



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ph N 2000/
Double 23

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY I

2000

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

**STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LE
TRAITEMENT DES THROMBOPENIES
INDUITES PAR LES HEPARINES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

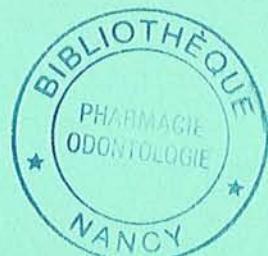
le 16 mai 2000

pour obtenir

le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Sophie JOPPIN



MEMBRES DU JURY

Président : **Monsieur Claude Vigneron**

Professeur

Juges : **Madame Marchand Arvier**
Monsieur Jeanmaire

Maître de Conférences
Pharmacien

Membre invité : **Madame FOHLEN-WALTER**

Interne des Hôpitaux

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ - NANCY I

2000

DG 81739

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

**STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LE
TRAITEMENT DES THROMBOOPENIES
INDUITES PAR LES HEPARINES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 16 mai 2000

pour obtenir

le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Sophie JOPPIN



MEMBRES DU JURY

Président :	Monsieur Claude Vigneron	Professeur
Juges :	Madame Marchand Arvier Monsieur Jeanmaire	Maître de Conférences Pharmacien
Membre invité	Madame FOHLEN-WALTER	Interne des Hôpitaux

BU PHARM. ODONTOL.



D 104 050780 6

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY I

Membres du personnel enseignant

Doyen : Chantal FINANCE

Vice Doyen : Anne ROVEL

DOYEN HONORAIRE

M. BERNANOSE André
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. MIRJOLET Marcel
M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEUR EMERITE

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie Clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie
M.	BAGREL Alain	Biochimie fondamentale et clinique, Biotechnologies
Mle	BATT Anne Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean Claude	Santé et Environnement
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie Cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Microbiologie moléculaire
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Biomathématiques, Biophysique et Audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie Madeleine	Biochimie
M.	HENRY Max	Biologie végétale
M.	HOFFMAN Maurice	Pharmacie clinique
M.	JACQUE Michel	Pharmacodynamie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MARTIN Jean Armand	Chimie minérale et Minéralogie
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique et Bromatologie
M.	REGNOUF DE VAINS Jean Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie - Parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie - Immunologie
M.	SIEST Gérard	Chimie Biologique
M.	SIMON Jean Michel	Droit et Economie de la Santé
M.	VIGNERON Claude	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - Virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie Thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacodynamie
M.	CHEVIN Jean Claude	Chimie minérale
M.	CHILLON Jean Marc	Pharmacologie
M.	COLLIN Jean François	Pôle européen
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	GBM - Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie Végétale et Mycologie
Mme	FUZELLIER Marie Claude	Pharmacognosie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GHERMANI Nour-Eddine	Biophysique - Biomathématiques
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie Clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie Paule	Biologie Végétale
Mle	HINZELIN Françoise	Biologie végétale et Pharmacognosie
M.	HUMBERT Thierry	Interactions moléculaires
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé et Environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie Galénique
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
M.	LEROY Pierre	Chimie analytique
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie - Virologie et Parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Immunologie - Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MIGNOT Bernard	Physique
M.	MONAL Jean Louis	Chimie Thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie France	Chimie analytique
Mme	ROVEL Anne	Immunologie - Hématologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie Cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacodynamie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratiques officinales
-----	------------------	-----------------------

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

SERMENT D'APOTHICAIRE

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

"LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS".

A notre président de thèse

Monsieur le professeur Claude VIGNERON
Professeur en hématologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect.

A nos juges

Madame MARCHAND - ARVIER

Maître de conférences en hématologie et en immunologie

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et encouragé tout au long de l'élaboration de ce travail.

Qu'il nous permette de lui témoigner ici l'expression de notre considération et notre vive sympathie.

Monsieur JEANMAIRE

Pharmacien

A qui nous adressons notre sincère reconnaissance pour avoir bien voulu accepter de juger notre travail.

SOMMAIRE



	Page
LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
A) THROMBOPENIES INDUITES PAR LES HEPARINES	5
I) PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOPENIES INDUITES PAR LES HEPARINES	6
I.1) Historique	6
I.2) Thrombopénies de type I (TIH I) et de type II (TIH II)	6
I.2.1) Thrombopénie induite par les héparines de type I	6
I.2.2) Thrombopénie induite par les héparines de type II	6
I.3) Incidence de la thrombopénie induite par les héparines de type II	7
I.3.1) Fréquence de la TIH II	7
I.3.2) Facteurs influençant l'incidence des thrombopénies induites par les héparines de type II	7
I.3.2.1) <i>Nature de l'héparine incriminée</i>	7
I.3.2.2) <i>Origine de l'héparine en cause</i>	7
I.3.2.3) <i>Dose et durée d'administration</i>	7
I.3.2.4) <i>Voie d'administration</i>	8
I.3.2.5) <i>Age et contexte clinique du patient</i>	8
I.4) Clinique des TIH II	8
I.5) Complications thrombotiques et hémorragiques des TIH II	8
I.5.1) Les thromboses consécutives à la thrombopénie induite par les héparines	8
I.5.1.1) <i>Les thromboses artérielles</i>	9
I.5.1.2) <i>Les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires</i>	9
I.5.2) Anomalies de la coagulation	10
I.6) Mécanisme immunologique des TIH II	10
I.6.1) Formation d'un complexe multimoléculaire H/F4P	10
I.6.2) Induction de la TIH par les anticorps antiH/F4P	10
I.6.2.1) <i>Anticorps d'isotype IgG</i>	10
I.6.2.2) <i>Isotypes IgA et IgM</i>	13
I.6.3) Facteurs favorisant l'apparition d'une TIH II avec thrombose	14
I.6.3.1) <i>Phénotype His 131 des récepteurs FcγR_{IIA}</i>	14
I.6.3.2) <i>Densité en récepteurs FcγR_{IIA} et degré d'activation plaquettaire</i>	14
I.6.3.3) <i>Nature de l'héparine incriminée</i>	14
I.6.3.4) <i>Rapport stœchiométrique entre l'héparine et le F4P</i>	18
I.6.3.5) <i>Isotype de l'IgG</i>	18

	Page
I.6.3.6) Existence d'un syndrome inflammatoire	18
I.6.3.7) Facteurs cliniques prédisposants	18
I.6.4) Autres cibles antigéniques que le facteur 4 plaquettaire	20
II) DIAGNOSTIC DES THROMBOPENIES INDUITES PAR LES HEPARINES	22
II.1) Diagnostic effectué par le clinicien	22
II.1.1) Le diagnostic effectué par le clinicien repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques	22
II.1.2) Diagnostic différentiel des TIH II	23
II.1.3) Difficulté d'établir le diagnostic de thrombopénie induite par les héparines de type II	23
II.2) Diagnostic de confirmation	24
II.2.1) Les tests fonctionnels	25
II.2.1.1) Test d'agrégation plaquettaire (PAA)	25
II.2.1.2) Test de libération de la sérotonine marquée (SRA)	26
II.2.1.3) Technique en cytométrie de flux	27
II.2.1.4) Test d'activation plaquettaire réalisé en microplaques : HIPAA	28
II.2.2) Les tests immunologiques utilisant la méthode ELISA	28
II.2.2.1) Principe	28
II.2.2.2) Réalisation du test	28
II.2.2.3) Interprétation de ces tests	29
II.2.2.4) Intérêt de la technique ELISA dans le diagnostic précoce de TIH II et la détection d'une réaction croisée entre l'héparine et les autres anticoagulants alternatifs	29
B) STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA THROMBOPENIE DE TYPE II	31
I) UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN CAS DE THROMBOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES OU D'ANTECEDENTS DE TIH II	34
II) INTERET DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF A L'HEPARINE NON FRACTIONNEE	35
III) INTERET DE L'ORGARAN® DANS LE TRAITEMENT DE LA THROMBOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES	36
III.1) Historique de l'Orgaran®	36

	Page
III.2) Composition chimique de l'Orgaran®	36
III.3) Pharmacologie de l'Orgaran®	37
III.3.1) Mécanisme d'action du danaparoïde	37
III.3.2) Propriétés pharmacologiques : comparaison avec les héparines	37
III.3.3) Efficacité et intérêt de l'Orgaran®	38
III.4) Pharmacocinétique de l'Orgaran®	39
III.4.1) Absorption et distribution	39
III.4.2) Métabolisme et élimination	40
III.4.3) Adaptation de posologie	40
<i>III.4.3.1) En cas d'insuffisance rénale</i>	40
<i>III.4.3.2) En cas d'insuffisance hépatique</i>	41
<i>III.4.3.3) Influence de l'âge et du poids</i>	41
III.5) Indications et posologies	41
III.5.1) Indications retenues pour l'AMM en France	41
III.5.2) Indications retenues à l'étranger	42
III.5.3) Posologies, voies d'administration et activité anti Xa attendue	43
III.5.4) Modalités de relais par les AVK	47
III.6) Tolérance de l'Orgaran®	48
III.6.1) Effets secondaires de l'Orgaran®	48
<i>III.6.1.1) Gravité des saignements sous Orgaran®</i>	48
<i>III.6.1.2) Mesures à prendre en cas de saignements sous Orgaran®</i>	49
III.6.2) Contre-indications de l'Orgaran®	49
III.6.3) Mises en garde et précautions particulières d'emploi du danaparoïde	50
<i>III.6.3.1) Mise en garde</i>	50
<i>III.6.3.2) Précautions d'emploi</i>	50
III.6.4) Grossesse et allaitement	51
III.6.5) Interactions médicamenteuses	52
III.6.6) Surveillance du traitement par Orgaran®	53
<i>III.6.6.1) Réalisation d'un test de réactivité croisée in vitro</i>	53
<i>III.6.6.2) Surveillance biologique du traitement par danaparoïde</i>	54
III.6.7) Surdosage	54
III.7) Données pharmaceutiques et administratives	55
IV) INTERET DES HIRUDINES DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF A L'HEPARINE NON FRACTIONNEE	56
IV.1) Historique médicamenteux	56
IV.2) Structure et originalité de la molécule de Refludan® (lépirudine : une hirudine recombinante)	56

	Page
IV.3) Pharmacologie	57
IV.3.1) Mécanisme d'action	57
<i>IV.3.1.1) Principaux rôles de la thrombine dans l'hémostase</i>	57
<i>IV.3.1.2) Inhibition de la thrombine : les inhibiteurs directs et indirects de la thrombine</i>	57
<i>IV.3.1.3) Liaison hirudine- thrombine</i>	58
IV.3.2) Comparaison avec l'héparine	60
IV.3.3) Propriétés pharmacodynamiques	60
IV.4) Pharmacocinétique	61
IV.4.1) Distribution	61
IV.4.2) Métabolisme	61
IV.4.3) Elimination	62
IV.4.4) Pharmacocinétique chez les populations à risque	62
<i>IV.4.4.1) Sujet âgé</i>	62
<i>IV.4.4.2) Insuffisant rénal ou hémodialysé</i>	62
IV.5) Indications thérapeutiques	62
IV.5.1) Posologie et mode d'administration	63
<i>IV.5.1.1) Posologie initiale</i>	63
<i>IV.5.1.2) Surveillance du traitement par Refludan®</i>	63
<i>IV.5.1.3) Adaptation de la posologie en fonction du TCA</i>	63
<i>IV.5.1.4) Relais par un traitement anticoagulant oral</i>	63
<i>IV.5.1.5) Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal</i>	64
IV.5.2) Efficacité de l'hirudine recombinante en cas de thrombopénie induite par les héparines	64
IV.6) Tolérance	65
IV.6.1) Effets indésirables	65
<i>IV.6.1.2) Effets secondaires hémorragiques</i>	65
<i>IV.6.1.1.1) Influence de la dose administrée sur la fréquence des effets secondaires hémorragiques de la lépirudine</i>	66
<i>IV.6.1.1.2) Comparaison du risque hémorragique de la lépirudine et des héparines de bas poids moléculaire</i>	66
<i>IV.6.1.1.3) Augmentation des effets secondaires de la lépirudine en association avec des thrombolytiques</i>	66
<i>IV.6.1.1.4) Réactions allergiques</i>	66
<i>IV.6.1.1.5) Etude de pharmacovigilance</i>	67
IV.6.2) Surdosage	67
IV.6.3) Contre-indications	68
IV.6.4) Précautions d'emploi	68
<i>IV.6.4.1) En présence d'anticorps anti-hirudine</i>	68
<i>IV.6.4.2) En cas de réintroduction</i>	69
IV.6.5) Interactions médicamenteuses	69
IV.6.6) Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement	69
IV.7) Données administratives et pharmaceutiques	69
IV.7.1) Données administratives	69

	Page
IV.7.2) Données pharmaceutiques	70
<i>IV.7.2.1) Durée et conditions de conservation</i>	70
<i>IV.7.2.2) Précautions concernant la reconstitution</i>	70
IV.8) Conclusion	70
 V) INTERET DE L'ARGATROBAN® DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX HEPARINES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES	 71
 VI) INTERET DE L'ILOMEDINE DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF A L'HEPARINE NON FRACTIONNEE	 71
VI.1) Structure chimique de l'iloprost	71
VI.1.1) Originalité de l'iloprost	71
VI.2) Pharmacologie de l'iloprost	72
VI.3) Pharmacocinétique de l'iloprost	73
VI.3.1) Absorption et distribution de l'iloprost	73
VI.3.2) Métabolisme et élimination de l'iloprost	74
VI.3.3) Influence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost	74
VI.3.4) Influence de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de l'iloprost	74
VI.4) Indications et posologies	74
VI.4.1) Indications	74
VI.4.2) Mode d'emploi et posologies	75
<i>VI.4.2.1) Posologie de l'iloprost</i>	75
<i>VI.4.2.2) Mode d'emploi</i>	76
VI.4.3) Surveillance du traitement	77
VI.5) Tolérance	77
VI.5.1) Effets indésirables	77
VI.5.2) Surdosage	78
VI.5.3) Contre-indications	78
VI.5.4) Grossesse et allaitement	78
VI.5.5) Précautions d'emploi	78
VI.5.6) Interactions médicamenteuses	79
VI.6) Données pharmaceutiques et administratives	79
VI.6.1) Formes et présentation	79
VI.6.2) Conditions de conservation	80
VI.6.3) Données administratives	80

	Page
VI.7) Conclusion	80
VII) INTERET DES AUTRES ANTIAGREGEANTS PLAQUETTAIRES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUIITE PAR LES HEPARINES	80
VII.1) L'aspirine et le dipyridamole	80
VII.2) Le dextran 40	81
VII.4) La ticlopidine (Ticlid®)	82
VIII) INTERET DES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSE (IVIG) EN CAS DE THROMBOPENIE INDUIITE PAR LES HEPARINES	82
IX) INTERET DES ANTICORPS ANTI GPIIBIIIA (REOPRO®) EN CAS DE THROMBOPENIE INDUISTE PAR LES HEPARINES	83
X) INTERET DE L'ANCROD® DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX HEPARINES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUISTE PAR LES HEPARINES	84
XI) INTERET DES THROMBOLYTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE LA THROMBOPENIE INDUISTE PAR LES HEPARINES	85
XII) INTERET DE LA PLASMAPHERESE DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX HEPARINES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUISTE PAR LES HEPARINES	86
XIII) AUTRES TRAITEMENTS PRATIQUES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUISTE PAR LES HEPARINES	86
C) CONDUITE A TENIR ET RECOMMANDATIONS EN CAS DE THROMBOPENIE INDUISTE PAR LES HEPARINES	89
CONCLUSION	92
BIBLIOGRAPHIE	96

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- AT III** : antithrombine III
- AVK** : antivitamine K
- ELISA** : Enzyme Like Immunosorbent Assay
- F4P** : Facteur 4 Plaquettaire
- H/F4P** : Complexe Héparine - Facteur 4 Plaquettaire
- HBPM** : Héparine de Bas Poids Moléculaire
- HIPAA** : Heparin induced platelet activating assay
- HNF** : Héparine non fractionnée
- INR** : International Normalized Ratio
- IV** : intraveineux
- IgG** : immunoglobuline G
- IgM** : immunoglobuline M
- IgA** : immunoglobuline A
- PNN** : Polynucléaire Neutrophile
- SRA** : Serotonin Release Assay
- TCA** : Temps de Céphaline Activé
- TIH** : Thrombopénie Induite par les Héparines
- TIH I** : Thrombopénie Induite par les Héparines de type I
- TIH II** : Thrombopénie Induite par les Héparines de type II



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 a contribué à l'augmentation de l'utilisation des héparines dans la prophylaxie des accidents thrombotiques.

Mais, leur utilisation massive et prolongée s'est développée et avec elle la fréquence de l'effet secondaire le plus sérieux des héparines : la thrombopénie induite par les héparines⁴⁹.

Les thrombopénies et les thromboses induites par les héparines (TIH) n'ont été réellement individualisées qu'au début des années 1970 malgré les observations incomprises de thromboses artérielles sous héparine rapportées par Weissman et Tobin en 1958, puis Roberts et al en 1964⁶⁵.

Il existe deux types très différents de thrombopénie induite par les héparines : la thrombopénie de type I et celle de type II (TIH I et TIH II).

Alors que la thrombopénie induite par les héparines de type I est bénigne, transitoire et modérée, la thrombopénie de type II, de mécanisme immunologique, est sévère et ses conséquences thrombotiques sont gravissimes.

Nous nous intéresserons donc exclusivement à la thrombopénie induite par les héparines de type II en étudiant successivement sa physiopathologie, son diagnostic et la stratégie thérapeutique mise en œuvre. Enfin, nous évoquerons la conduite à tenir pour prévenir cette complication du traitement héparinique.

**STRATEGIES THERAPEUTIQUES
DANS LE TRAITEMENT DES
THROMBOOPENIES INDUITES
PAR LES HEPARINES**

**A) THROMBOPENIES INDUITES
PAR LES HEPARINES**

I) PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOPENIES INDUITES PAR LES HEPARINES

I.1) Historique

Dès 1942, Copley et Robb décrivent la survenue d'une thrombopénie transitoire chez l'animal après injection d'héparine.

Cette observation est confirmée en 1948 par Fidlar et al⁴². Roberts et al en 1964 rapporte l'observation, non comprise, de thromboses artérielles sous héparine⁶⁵.

En 1962, Gollub et Ulin constatent une thrombopénie transitoire chez l'Homme et, en 1969, Natelson décrit une thrombopénie associée à un syndrome thrombotique extensif suite à l'administration d'héparine¹¹.

Depuis le début des années 70, de nombreuses publications font état, au cours de traitements à l'héparine, de thrombopénies associées parfois à des complications thromboemboliques, plus rarement à des complications hémorragiques⁴².

I.2) Thrombopénies de type I (TIH I) et de type II (TIH II)

Deux types de thrombopénie induite par les héparines sont généralement distingués : la TIH I et la TIH II.

I.2.1) Thrombopénie induite par les héparines de type I

La TIH I est une pathologie fréquente (10 à 20% des patients traités par héparine), bénigne et transitoire. Elle survient précocement entre le deuxième et le cinquième jour de traitement et résulte de l'activation directe des plaquettes par l'héparine (du fait de l'effet proagrégant de cette dernière)^{12,57,31}. Le patient reste asymptomatique et sa numération plaquettaire n'est que modérément abaissée (généralement supérieure à 100 G/l)^{12,57,85}. L'évolution est favorable sans séquelle clinique⁵⁹ et ne nécessite pas l'arrêt de l'héparine incriminée^{57,124,65}.

I.2.2) Thrombopénie induite par les héparines de type II

A l'inverse, la TIH II est une complication sévère du traitement par les héparines⁵⁹.

Cette pathologie survient rarement (moins de 5% des traitements par l'héparine) et tardivement (généralement entre le cinquième et le quinzième jour d'héparinothérapie ou plus précocement en cas de réexposition à l'héparine).

Elle persiste si l'héparinothérapie est poursuivie et peut induire des complications thromboemboliques veineuses ou artérielles gravissimes et, dans de rares cas, des complications hémorragiques.

En effet, le risque de séquelles graves est élevé puisque la TIH II est responsable d'une mortalité de 30% et d'une morbidité de 20%.

Cette pathologie d'origine immunologique nécessite impérativement, contrairement à la TIH I, l'arrêt de l'héparine incriminée dans les plus brefs délais⁵⁹.

I.3) Incidence de la thrombopénie induite par les héparines de type II

I.3.1) Fréquence de la TIH II

La majorité des auteurs décrivent une incidence entre 1 et 5% avec les héparines non fractionnées et de 1% (voire moins) avec les héparines de bas poids moléculaire^{105,113,3}.

I.3.2) Facteurs influençant l'incidence des thrombopénies induites par les héparines de type II

I.3.2.1) *Nature de l'héparine incriminée*

Il semble en effet que le **potentiel thrombocytopéniant des héparines de bas poids moléculaire soit inférieur à celui des héparines non fractionnées** du fait du degré de sulfatation et du poids moléculaire moindre des HBPM par rapport à celui des HNF¹⁵².

Les HBPM, en traitement prophylactique ou curatif de la maladie thromboembolique, tendent donc à supplanter les HNF du fait de leur effet thrombocytopéniant moins fréquent¹⁹ mais aussi moins grave²⁷. Néanmoins, tous les types d'héparines ont été mis en cause dans la TIH³⁸.

I.3.2.2) *Origine de l'héparine en cause*

Il semble que **l'héparine d'origine bovine soit beaucoup plus souvent mise en cause (15,6%) que l'héparine porcine (5,8%)**^{42,27} (mais l'héparine bovine n'est plus commercialisée en France)⁶⁶.

I.3.2.3) *Dose et durée d'administration*

La fréquence de la thrombopénie augmente avec la dose¹⁶ et la durée d'administration de l'héparine². Warkentin décrit ainsi une fréquence de 1% après une semaine et de 3% après deux semaines de traitement par HNF¹⁵².

Cependant, des thrombopénies ont été décrites suite à l'administration de faibles doses comme celles utilisées pour maintenir fonctionnel un dispositif IV (cathéter ou chambre implantable)¹⁸. Poulouze souligne également le risque itératif de thrombopénie lors d'une réexposition à l'héparine chez des malades sensibilisés¹¹⁹.

I.3.2.4) Voie d'administration

Des TIH II ont été décrites quelle que soit la voie d'administration et l'indication du traitement¹¹⁸ mais il semble néanmoins que la voie intraveineuse expose davantage que la voie sous-cutanée à cette complication^{42,139}.

I.3.2.5) Age et contexte clinique du patient

La fréquence des thrombopénies induites par les héparines semble également supérieure après cinquante ans sans différenciation significative entre les deux sexes. Cette observation s'explique peut-être par une plus grande prédisposition aux complications thromboemboliques veineuses et artérielles et par un plus grand nombre de traitements anticoagulants par héparine à partir de cet âge⁴².

I.4) Clinique des TIH II

Les malades développant une TIH II présentent en général une thrombopénie franche (avec **un nombre de plaquettes inférieur à 100 G/l**^{147,122,57} voire souvent inférieur à 50 G/l¹¹⁸) ou une chute brutale de la numération plaquettaire supérieure à 40% par rapport à sa valeur initiale^{93,65}.

Cette complication survient, dans 80% des cas, **entre le cinquième et le quinzième jour d'héparinothérapie ou plus précocement en cas d'exposition antérieure récente à l'héparine**^{147,10,18}.

La thrombopénie induite par les héparines conduit à une **hyperagrégabilité des plaquettes**¹¹⁸ dont la durée de vie est réduite⁴¹. Il s'agit d'une **thrombopénie périphérique** ; en effet, la richesse en mégacaryocytes plaquettogènes de la moelle est normale ou augmentée.

La thrombopénie régresse généralement en **un à cinq jours à l'arrêt du traitement par l'héparine incriminée**¹¹⁸.

Les manifestations cliniques sont dominées par des **thromboses** chez près d'un malade sur deux et par des anomalies de la coagulation dans 25% des cas (avec de rares hémorragies)⁶⁵.

I.5) Complications thrombotiques et hémorragiques des TIH II

I.5.1) Les thromboses consécutives à la thrombopénie induite par les héparines

Les thromboses observées sont **majeures**, à la fois **artérielles et veineuses**, de novo ou suite à l'extension de thromboses préexistantes.

I.5.1.1) Les thromboses artérielles

Les thromboses artérielles sont les plus typiques quoique les moins fréquentes que les thromboses veineuses⁶⁵.

Elles touchent le plus souvent l'aorte abdominale et ses branches²⁸, les artères cérébrales, spinales et rénales⁴⁹. Les coronaires, les artères mésentériques et les troncs artériels des membres inférieurs peuvent également être touchés et conduire à des infarctus du myocarde ou à des infarctus intestinaux⁶⁵.

Des nécroses cutanées peuvent également survenir (assez peu couramment) une à deux semaines après le début de l'héparinothérapie au niveau des sites d'injection sous-cutanés. Un érythème et une plaque indurée apparaissent en premier lieu puis, dans de rares cas, guérissent tandis que le plus souvent apparaît une lésion nécrotique foncée ou noire²².

Ces thromboses artérielles sont parfois multiples, extensives et emboligènes. Les thrombi extraits chirurgicalement sont blancs (d'où l'appellation de "**syndrome du caillot blanc**" donnée aux TIH II), fibrinoplaquettaires mais aussi très riches en leucocytes, en monocytes et en cellules macrophagiques⁹³.

I.5.1.2) Les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires

Les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires sont plus fréquentes bien que leur incidence soit souvent sous-estimée⁶⁵.

Le risque d'événements thrombotiques persiste plusieurs semaines après l'exposition à l'héparine. Ainsi, Warkentin a observé que les patients, avec une TIH II sans thrombose, présentent un risque de thrombose veineuse profonde à trente jours égal à 50% et un risque d'embolie pulmonaire égal à 25%⁹³.

Certains facteurs semblent favoriser l'apparition d'une thrombose. En effet, les événements thrombotiques se produisent plus fréquemment au niveau des sites où préexistait la pathologie (dans le cas d'une héparinothérapie curative)⁵⁹. L'existence d'une lésion d'un vaisseau (pose d'un cathéter intravasculaire par exemple), d'une maladie cardio-vasculaire préexistante ou d'une intervention chirurgicale favorise l'apparition d'une thrombose veineuse¹⁵³.

En conclusion, ces thromboses sont lourdes de conséquences et peuvent mettre la vie du malade en danger.

En effet, les TIH II conduisent à des hémiplégies³⁰ et, dans 20% des cas, à des amputations (consécutives à des thromboses artérielles des membres inférieurs ayant évolué en gangrène). C'est pourquoi il est indispensable de réaliser un suivi régulier et attentif de la numération plaquettaire afin de prévenir l'apparition de thromboses. La numération des plaquettes du malade doit être réalisée deux fois par semaine les trois premières semaines puis une fois tous les quinze jours ensuite¹²⁷.

I.5.2) Anomalies de la coagulation

Des anomalies de la coagulation sont associées à la thrombopénie dans 25% des cas⁶⁵.

Elles peuvent varier d'une simple élévation des produits de dégradation de la fibrine à un tableau complet de consommation intravasculaire (chez une minorité de patients atteints de TIH) avec diminution du fibrinogène et des facteurs du complexe prothrombinique ou des taux d'antithrombine III et de protéine C)^{42,139}.

Enfin, des manifestations hémorragiques souvent bénignes (purpura, hémorragies cutanéomuqueuses, hématome au point d'injection) peuvent survenir mais elles sont plus rares (dans moins de 20% des cas)²³. Elles peuvent exceptionnellement être sévères (hémorragies intracrâniennes, rétropéritonéales, gastro-intestinales ou surrenales)¹⁸.

I.6) Mécanisme immunologique des TIH II

Le mécanisme physiopathologique des thrombopénies induites par les héparines de type II est vraisemblablement **immunologique**.

L'hypothèse retenue aujourd'hui pour expliquer la thrombopénie et les thromboses est la suivante :

I.6.1) Formation d'un complexe multimoléculaire H/F4P

L'héparine injectée se lie au facteur IV plaquettaire (F4P) présent dans la circulation sanguine (le F4P est libéré en petite quantité par les plaquettes et/ou lié aux glycosaminoglycans (GAG) à la surface des cellules endothéliales et libéré par l'injection d'héparine^{98,6}).

Cette liaison entre l'héparine et le F4P conduit à la formation de **complexes multimoléculaires héparine-F4P (H/F4P)** qui sont les **antigènes majeurs de la TIH II**⁵ (découverts en 1994 par des chercheurs français et allemands).

Ces complexes se lient à des sites de fixation pour l'héparine présents à la surface des plaquettes (d'autant plus facilement que celles-ci sont activées^{6,18}).

I.6.2) Induction de la TIH par les anticorps anti H/F4P

I.6.2.1) *Anticorps d'isotype IgG*

Le système immunitaire, en cas de TIH II, synthétise des anticorps, essentiellement des IgG, dirigés contre les complexes héparine-facteur IV plaquettaire (H/F4P) et se liant à ces derniers par leur fragment F(ab'2) pour former, à la surface des plaquettes, des complexes immuns composés de facteur IV plaquettaire, d'héparine et d'immunoglobulines G (F4P/H/IgG)¹⁰⁵.

La liaison de l'anticorps à H/F4P augmente l'affinité du fragment Fc des IgG pour leurs récepteurs⁶.

Ces récepteurs sont:

- Fc γ RI à la surface des monocytes et des macrophages.
- Fc γ RII à la surface des polynucléaires neutrophiles, des cellules endothéliales, des monocytes et des lymphocytes.
- Fc γ RIII à la surface des polynucléaires neutrophiles, des monocytes, des cellules NK, de certains lymphocytes T et des polynucléaires éosinophiles.
- **Fc γ R_{IIA} à la surface des plaquettes**, exprimé avec une grande variabilité selon les sujets et le degré d'activation plaquettaire (entre 700 et 4000 récepteurs par plaquette).

La fixation d'IgG/H/F4P sur Fc γ R_{IIA} à la surface plaquettes entraîne une activation inter et intraplaquettaire¹⁵⁴ :

- **les plaquettes opsonisées** (c'est-à-dire recouvertes d'IgG à leur surface) agrègent et sont éliminées par les phagocytes mononucléés (au niveau de la rate et du foie), ce qui conduit à l'apparition d'une thrombopénie.
- **les plaquettes libèrent le F4P**, issu des granules alpha, et des micro particules procoagulantes qui contribuent aux complications thrombotiques et, dans certains cas, à l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée.

Chez les patients atteints de TIH II avec thrombose (HITT), on observe **une activation globale de la cascade de la coagulation**¹¹³ (diminution de la protéine C, de l'antithrombine III, du cofacteur de l'héparine II).

Schéma 1 : Structure du facteur 4 plaquettaire (F4P) libéré par les granules (lors de l'activation des plaquettes (d'après Amiral⁷)

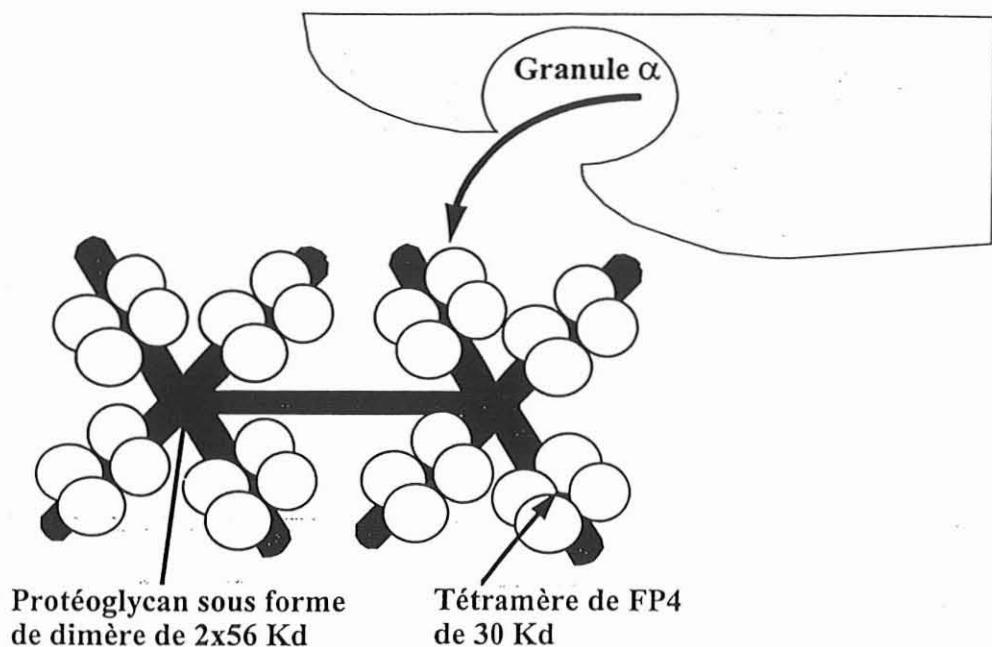
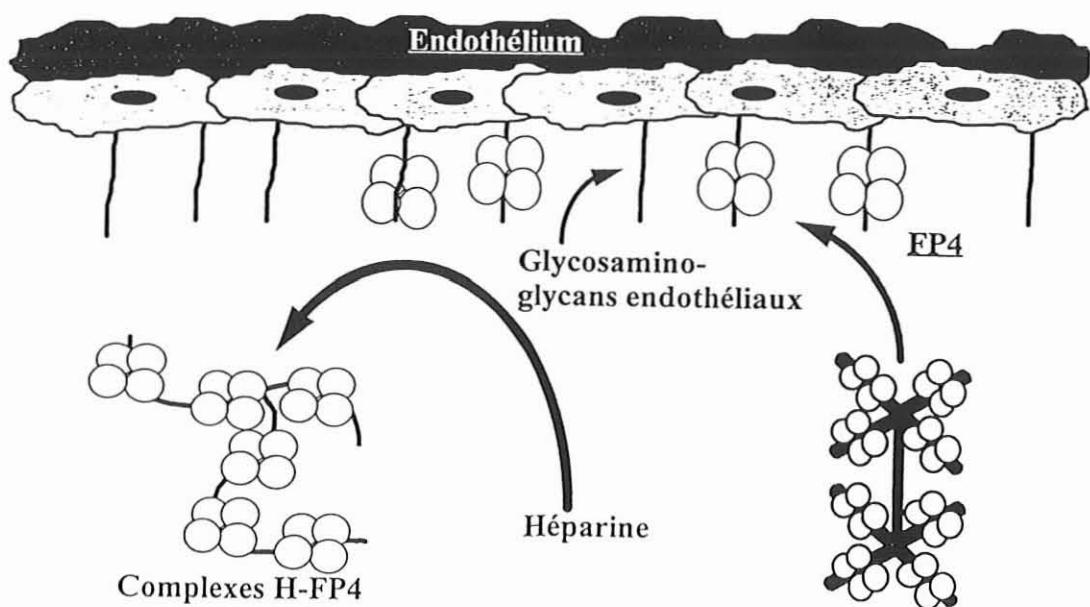


Schéma 2 : Déplacement du facteur plaquettaire 4 (F4P) fixé sur les glycosaminoglycans endothéliaux par l'héparine et formation de complexes circulants héparine – F4P, capables de se fixer sur les plaquettes et ce d'autant plus qu'elles sont activées



L'activation des monocytes, des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles (conduisant à l'élimination des plaquettes) pourrait être augmentée *in vivo* du fait de l'environnement sanguin et endothérial favorisant **l'interaction entre les plaquettes activées et ces cellules** au niveau des foyers d'activation de l'hémostase et/ou inflammatoires⁶.

Le F4P libéré par les plaquettes activées se fixe à l'héparine circulante pour former un complexe qui inactive cette dernière^{122,65} ; apparaît alors une **résistance à l'anticoagulant** qui participe au développement de la thrombose.

Le F4P contribue également à la formation de nouveaux complexes immuns F4P/ H/IgG qui entretiennent l'activation plaquettaire¹⁰⁵.

De plus, **l'excès de F4P** ne pouvant être neutralisé par l'héparine **se fixe sur les glycosaminoglycans** présents à la surface des cellules endothéliales (les glycosaminoglycans sont des molécules endogènes héparine-like, en particulier de l'héparan sulfate)¹⁸.

L'adhésion des IgG à ce complexe conduit à l'activation et à **la lésion des cellules endothéliales**, à l'expression de facteur tissulaire endothérial et à la génération de thrombine, favorisant ainsi **l'apparition de la thrombose**¹⁵⁴.

I.6.2.2) Isotypes IgA et IgM

La présence d'anticorps d'isotype IgA et/ou IgM (sans IgG) chez des patients avec une TIH suggère l'existence d'un **mécanisme indépendant du récepteur Fc_YR_{IIA}**^{6,5}.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le rôle des IgA et des IgM dans la thrombopénie induite par les héparines :

- la fixation du complément par les IgM provoquerait la lyse et l'activation des plaquettes⁷.
- la liaison avec les plaquettes activées par la thrombine sans intervention de Fc⁵.
- ou un mécanisme, plus probable, impliquerait, dans les états pré-thrombotiques et inflammatoires, **la liaison des anticorps d'une part aux complexes H/F4P à la surface des plaquettes (par F(ab)'2)** et, **d'autre part, à leurs récepteurs cellulaires spécifiques**(Fc_YR sur les lymphocytes pour les IgM et Fc_YR sur les monocytes et les PNN pour les IgA).

La fixation des anticorps à ces cellules **permettrait l'élimination des plaquettes par phagocytose et l'activation plaquettaire associée in vivo à l'activation de la coagulation**⁶.

De plus, les IgA et les IgM réagiraient aussi avec les cellules endothéliales en se liant aux complexes F4P/glycosaminoglycans endothéliaux et provoqueraient ainsi des réactions procoagulantes et la lésion de l'endothélium⁵.

I.6.3) Facteurs favorisant l'apparition d'une TIH II avec thrombose

Des anticorps dirigés contre H/F4P ont été mis en évidence chez des patients sous héparinothérapie ne souffrant ni de thrombopénie ni de thrombose⁶. De même, on peut s'interroger sur le fait que seuls certains patients atteints de TIH développent des thromboses.

Ces observations montrent que, même si la présence d'anticorps antiF4P augmente le risque de TIH II, il existe d'autres facteurs favorisant, sous héparinothérapie, l'apparition d'une thrombopénie et/ou d'une thrombose.

I.6.3.1) *Phénotype His 131 des récepteurs FcγR_{IIA}*

Le phénotype **His 131** (c'est-à-dire la présence en 131 au niveau du récepteur FcγR_{IIA} d'une histidine à la place d'une arginine) est fréquemment observé chez les patients souffrant d'une TIH¹⁵³.

Or, celui-ci conditionne une plus grande réactivité des plaquettes avec les anticorps héparine- dépendants. C'est pourquoi, même si la présence de FcγR_{IIA} His à la surface des plaquettes n'est pas indispensable au développement d'une TIH II⁸, les hétérozygotes et les homozygotes pour le phénotype His 131 semblent avoir un **risque augmenté de TIH avec ou sans thrombose**.

I.6.3.2) *Densité en récepteurs FcγR_{IIA} et degré d'activation plaquettaire*

Les patients avec une TIH II possèdent une **densité en récepteurs FcγR_{IIA} augmentée** et montrent ainsi une réactivité supérieure vis-à-vis des complexes H/F4P⁵.

De même, le **degré d'activation plaquettaire** joue un rôle déterminant car les plaquettes possèdent à leur surface une quantité accrue de récepteurs FcγR_{IIA} et de sites de fixation pour l'héparine^{6,22}.

I.6.3.3) *Nature de l'héparine incriminée*

L'affinité d'une héparine pour le facteur 4 plaquettaire augmente avec la **longueur de la chaîne de l'anticoagulant son degré de sulfatation et sa charge négative**²².

Ceci explique l'affinité faible des héparines de bas poids moléculaire pour le F4P et donc l'incidence moindre des TIH II avec les HBPM.

Schéma 3 : Physiopathologie de la thrombopénie induite par les héparines (d'après Leopoldo, Cancio et al²²)

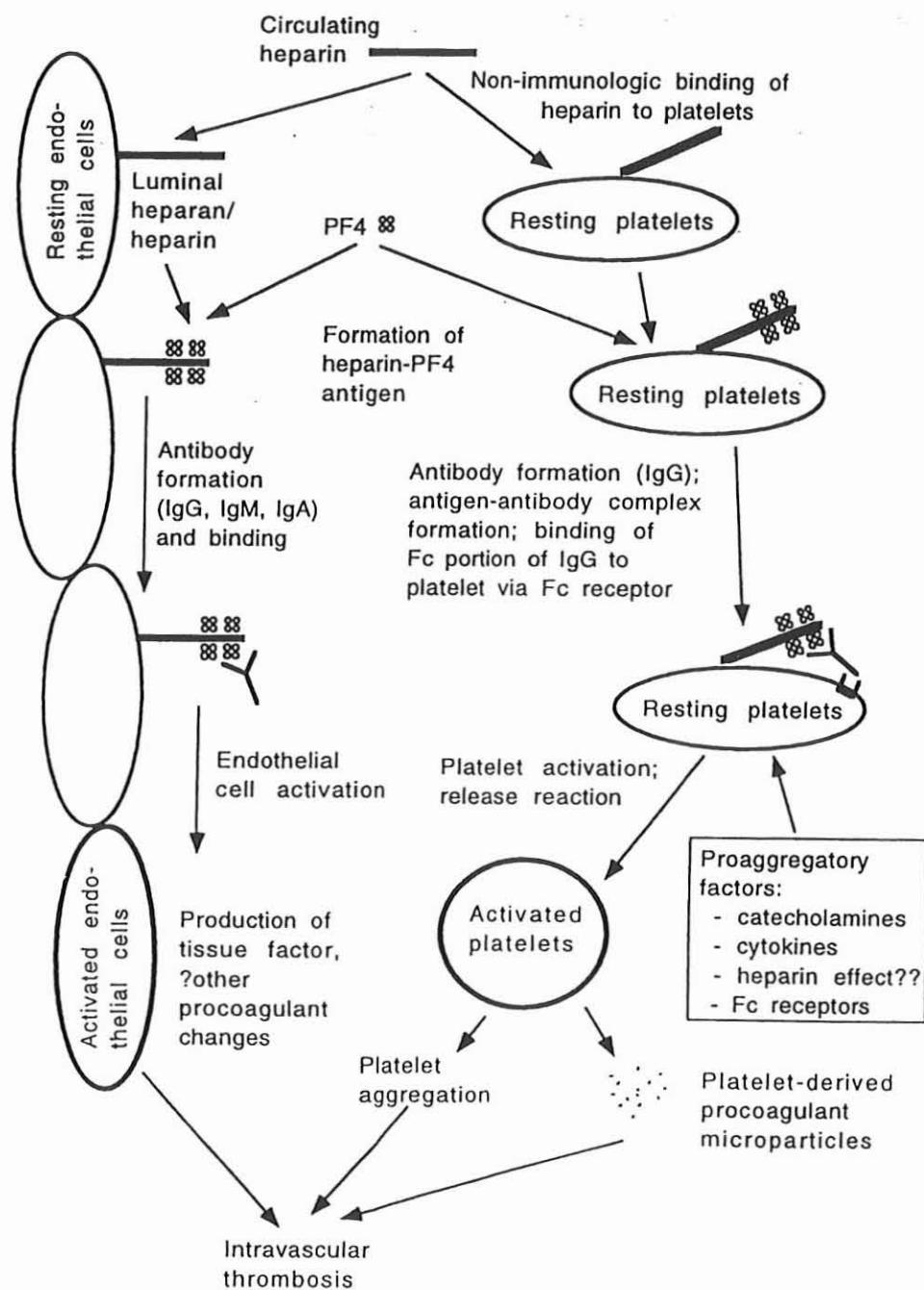


Schéma 4 : Schéma représentant les mécanismes des TIH II provoquées par les anticorps dirigés contre les complexes d'héparine et de facteur plaquettaire 4 (FP4) (d'après Amiral⁷)

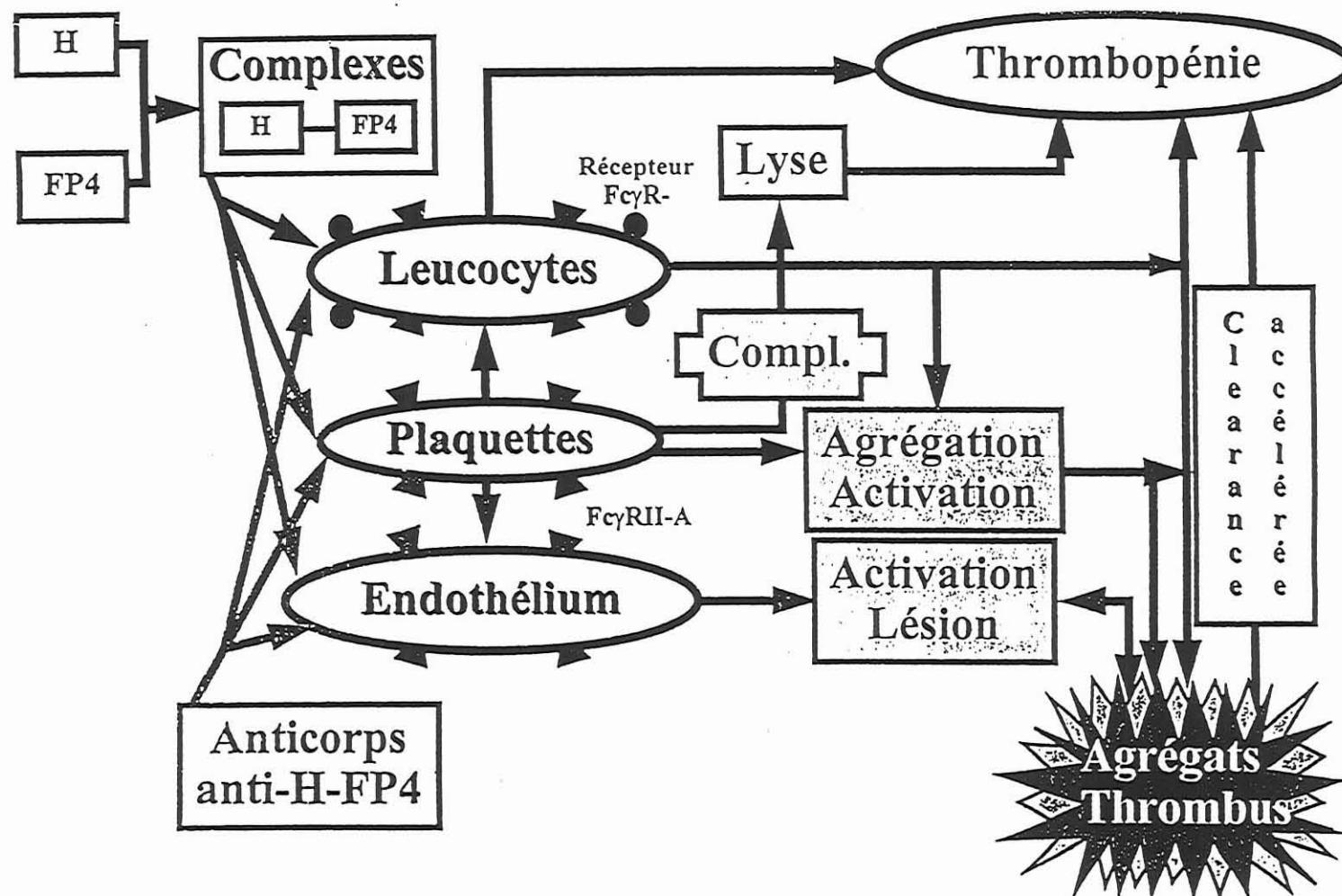
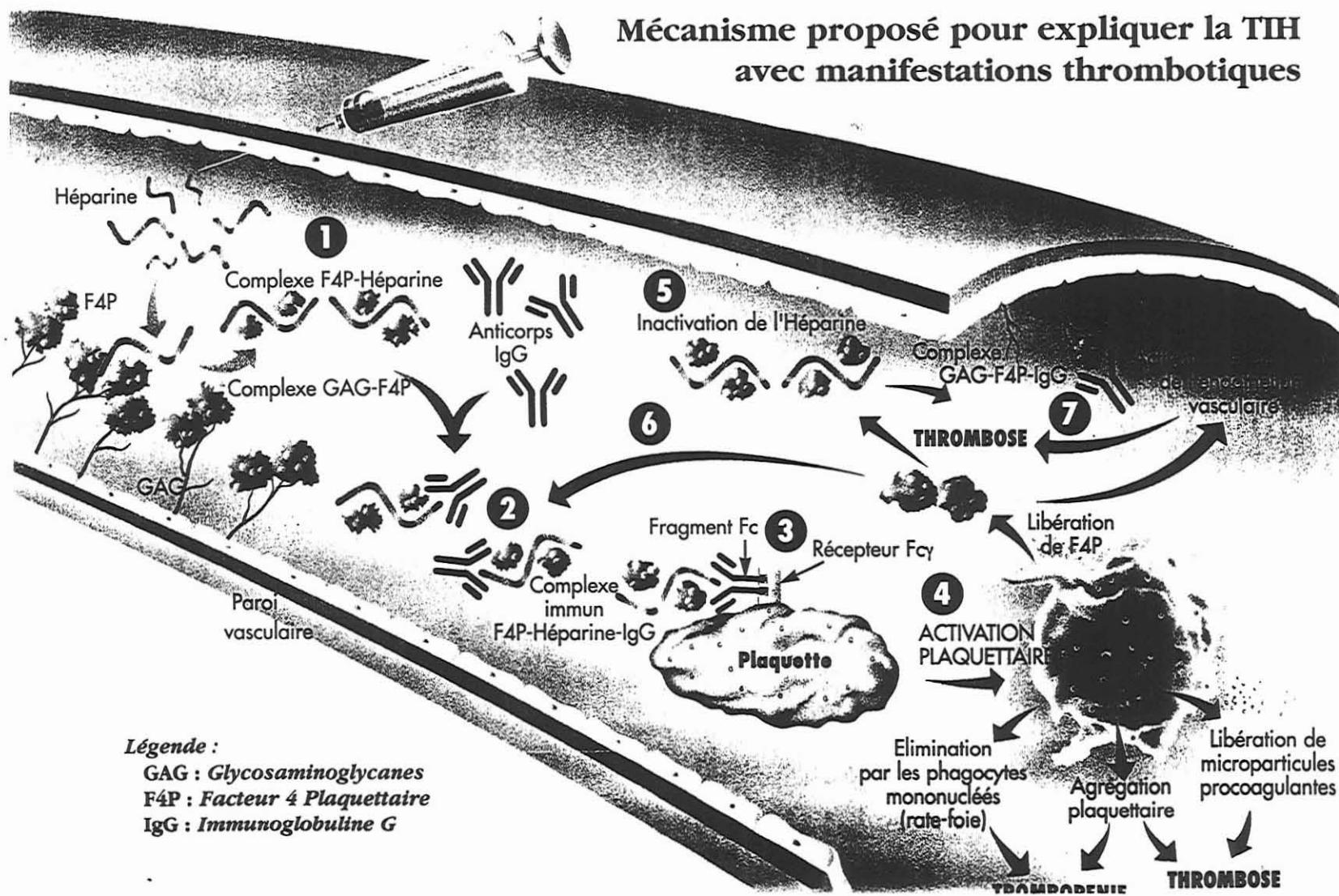


Schéma 5 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la thrombopénie induites par les héparines avec manifestations thrombotiques (d'après E de Maistre et Th Lecompte¹⁰⁵)



I.6.3.4) Rapport stœchiométrique entre l'héparine et le F4P

Une relation inverse existe entre le **PM de l'héparine incriminée** et la concentration requise pour la formation d'un complexe H/F4P.

En effet, une molécule d'héparine non fractionnée peut fixer 2 à 4 tétramères de F4P tandis que plusieurs molécules d'héparine de bas poids moléculaire et d'héparine à courte chaîne sont nécessaires pour fixer un tétramère de F4P et relier les tétramères entre eux⁷.

Cette observation explique donc la différence de concentration en héparine requise pour la formation de complexes H/F4P et l'incidence moindre des TIH II avec les HBPM comparativement aux HNF.

En outre, une concentration en facteur plaquettaire supérieure à celle de l'héparine non fractionnée augmente la fixation des complexes H/F4P et des IgG à la surface des plaquettes. Mac Donald et Horne ont en effet montré que le complexe H/F4P pouvait se lier (par l'héparine plus que par le F4P) indépendamment de l'IgG mais **seulement si la concentration en F4P est supérieure à celle de l'héparine non fractionnée**.

Les patients moins exposés à l'activation plaquettaire et à de hauts taux de F4P circulants seraient plus protégés de la TIH II avec ou sans thrombose. A l'inverse, **de hauts taux de F4P et une activation plaquettaire (lors d'une chirurgie récente par exemple) augmentent le risque de développer une TIH II**⁷⁴.

I.6.3.5) Isotype de l'IgG

Le risque de TIH II semble plus élevé avec l'isotype IgG2 qu'avec les isotypes IgM et IgA.

I.6.3.6) Existence d'un syndrome inflammatoire

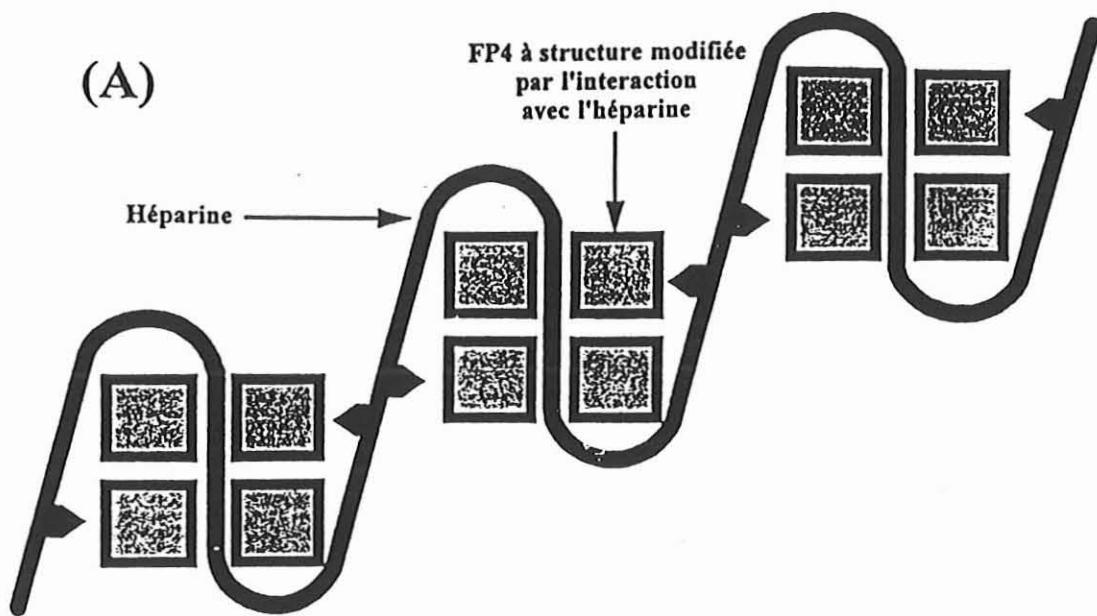
La production de cytokines au cours d'un **syndrome inflammatoire** pourrait amplifier les interactions cellulaires (entre les monocytes, les lymphocytes, les plaquettes, les polynucléaires...) et la pathogénicité des anticorps⁶.

I.6.3.7) Facteurs cliniques prédisposants

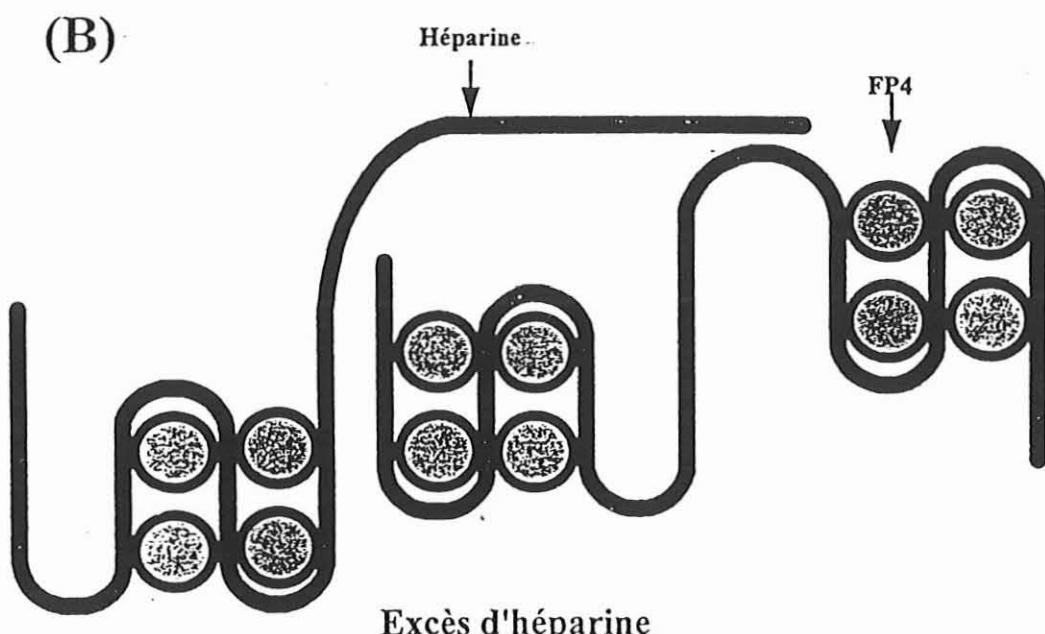
L'existence d'une maladie vasculaire fondamentale préexistante ou périphérique (thrombose artérielle ou veineuse, athérosclérose), une stase veineuse suite à une opération ou à la présence d'un matériel intravasculaire (cathéter) prédisposent à la TIH II. De même, **une infection, un stress chirurgical, une maladie cardiaque ischémique (l'infarctus du myocarde par exemple) ou l'anorexie nerveuse** peuvent augmenter l'agrégabilité des plaquettes.

L'âge, enfin, favorise l'apparition d'une thrombose mais ceci peut s'expliquer par l'incidence croissante des anomalies vasculaires préexistantes avec l'âge.

Schéma 6 : Représentation de l'interaction entre l'héparine non fractionnée et le facteur plaquettaire 4 (F4P) en présence d'un rapport stoechiométrique (A) ou d'un excès d'héparine (B) (d'après Amiral⁷).



Rapport optimum héparine-FP4



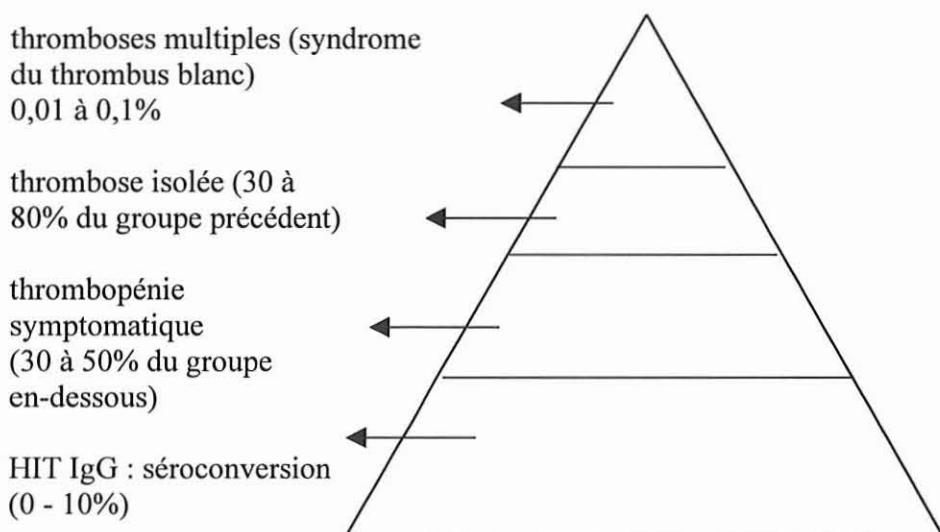
Excès d'héparine

En conclusion, Warkentin¹⁵³ décrit l'implication d'un "**modèle iceberg**" pour la TIH II.

Ainsi, seuls 0 à 10% des patients sous héparinothérapie développent des IgG héparine-dépendants. 30 à 50% de ceux-ci développent une thrombopénie et 30 à 80% de ces derniers développeront une thrombose isolée.

0,01 à 0,1% des patients sous héparinothérapie déclarent des thromboses multiples, c'est-à-dire un syndrome du thrombus blanc (cf. schéma 7).

Schéma 7 : Modèle Iceberg de la TIH II (décrit par Warkentin⁵¹)



I.6.4) Autres cibles antigéniques que le facteur 4 plaquettaire

L'absence d'anticorps anti H/F4P chez 15% des patients avec une thrombopénie induite par les héparines est en faveur de l'existence d'autres **antigènes cibles que le facteur 4 plaquettaire**⁶.

Des anticorps dirigés contre **Il8** et **NAP2** (deux chémokines de la famille de F4P) ont été mis en évidence chez ces patients. Ils sont déjà présents avant l'héparinothérapie (du fait d'une production en grande quantité de NAP2 ou de Il8 lors d'une infection, d'une inflammation, d'une tumeur ou d'un état pré-thrombotique) et leur réactivité n'est pas modifiée par l'héparine⁴.

L'héparine mobilise les chémokines liées aux glycosaminoglycans, ce qui conduit à la formation de complexes **H/Il8** ou **H/NAP2** et à l'**augmentation de la production d'anticorps**.

Le complexe se fixe sur les cellules cibles (cellules endothéliales, plaquettes, etc...) et **induit une TIH II** selon le même mécanisme que le complexe H/F4P avec amplification du phénomène par interaction entre les cellules impliquées.

En conclusion, les TIH II sont associées à la présence d'anticorps contre les chémokines (le plus souvent le facteur 4 plaquettaire lié à l'héparine). In vivo, l'héparine mobilise les chémokines à partir du pool cellulaire, augmente leur concentration circulante et favorise la formation de complexes H/chémokines et la production d'anticorps.

Ces complexes se fixent sur leurs cellules cibles et la liaison des anticorps (IgG,IgA,IgM) à ces complexes et à leurs récepteurs spécifiques entraînerait in vivo une activation des plaquettes et des cellules cibles.

II) DIAGNOSTIC DES THROMBOPENIES INDUITES PAR LES HEPARINES

II.1) Diagnostic effectué par le clinicien

II.1.1) Le diagnostic effectué par le clinicien repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques⁸³

- ⇒ **Une numération plaquetttaire normale avant l'héparinothérapie** (numération de référence)¹⁰⁵
- ⇒ Une numération plaquetttaire ayant chuté au cours du traitement par l'héparine et **inférieure à 100 G/l ou diminuée de plus de 30 à 40%** par rapport à la numération de référence^{121,18,42,122}.
- ⇒ Un délai d'exposition au moment de la chute de la numération plaquetttaire compatible avec une TIH II : **plus de 5 jours de traitement (ou moins en cas de traitement préalable par de l'héparine⁵)**.
- ⇒ **Toute autre cause de thrombopénie éliminée** (cf. diagnostic différentiel)⁴⁰ :
 - récapitulation des autres traitements en cours susceptibles de provoquer une thrombopénie
 - investigation d'une autre cause clinique¹⁰².
- ⇒ L'existence d'une **coagulation intravasculaire disséminée, de thromboses artérielles ou veineuses ou d'une embolie pulmonaire (de novo ou récurrentes)**¹³⁰ sont des arguments en faveur d'une TIH II.
 - une cyanose des doigts et des orteils, une décoloration de la peau aux extrémités chez des patients bien anticoagulés.
 - la mise en évidence d'un thrombus blanc suite à une thrombectomie^{22,102}.
 - une thrombose au niveau d'un site inhabituel ou d'une sévérité supérieure au risque attendu¹⁰².
- ⇒ **La normalisation en deux à trois jours de la numération plaquetttaire à l'arrêt de l'héparinothérapie**^{13,40} est un critère essentiel selon Gruel⁶⁵.
- ⇒ **La résistance à l'héparine**¹⁰² nécessitant une augmentation de la dose pour maintenir l'anticoagulation.
- ⇒ **L'absence d'autres lignées atteintes.**

II.1.2) Diagnostic différentiel des TIH II

Il convient d'éliminer une pseudo thrombopénie due à l'agrégation des plaquettes sur l'EDTA. Pour ce faire, la numération plaquettaire est réalisée une seconde fois en tube citraté^{22,130,65}.

La thrombopénie peut également **provenir d'un défaut de production** :

- * déficience nutritionnelle en vitamine B12, en folates ou en fer
- * pathologie de la moelle osseuse (métastases, leucémie)
- * anémie aplastique
- * cause médicamenteuse (chimiothérapie, thiazides, estrogènes, cimétidine, quinine, pénicilline, digitoxine...) ou toxique (éthanol, cocaïne).

Une **augmentation de la destruction plaquettaire** peut induire une thrombopénie :

- * un hypersplénisme
- * un purpura thrombocytopénique immun
- * une thrombopénie immune associée à la grossesse ou due à un médicament (quinidine, furosémide, thiazides, antiépileptiques, pénicillines, céphalosporines, sulfonamides, sulfonylurée, antagonistes H2)
- * un purpura posttransfusionnel et purpura thrombocytopénique thrombotique
- * une infection
- * une CIVD
- * une circulation extracorporelle.

II.1.3) Difficulté d'établir le diagnostic de thrombopénie induite par les héparines de type II

Le diagnostic de TIH II est difficile à poser. C'est pourquoi Greinacher, Amiral et al utilisent, en cas de doute, une grille de diagnostic dans laquelle le poids de chaque événement est évalué par un score⁴⁵.

Exemple :

	SCORE
• chute de la numération plaquettaire de 30 à 50%	+ 1
• chute de plus de 50% par rapport à la numération précédente	+ 2
• délai d'apparition supérieur à 5 jours après première exposition	+ 2
• délai inférieur à 4 jours en cas de réexposition	+ 2
• réaction inflammatoire cutanée au point d'injection de l'héparine	+ 1
• normalisation de la numération plaquettaire dans les 10 jours après l'arrêt de l'héparine	+ 2
• événements septiques au moment du diagnostic	- 1
• récent traitement par des cytostatiques ou des drogues cytotoxiques	- 1
• préexistence de complications thromboemboliques (ex TVP)	- 1

(le score maximum que l'on peut atteindre est de 8).

Néanmoins, des **incertitudes subsistent**. Faut-il retenir le diagnostic de TIH II en cas de numération plaquettaire inférieure à 100 G/l mais avec une chute relative inférieure à 30%, en cas de chute relative supérieure à 30% avec une numération supérieure à 100 G/l ?

Peut-on considérer comme une TIH II toute apparition de thrombose sans thrombopénie ? Sinon, quelles thromboses doivent être retenues ? Artérielles, veineuses ? Avec ou sans risque préexistants de thrombose ?

Et surtout **comment différencier une TIH II d'un échec thérapeutique** (nécessitant une augmentation de la dose d'héparine) lors d'une récidive de thrombose ?

De même, les anglo-saxons considèrent qu'une thrombopénie thrombosante peut survenir entre le sixième et le douzième jour de traitement ; le VIDAL propose du cinquième au vingt et unième jour. Que penser d'une thrombopénie survenant après la deuxième semaine de traitement ?

Il faut également définir le terme de "régression à l'arrêt du traitement" : s'agit-il de la pathologie ischémique ou de la numération plaquettaire ?

Dans ce dernier cas, les plaquettes doivent-elles remonter à plus de 100 G/l ou simplement augmenter de façon indiscutable dans un délai fixé ou encore avoir retrouvé les valeurs antérieures du patient avant le traitement²⁷ ?

Faut-il apprécier également la vitesse de remontée du nombre de plaquettes ?

Toutes ces interrogations illustrent la difficulté de poser un diagnostic de TIH II en s'appuyant sur les signes cliniques et la numération plaquettaire.

A l'exception des cas de thrombose suggestive, contemporaine d'une variation de la numération plaquettaire où la probabilité de diagnostic est élevée, **l'estimation par le clinicien de l'existence d'une TIH II et du risque thrombotique résiduel ou nouvellement apparu est difficile**.

Or, l'évolution favorable de la thrombopénie induite par les héparines passe par un diagnostic le plus précoce possible.

C'est pourquoi, **il est nécessaire de faire appel à des tests biologiques spécialisés, réalisés par des centres spécialisés**, afin de confirmer le diagnostic de TIH II évoqué grâce à la clinique et la biologie.

II.2) Diagnostic de confirmation

Ces tests sont, pour la plupart, réservés aux laboratoires spécialisés en hémostase. Deux grands types de tests peuvent être distingués : les tests "**fonctionnels**" et les tests **immunologiques utilisant la technique ELISA**⁵¹.

II.2.1) Les tests fonctionnels

Ces tests cherchent à mettre en évidence une activation plaquettaire (sur des plaquettes témoins) par le plasma (ou le sérum) du malade en présence d'héparine⁵¹. **Ils détectent, a priori, des IgG** seules capables d'activer les plaquettes après fixation aux récepteurs FcR_{IIA}.

Afin de mettre en évidence la responsabilité de l'héparine dans l'activation des plaquettes, il importe que le plasma lui-même ne contienne pas d'héparine. Le prélèvement sera donc effectué après arrêt de celle-ci (dans un délai de 24 heures) ou le plus tard possible après la dernière injection.

Quatre types de tests fonctionnels ont été proposés⁷ :

- **le test d'agrégamétrie plaquettaire**
- **le test de libération de la sérotonine marquée au carbone 14**
- **la technique en cytométrie de flux**
- **le test d'activation plaquettaire réalisé sur microplaques.**

II.2.1.1 *Test d'agrégation plaquettaire (PAA)*

Ce test a pour but de **mettre en évidence un facteur agrégeant des plaquettes de plusieurs témoins sains**⁵¹ (sans thrombopathie en particulier induite par l'aspirine¹⁹) **dans le sérum non décomplémenté du malade** en présence de **différentes concentrations de l'héparine incriminée** (Bayle 1986).

Pour ce faire, du plasma riche en plaquettes (PRP) est mélangé avec du plasma pauvre en plaquettes (PPP) prélevé sur tube citraté.

NB : les plaquettes de plusieurs témoins sont en effet nécessaires car l'agrégation plaquettaire ne se produit qu'avec les plaquettes de certains donneurs. Ces "bons répondreurs" pourraient correspondre aux sujets dont les plaquettes ont un nombre élevé de récepteurs FcγR_{IIA} avec le phénotype His.

Le mélange PPP/PRP est ensuite incubé avec l'héparine incriminée à la concentration finale de 1UI et 100 UI par ml.

L'agrégation des plaquettes en présence d'héparine est mesurée par l'augmentation de la transmission de la lumière à travers un agrégomètre²². Le résultat est exprimé en temps de latence (en secondes) et en intensité d'agrégation (%)¹⁰.

Le test est considéré comme positif si l'intensité d'agrégation est **supérieure à 20% au bout de vingt minutes en présence d'héparine à la concentration finale de 1 UI/ml et inférieure à 20% avec de l'héparine à 100 UI/ml**^{63,56,143} (un excès d'héparine inhibe en effet l'agrégation plaquettaire car la concentration en F4P est alors inférieure à celle de l'héparine).

Des contrôles positifs et négatifs doivent être réalisés pour valider le test.

Le contrôle positif doit montrer l'agrégation plaquettaire en présence d'héparine avec le plasma d'un patient ayant une TIH II confirmée ou avec du collagène à la place de l'héparine¹²².

D'autre part, aucune agrégation ne doit être obtenue lors des différents contrôles négatifs :

- * utilisation de tampon à la place de l'héparine
- * PRP témoin + héparine sans sérum du patient
- * PPP ou sérum du malade + PRP sans héparine
- * plaquettes témoins +sérum physiologique^{10,5}
- * inhibition de l'activation plaquettaire induite par le sérum du patient avec une TIH II confirmée par l'anticorps monoclonal bloquant les récepteurs FcγR_{IIA} des plaquettes.

En conclusion, le test d'agrégation plaquettaire est rapide et relativement facile à réaliser²⁸. Ce test est **utilisé par la grande majorité des laboratoires français** qui disposent d'un agrégomètre. Sa **spécificité** peut atteindre 90% si le plasma d'au moins quatre donneurs est utilisé.

Néanmoins, la **sensibilité** de ce test est **mauvaise** (80%) et sa valeur diagnostique a été fortement remise en question surtout si les malades ont reçu un traitement anticoagulant préalable, si de fortes concentrations d'héparine sont testées ou si les plaquettes d'un seul témoin sont employées^{16,130}.

De plus, il est certain qu'un test négatif ne permet pas d'éliminer l'existence d'une thrombopénie induite par les héparines¹³⁰.

C'est pourquoi, selon Leopoldo, Cancio et al, la variabilité des résultats rendent l'agrégamétrie plaquettaire non fiable dans de nombreux laboratoires (même si en pratique il est très utilisé)^{22,61}.

II.2.1.2) Test de libération de la sérotonine marquée (SRA)

Ce test est actuellement considéré comme le test de référence. Il consiste à **mesurer le relargage de la sérotonine marquée au carbone 14 par les plaquettes témoins lavées¹⁸**.

Le PRP (Platelet Rich Plasma) du donneur sain est incubé avec de la sérotonine marquée puis est mélangé avec le sérum du patient et l'héparine incriminée. La réaction de libération est arrêtée par du PBS-EDTA et, après centrifugation, la radioactivité du surnageant et le pourcentage de libération de la sérotonine marquée par les plaquettes sont mesurés¹²².

La réaction est considérée comme positive si le pourcentage de libération est supérieur à 20% pour les concentrations thérapeutiques d'héparine (0,1 et 1 UI/ml) et inférieur à 20% pour les concentrations de 10 et 100 UI/ml (à l'inverse d'autres thrombocytopénies immunes qui provoquent la libération de sérotonine aux deux concentrations²²).

La sensibilité et la spécificité de ce test sont élevées (respectivement 94 et 100%) notamment si on utilise au moins deux concentrations d'héparine (0,1 et 100 UI/ml) et/ou si on élimine au préalable l'héparine résiduelle présente éventuellement dans le plasma du malade.

Néanmoins, ce test est **long⁴² et difficile à réaliser⁵¹** (il nécessite en effet une expertise considérable pour obtenir des résultats fiables et reproductibles¹⁴⁶).

De plus, il nécessite surtout la **manipulation d'un isotope radioactif⁵¹** et la **maîtrise du lavage plaquettaire et son coût est élevé⁴⁹**. C'est pourquoi il est peu utilisé en routine⁸³.

Le test d'agrégation plaquettaire est actuellement exclusivement réalisé en France bien que le test de libération de la sérotonine marquée soit considéré comme le test de référence (Nguyen 1998)⁹.

Une variante de ce test consiste à mesurer par luminescence le relargage d'ATP par les granules denses.

Il a été également proposé de mesurer l'activation plaquettaire par la technique de cytométrie en flux présentée ci-dessous.

II.2.1.3) Technique de cytométrie en flux

Ce test permet **d'évaluer le pourcentage de micro particules pro coagulantes générées par les plaquettes²²** dans les mêmes conditions expérimentales que lors du test de libération de la sérotonine marquée⁵¹.

Ce test consiste à mélanger du PRP préparé à partir de sang de donneurs anticoagulé, citraté avec de l'héparine aux concentrations finales de 1 et 100 UI/ml et du plasma du patient⁶⁴.

Puis le mélange est incubé avec des anticorps monoclonaux dirigés contre le GpIIbIIIa afin d'identifier les plaquettes.

Les plaquettes activées sont ensuite détectées par cytométrie de flux en utilisant de l'annexine recombinante fluorescente¹⁴⁶. Des contrôles positifs et négatifs identiques à ceux réalisés pour les précédents tests sont réalisés.

Le test fonctionnel de cytométrie en flux est **hautement sensible (95%) et spécifique (100%)**. Il est **rapide** (une à deux heures), **fiable**, ne nécessite **aucun réactif radioactif** et **est hautement corrélé avec le test de libération de la sérotonine marquée¹⁴⁶**.

II.2.1.4) Test d'activation plaquettaire réalisé en microplaques : HIPAA

Ce test est basé sur l'**évaluation visuelle de l'activation plaquettaire par l'héparine**. La technique expérimentale est similaire à celle des autres tests fonctionnels mais le test est réalisé en microplaques avec des plaquettes lavées.

La transparence de la solution après incubation du mélange est évaluée par un score variant de 1 à 4 : 1 correspond au contrôle négatif, 4 au contrôle positif.

Un score de 1 ou 2 correspond à un test négatif, un score de 3 ou 4 à un test positif.

Le diagnostic de TIH II est considéré comme positif si le score est **supérieur ou égal à 3 avec une concentration finale de 0,2 UI/ml d'héparine et inférieur ou égal à 2 avec 100 UI/ml**^{51,9}.

La sensibilité et la spécificité du test HIPAA sont aussi bonnes que celles du SRA et supérieures à celle du test d'agrégation plaquettaire⁵¹.

De plus, une très forte concordance existe entre les tests SRA et HIPAA⁴⁵.

Le test HIPA est le plus utilisé aux USA pour le diagnostic de TIH II car il est **hautement spécifique et ne nécessite pas de substance radioactive**⁴⁶.

En conclusion, les tests fonctionnels sont réalisés pour confirmer l'existence d'une TIH II envisagée par le clinicien.

Le test d'agrégation plaquettaire, quoique très utilisé en pratique, offre une sensibilité inférieure à celle du test de libération de la sérotonine marquée, de la cytométrie en flux ou de l'HIPAA.

II.2.2) Les tests immunologiques utilisant la méthode ELISA

II.2.2.1) Principe

Le principe de ces tests repose sur la **recherche d'immunoglobulines capables de se fixer sur un antigène constitué par du facteur IV plaquettaire et de l'héparine non fractionnée**¹⁵³.

Ils permettent d'identifier les trois isotypes Ig, IgM, IgA.

II.2.2.2) Réalisation du test

Le mélange du F4P recombinant, de l'héparine non fractionnée et du sérum du patient dilué est mis en incubation dans chaque microplaques d'ELISA⁶². Des anticorps anti IgG, A, M (standardisés pour produire la même réponse avec chaque isotype) liés à la peroxydase sont ajoutés. La coloration est mise en évidence avec H₂O₂ et l'orthophénylène diamine.

L'absorbance est ensuite mesurée à la longueur de 492 nm.

Le test est considéré comme **positif** :

- ⇒ en cas d'absorbance supérieure ou égale à 0,5 à 492 nm avec des anti IgG,A,M polyvalents.
- ⇒ en cas d'absorbance supérieure ou égale à 0,2 à 492 nm avec des anti IgG, des anti IgA et des anti IgM monovalents¹²².

II.2.2.3) Interprétation de ces tests

La corrélation avec les tests fonctionnels est de l'ordre de 80 à 90%.

Lorsque le test fonctionnel et le test immunologique réalisés sont positifs, il est logique de conclure que le patient a des Ig dirigées contre le complexe H/F4P et que ces immunoglobulines activent les plaquettes.

Dans 10 à 20% des cas, les résultats sont discordants.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :

- ⇒ l'activation plaquettaire peut être causée par d'autres antigènes que le F4P comme NAP2 ou II8. Dans ce cas, le test ELISA est négatif et les tests fonctionnels positifs témoignent de l'activation plaquettaire^{18,4}.
- ⇒ le test ELISA, contrairement aux tests fonctionnels, est indépendant de l'activation plaquettaire influencée par la variation de réactivité des plaquettes des différents donneurs²².

Les tests fonctionnels et immunologiques semblent donc complémentaires⁵¹. Il est vraisemblable mais non démontré que l'utilisation des deux types de tests augmente la valeur prédictive négative⁵¹.

En cas de test fonctionnel négatif avec une suspicion clinique élevée, il convient de réaliser un test ELISA. De même, en cas de test immunologique négatif, on réalisera un test fonctionnel surtout si la suspicion clinique est élevée.

II.2.2.4) Intérêt de la technique ELISA dans le diagnostic précoce de TIH II et la détection d'une réaction croisée entre l'héparine et les autres anticoagulants alternatifs

La technique ELISA permettrait la détection d'anticorps anti H/F4P plusieurs jours avant le développement d'une thrombopénie²².

Or, il est possible que la présence de ces anticorps identifie un facteur de risque mais il ne s'agit encore que d'une hypothèse et l'intérêt du test ELISA dans le diagnostic précoce de la TIH II et la détection d'une réaction croisée des anticoagulants alternatifs à l'héparine n'a pas été prouvé²².

En effet, un test immunologique positif ne correspond pas à un diagnostic de TIH II dans 100% des cas. L'existence de faux positifs s'explique par le fait que ce test ne détecte que la présence d'anticorps sans établir de relation causale avec l'activation plaquettaire¹⁴⁶.

De plus, tous les patients développant des anticorps héparine-dépendants ne développent pas obligatoirement une TIH II car le nombre et l'affinité de ces anticorps peuvent être insuffisants pour sensibiliser les plaquettes et les cellules endothéliales.

Le test immunologique par la technique ELISA est rapide, fiable, sensible et spécifique⁶⁵. Néanmoins, il n'est pas encore de pratique courante en diagnostic individuel et est réservé à la recherche du fait de son coût.

En conclusion, les tests fonctionnels et les tests immunologiques sont complémentaires et doivent être réalisés conjointement pour augmenter la valeur prédictive négative et rapidement car les anticorps induits par l'héparine disparaissent du plasma en quelques semaines à quelques mois à l'arrêt de l'héparinothérapie^{65,56,122}.

Néanmoins, un test complémentaire négatif n'élimine pas l'hypothèse de TIH II. De plus, la décision thérapeutique doit être prise très rapidement, souvent avant la confirmation du diagnostique par les tests de laboratoire⁵¹.

Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques^{51,9}.

C'est pourquoi, toute chute de la numération plaquettaire (avec une chronologie compatible) ne pouvant pas recevoir d'explication plus plausible doit être considérée comme une TIH II même si le résultat du test biologique est négatif, a fortiori si des signes cliniques d'une (nouvelle) thrombose¹⁰² apparaissent.

**B) STRATEGIES THERAPEUTIQUES
DANS LE TRAITEMENT DE LA
THROMBOPENIE DE TYPE II**

Lorsqu'une thrombopénie induite par les héparines de type II est suspectée, il est impératif **d'arrêter au plus vite et définitivement l'administration d'héparine** même si le patient nécessite une thérapie anticoagulante^{29,20,129,19}.

La conduite à tenir est adaptée au cas par cas et diffère selon qu'il s'agit ou non d'une forme symptomatique au plan clinique.

Dans le premier cas, le traitement de l'accident thrombotique peut-être chirurgical (désobstruction artérielle) ou médical (recours à un thrombolytique). Mais se pose également la nécessité de prévenir l'extension de la thrombose et la survenue de nouveaux accidents.

Si une anticoagulation est nécessaire pour traiter une thrombose préexistante ou causée par la TIH II ou pour prévenir une nouvelle thrombose, le traitement de choix institué sera un anticoagulant oral (AVK)^{110,29,31,143,122,134,127,86}.

Cependant, l'administration exclusive d'anticoagulants oraux est déconseillée car l'efficacité des anticoagulants oraux ne survient qu'au bout d'un délai incompressible de 3 à 4 jours minimum^{65,143}.

De plus, ils provoquent une exacerbation de la coagulation in vivo en début de traitement et peuvent causer un risque thrombotique supplémentaire (une thrombose veineuse profonde peut, en début de traitement exclusif par les anticoagulants, évoluer en gangrène d'un membre)^{51,94}.

C'est pourquoi il est nécessaire, **en attendant que les anticoagulants oraux soient efficaces**, d'administrer un **traitement alternatif à l'héparine** :

- **pour remplacer l'héparine dans son indication initiale** (prophylaxie ou traitement d'une thrombose constituée)
- **pour s'opposer au risque thrombotique associé à la thrombopénie induite par les héparines**
- **pour lutter contre l'extension éventuelle des nouvelles thromboses apparues de manière concomitante à la chute de la numération plaquettaire**^{94,143}.

Divers traitements ont été envisagés pour substituer l'héparine chez des patients souffrant de TIH II et nécessitant une anticoagulation :

- ⇒ des traitements pour contrecarrer directement l'interaction entre la plaquette et les anticorps induits par l'héparine ou l'activation et l'agrégation plaquettaire qui en résultent:
- la plasmaphérèse
 - corticoïdes inefficaces car leur action est trop lente
 - de hautes doses d'immunoglobulines anti GpIIbIIIa
 - des inhibiteurs de l'activation plaquettaire : un prostanoïde (iloprost)

- des inhibiteurs de l'agrégation : abciximab
 - le dextran⁸⁶
 - un antiagrégant plaquettaire comme l'aspirine^{153,20,29,30,75}.
- ⇒ un traitement antithrombotique alternatif^{20,30,153,75} :
- une héparine de bas poids moléculaire⁷⁵
 - un inhibiteur de la synthèse de la thrombine comme l'hirudine^{20,22}
 - l'**Orgaran®**²²
 - l'ancrod (un venin défibrinant)⁷⁵
 - un filtre cave de Gunther pour prévenir une embolie pulmonaire^{147,31}
 - des thrombolytiques : urokinase ou streptokinase¹²⁹
 - une embolectomie¹⁰².

Le schéma thérapeutique pratique suivant est proposé par Samama¹²⁷ :

- ⇒ **arrêt immédiat de l'héparine incriminée**
⇒ **contact avec l'équipe d'hématologie.**

Plusieurs hypothèses doivent être envisagées une fois que le diagnostic est considéré comme probable :

1) Diminution isolée de la numération plaquetttaire sans symptomatologie clinique

a) Absence d'anticoagulation jugée possible pendant quelques jours :

⇒ **anticoagulants oraux** (AVK) et moyens physiques (bas, compression pneumatique intermittents) prévenant la thrombose veineuse.

b) Anticoagulation jugée indispensable :

⇒ **Danaparoïde** à dose adaptée quel que soit le résultat du test biologique (**surveillance quotidienne de la numération plaquetttaire**) + AVK. L'addition systématique d'aspirine peut être proposée.

2) Thrombopénie et symptomatologie thrombotique évocatrice d'une TIH

a) Thrombose(s) veineuse(s) :

⇒ **Lépirudine** à dose anticoagulante (temps de céphaline activé de 1,5 à 2,5 fois le témoin) + **anticoagulant oral(AVK)**.

ou

⇒ un autre anticoagulant : **danaparoïde, ancrod.**

⇒ envisager l'interruption cave.

b) Thrombose(s) artérielle(s) :

- ⇒ désobstruction chirurgicale
- ⇒ anticoagulation périopératoire jugée nécessaire : lépirudine à dose anticoagulante ou
- ⇒ **héparine + iloprost** (très courte durée d'utilisation) puis aspirine + AVK ou
- ⇒ **danaparoïde**

3) Intervention nécessitant habituellement l'utilisation d'héparine (ou d'une anticoagulation efficace) en périopératoire (chirurgie cardio-vasculaire) chez un patient avec un antécédent de TIH II c'est-à-dire une réintroduction de l'héparine.

a) Délai de plus d'un mois depuis le premier épisode de TIH et négativité des tests biologiques :

- ⇒ Réintroduction brève (quelques heures) de l'héparine possible mais dangereuse en l'absence de certitude de ne pas avoir à réutiliser de l'héparine.

b) Persistance de la positivité des tests biologiques, ou doute quant à leur négativité :

- ⇒ Danaparoïde + AVK
- ou
- ⇒ Héparine + iloprost + AVK
- ou
- ⇒ Anticoagulant oral (AVK).

I) UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX EN CAS DE THROMBOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES OU D'ANTECEDENTS DE TIH II

Les anticoagulants oraux occupent une place de choix dans le traitement des thrombopénies induites par les héparines. Ils ne peuvent en aucun cas induire de thrombopénie ou prérenniser une TIH.

Cependant, leur délai d'action incompressible limite leur intérêt si une anticoagulation immédiate est nécessaire.

Le véritable intérêt des AVK réside dans la prise en charge périopératoire d'un patient connu pour ses antécédents de TIH II.

Si la chirurgie le permet (chirurgie vasculaire ou digestive par exemple, à l'exclusion de la neurochirurgie, de l'ophtalmologie ou des interventions durant lesquelles l'hémostase n'est pas totalement contrôlée), l'intervention est réalisée sous anticoagulation par les AVK avec un INR entre 1,5 et 2,5. Il n'est pas nécessaire de faire appel à d'autres molécules antithrombotiques.

Dans le cas où une anticoagulation immédiate est nécessaire et qu'une thrombopénie induite par les héparines a été diagnostiquée, un traitement par un anticoagulant (hirudine, danaparоïde) ou un antiagrégeant plaquétaire (aspirine, dipyridamole) pourra être proposé (lorsqu'une revascularisation chirurgicale, une interruption de la veine cave ou des thrombolytiques ne sont pas envisagés) ¹²⁷.

II) INTERET DES HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF A L'HEPARINE NON FRACTIONNEE

En attendant que les anticoagulants oraux soient efficaces, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont été utilisées ^{129,29}. Certaines études décrivent une évolution favorable chez les patients chez qui aucune réaction croisée ne survenait.

Néanmoins, lorsqu'une réaction croisée apparaissait entre l'HBPM et les anticorps anti héparine facteur 4 plaquétaire, l'évolution était défavorable (rethrombose ou persistance d'une thrombose, récurrence de la thrombopénie).

Il a donc semblé raisonnable d'éviter l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire sauf en cas de test de réactivité croisée négatif²⁹.

De plus, du fait de leur taux de réactivité croisée très élevé (90%), leur intérêt dans le traitement anticoagulant substitutif à l'héparine en cas de TIH est discuté et les HBPM, considérées comme une alternative dangereuse aux héparines non fractionnées, sont de moins en moins utilisées dans cette indication ^{2,129,65}.

Selon Samama, "en 1998, il n'est plus possible de proposer un traitement court par HBPM lors d'une TIH, dans l'attente de la pleine efficacité des AVK" ¹²⁷.

III) INTERET DE L'ORGARAN® DANS LE TRAITEMENT DE LA THROMBOOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES

III.1) Historique de l'Orgaran®

En 1982, Meuleman et al publie une étude sur les propriétés pharmacologiques de l'Orgaran® (danaparoïde =ORG 10172) dans les modèles animaux expérimentaux.

Puis, en 1983, Harenberg et al rapporte le cas d'un patient souffrant de TIH avec thrombose et traité avec succès par cet héparinoïde. Il souligne l'efficacité de cet anticoagulant en cas de TIH avec thrombose et conclue que l'ORG 10172 peut être une alternative efficace au traitement substitutif par les AVK chez ces patients (en effet, les AVK étaient alors le traitement de choix en remplacement de l'héparine en cas de TIH)⁶⁸.

Depuis, de nombreuses études, dont en particulier celle de Magnani réalisée en 1993 et regroupant 230 patients atteints de TIH et traités par le danaparoïde, ont confirmé son efficacité antithrombotique, sa sécurité d'emploi et son intérêt dans le traitement substitutif de l'héparine en cas de TIH¹⁰¹.

III.2) Composition chimique de l'Orgaran®

L'Orgaran® (Org 10172) est un mélange hétérogène sulfaté de glycosamino-glycane de bas poids moléculaire, isolé de la muqueuse de porc^{22,9,21,31,75,103,134,123,155,70,90,39}.

Obtenu à partir de la même matière première que les HNF et les HBPM, l'Orgaran® a une composition chimique différente de celles-ci^{75,48}.

En effet, sa structure hétérogène repose sur une répétition de sous-unités d'héparan sulfate (84%), de dermatan sulfate (12%) et de chondroïtin sulfate (4%)^{30,18,22,102,56,54,134,136,126,151} tandis que les héparines sont constituées d'un glycosaminoglycane plus long composé d'une chaîne homogène^{15,75,148,18,22,102,90,54,56,126,151}.

L'Orgaran® est dépourvu d'héparine et de fragments d'héparine^{150,48,29,103,107,155}.

Sa masse moléculaire s'élève à 6000 daltons environ tandis que celle des héparines non fractionnées varie entre 15000 et 20000 D et celle des héparines de bas poids moléculaire entre 3000 et 7000 D^{22,31,104,107,155}.

Toutes ces propriétés structurelles de l'Orgaran® jouent un rôle important sur son profil pharmacologique.

III.3) Pharmacologie de l'Orgaran®

III.3.1) Mécanisme d'action du danaparoïde

L'Orgaran® prévient la formation et l'extension du thrombus³⁹.

Son action antithrombotique repose sur trois propriétés établies, dues à l'action synergique de ses différents composants⁵⁶.

- **l'activité antiXa** par l'intermédiaire de l'antithrombine III (ATIII) : c'est l'action principale de l'Orgaran®^{102,6,107,75,39}.
- **l'activité antiIIa** par l'intermédiaire du cofacteur II de l'héparine et de l'antithrombine III (action plus modérée)
- **l'inhibition modérée de la génération de la thrombine (activité IIaGI)**¹⁰⁷.

En effet, la fraction héparan sulfate à haute affinité pour l'antithrombine III agit en inhibant les facteurs IIa, IXa et surtout Xa¹¹¹. Cette fraction à haute affinité pour l'ATIII représente 5% de l'heparan sulfate.

Le dermatan sulfate contribue à l'inactivation de la thrombine par l'intermédiaire du cofacteur II de l'héparine¹¹⁷.

Enfin, le sulfate d'héparan de faible affinité pour l'ATIII participe également à l'action antithrombotique en inhibant les facteurs Xa et IIa¹⁰⁷.

Cependant, 50% de l'action antithrombotique de l'Orgaran® sont dus à un mécanisme^{15,102,54,103}.

Ces propriétés antithrombotiques nécessitent la présence en quantité suffisante des différents composants de l'Orgaran®.

III.3.2) Propriétés pharmacologiques : comparaison avec les héparines

* L'Orgaran® possède un **très fort ratio anti Xa/anti IIa** (supérieur à 28 contre 1 pour les HNF et 1,9 à 3,2 pour les HBPM)^{56,31,103,107,122,143,155}.

En effet, contrairement aux héparines, l'Orgaran® agit principalement en inhibant l'activité anti Xa grâce à l'héparan sulfate de haute affinité pour l'ATIII (son action inhibitrice sur la génération et l'activation de la thrombine est beaucoup plus modeste)⁶¹.

* L'Orgaran® provoque de faibles modifications des tests standards de la coagulation (temps de céphaline activée, temps de thrombine)^{107,137,155}.

* Du fait probablement de sa structure dépourvue d'héparine et de fragments d'héparine, de son faible poids moléculaire et son faible degré de sulfatation¹²⁸, l'Orgaran® possède un **taux de réaction croisée très faible avec les anticorps anti H-F4P produits lors de la TIH**¹⁰⁴.

En effet, le taux de réaction croisée de l'Orgaran® s'élève à 10% environ tandis que celui des HBPM atteint 90%^{76,19,21,30,73}.

Cet avantage a motivé l'utilisation du danaparoïde dans les TIH, dans la prévention de la thrombose lors des TIH et en traitement curatif des thromboses artérielles et veineuses lors des TIH.

De plus, l'Orgaran® n'a qu'un **effet minimal sur la fonction plaquettaire** excepté une réduction mineure de l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine^{136,104,54,31,75}.

Contrairement à l'héparine, le danaparoïde n'a pas d'effets sur l'hémostase primaire d'où un **risque moindre de saignements graves** par rapport aux héparines^{80,31,54,1047,137,140}.

En effet, Greinacher et al a montré que le facteur majeur conduisant à l'activation plaquettaire est le degré de sulfatation de l'oligosaccharide. De même, Kelton et al a montré que les polysaccharides hautement sulfatés sont plus réactifs que ceux peu sulfatés. C'est pourquoi l'Orgaran® peu sulfaté a une interaction minimale avec les plaquettes.

De plus, les propriétés anticoagulantes de l'Orgaran® s'exercent à la fois sur la formation du thrombus et sur son extension⁵⁵. Le danaparoïde, chez l'animal, prévient la formation du thrombus au moins aussi efficacement et plus durablement que les héparines et inhibe son extension plus efficacement et plus durablement que celles-ci^{54,143,102,155,148,102}.

L'Orgaran® présente donc, du fait de son effet minime sur les plaquettes, de son faible taux de réaction croisée et de son efficacité antithrombotique, un rapport bénéfice/risque supérieur à celui des héparines en ce qui concerne la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde, la chirurgie orthopédique et les situations à haut risque de thrombose (cancer, chirurgie générale, accident ischémique, hémodialyse et TIH II^{148,54,103,102,31}).

De même, il possède également un profil de sécurité supérieur à celui des anticoagulants oraux et des héparines chez les patients atteints de TIH, âgés ou souffrant d'ostéoporose^{107,115}.

III.3.3) Efficacité et intérêt de l'Orgaran®

L'Orgaran® présente une **efficacité significativement supérieure à celle de l'Ancrod**¹¹⁰ **et du dextran**^{102,39,31}, surtout chez les patients souffrant de problèmes thrombotiques les plus sévères et en cas de TIH.

Le nombre des nouvelles thromboses sous danaparoïde est inférieur à celui sous Ancrod et les dimères (marqueurs de la thrombose) diminuent sous Orgaran® tandis qu'ils continuent à augmenter sous Ancrod^{102,152,102}.

Les résultats de deux études comparatives montraient une mortalité de 7% sous Orgaran® contre 11% sous Ancrod et 12% sous dextran sans différence en ce qui concerne les événements hémorragiques¹⁰².

L'Orgaran® est donc un agent antithrombotique efficace et utile chez les patients à haut risque de thrombose ou en prévention de la thrombose veineuse profonde chez les patients avec un accident thrombotique aigu^{102,39,14,90,70}.

De même, le danaparoïde est un substitut de l'héparine efficace et utile en cas de TIH lorsqu'une anticoagulation urgente est nécessaire et que les anticoagulants oraux ne sont pas encore efficaces^{30,134,143,55,137,122,110,8,86,103,102,29,31,30}. Il est en effet utilisé avec succès dans cette indication dans 93% des cas (remontée des plaquettes en deux jours) et Leopoldo et al ne note aucune récidive ou extension de la thrombose artérielle ou veineuse à dose curative et aucune thrombose veineuse chez les patients traités préventivement^{22,102}.

Les échecs dans 7% des cas se manifestaient par une persistance ou une récurrence de la thrombopénie (dans 2% des cas), des saignements, parfois sévères, (dans 1,4% des cas), une réaction croisée positive (1,7%) ou des thromboses (1,3% des cas)¹⁰².

III.4) Pharmacocinétique de l'Orgaran®

III.4.1) Absorption et distribution

L'activité de l'Orgaran®, comme celle des héparines, est très réduite par les lipases postprandiales. Pour être actif, il doit être administré par voie parentérale¹⁰².

Son absorption est bonne et sa biodisponibilité par voie sous cutanée est voisine de 100%, c'est-à-dire plus élevée et moins variable d'un individu à l'autre que celle des héparines non fractionnées (dont la biodisponibilité est de 30%)^{9,39}.

L'absorption après administration sous cutanée est relativement lente. En effet, le pic d'activité anti Xa est obtenu 4 à 5 heures après administration et un peu plus rapidement pour le pic d'activité anti IIa et d'inhibition de la génération de la thrombine (IIaGI)¹³⁴.

Cette absorption sous cutanée relativement lente évite l'apparition d'un pic plasmatique trop élevé après l'injection ce qui minore le risque hémorragique¹³⁴.

L'état d'équilibre est atteint en 3 à 5 jours pour l'activité anti Xa (avec une concentration à l'état d'équilibre entre 0,18 et 0,44 U anti Xa par ml) et en 1 à 4 jours pour l'activité anti IIa¹⁵⁵.

Ces propriétés font de la voie sous-cutanée une voie d'administration sûre et fiable. C'est la voie de préférence pour l'administration de l'Orgaran®, la voie IV ne présentant pas d'avantage supplémentaire et devant être réservée aux situations l'exigeant (en cas de traitement curatif en chirurgie vasculaire par exemple).

Le volume de distribution du danaparoïde est environ de 8 à 9 litres et l'Orgaran® reste prioritairement dans le compartiment vasculaire¹³⁴.

Après administration IV, la pharmacocinétique de l'activité anti Xa est biexponentielle et celle de l'activité anti IIa monoexponentielle¹⁵⁵.

L'activité anti Xa plasmatique augmente linéairement avec la dose administrée en IV et en sous-cutané et l'activité de l'Orgaran® n'est pas neutralisée par les protéines plasmatiques circulantes^{102,155,103}.

III.4.2) Métabolisme et élimination

Aucun métabolisme hépatique n'a été mis en évidence pour l'Orgaran®. L'élimination de l'Orgaran® est quasi exclusivement rénale (élimination rénale de 40 à 50% de l'activité anti Xa après administration intraveineuse)^{102,104}.

La demi-vie d'élimination de l'activité anti Xa est égale à 25 heures et celle de l'activité anti IIa et de l'inhibition de la génération de la thrombine (IIaGI) beaucoup plus courte (respectivement 4 à 6 heures et 6 à 9 heures)¹⁰². C'est pourquoi, il est recommandé de pratiquer deux injections par jour^{103,9,102,39}.

En effet, une administration quotidienne suffit à maintenir l'activité anti Xa mais il faut administrer plus fréquemment pour maintenir en concentration adéquate tous les composants de l'Orgaran® qui interviennent dans la prophylaxie de la thrombose¹³⁴. Or, ceci est nécessaire car l'activité anticoagulante de l'Orgaran® repose sur l'interaction des effets anticoagulants de ses différents composants.

Du fait des profils pharmacocinétiques différents des constituants du danaparoïde, il est difficile d'établir sa posologie sur des bases pharmacocinétiques.

Cependant, la clinique semble montrer que l'optimum d'efficacité de l'Orgaran® correspondrait à deux injections par jour et que l'accumulation de l'activité anti Xa ne serait pas dangereuse.

III.4.3) Adaptation de posologie

III.4.3.1) En cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il faut adapter la posologie en réduisant la seconde dose et les suivantes sans modifier la première³⁹.

III.4.3.2) En cas d'insuffisance hépatique

L'étude de l'influence de l'induction enzymatique (par le pentobarbital) suggère que l'Orgaran® serait relativement insensible aux changements de la fonction hépatique.

Cependant, l'atteinte sévère de la fonction hépatique est associée généralement à une perturbation de l'hémostase qui peut interagir avec l'action de l'Orgaran®.

C'est pourquoi l'Orgaran® sera utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée associée à des troubles de l'hémostase.

III.4.3.3) Influence de l'âge et du poids

La pharmacocinétique de l'Orgaran® semble indépendante de l'âge. Elle ne nécessite donc pas d'ajustement de la dose en fonction de l'âge³⁹.

En ce qui concerne le poids, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose mais deux catégories de patients sont généralement distinguées : les patients pesant moins de 90 kg et ceux pesant plus de 90 kg. Une posologie différente est préconisée pour chaque catégorie.

III.5) Indications et posologies

III.5.1) Indications retenues pour l'AMM en France

En France, l'Orgaran® possède une AMM dans les indications suivantes :

- ♦ **traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique (AMM depuis août 1996)⁵⁶**
- ♦ **traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :**
 - **atteints de thrombopénie induite par les héparines de type II aiguë sans complications thromboemboliques¹³⁴**
 - **ou ayant des antécédents documentés de TIH II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale (AMM depuis octobre 1998)**

L'Orgaran® est utilisé dans ces indications, après arrêt immédiat de l'héparine incriminée, conjointement aux AVK jusqu'à ce que ceux-ci soient efficaces^{9,12}.

C'est le cas, par exemple, en cas de thrombopénie induite par les héparines chez un patient nécessitant une épuration extrarénale. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) peuvent être envisagées pour remplacer l'héparine non fractionnée mais leur taux de réactivité croisée élevé (90%) conduit à préférer l'Orgaran® qui présente un taux de réactivité moindre (10%)⁸⁹.

Tableau comparatif entre l'Orgaran® et les héparines

ORGARAN®	HEPARINES
Extrait de la muqueuse intestinale porcine	Extrait de la muqueuse intestinale porcine et bovine
Poids moléculaire : 4 à 7 Kd	5 à 25 Kd
Mélange polycomposant d'heparan, de dermatan et de chondroïtin sulfate	Médicament polycomposant contenant des mélanges de composants à haute affinité pour l'AT III
Action multiple sur l'ATIII et d'autres cibles (cofacteur II de l'héparine)	Actions multiples surtout sur l'AT III
Pas d'effet démontrable sur la fonction physiologique des plaquettes	Effet significatif sur la fonction physiologique des plaquettes
Effet hémorragique faible	Effet hémorragique fort
Index de sécurité supérieur à celui des héparines	
Neutralisation par le sulfate de protamine	Neutralisation partielle par le sulfate de protamine
Réactivité croisée : environ 10%	Réactivité croisée des HBPM : environ 90%
Rapport des activités AntiXa / anti Iia > 28	Rapport des activités antiXa / anti Iia égal à 1 pour les héparines non fractionnées (HNF) et entre 1,9 et 3,2 pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)
Biodisponibilité par voie sous cutanée : environ 100%	Biodisponibilité par voie sous cutanée : 20 à 30% pour les HNF et 90% pour les HBPM

III.5.2) Indications retenues à l'étranger

Dans certains pays européens où il est utilisé depuis plusieurs années, ses indications sont identiques à celles des héparines^{21,55}.

Il est en effet également utilisé dans les indications suivantes :

- ❖ procédures interventionnelles :
 - suppression ou insertion d'un cathéter à ballonnet intra-aortique⁵⁵
 - cathétérisme cardiaque
 - angioplastie coronaire percutanée⁵⁶
 - dilatation vasculaire périphérique
 - plasmaphérèse³⁰.
- ❖ situations chirurgicales :
 - embolectomie artérielle
 - pontage vasculaire périphérique
 - chirurgie cardiopulmonaire^{134,56}
 - circulation extracorporelle lors d'une chirurgie cardiaque¹²⁷

- prévention d'une thrombose veineuse profonde après une chirurgie abdominale, urologique et thoracique^{4,134}.
- ❖ situations avec une insuffisance rénale chronique :
 - hémodialyse périodique ou quotidienne³⁰
 - hémofiltration veinoveineuse continue³⁰.

Il est en effet nécessaire d'utiliser un anticoagulant pour prévenir la formation de caillots dans le circuit de circulation extracorporelle. Les héparines sont les plus utilisées mais elles provoquent des saignements.

- ❖ utilisation en pédiatrie :
 - prévention des complications thromboemboliques⁵⁶
 - dialyse rénale
 - thrombose aiguë.
- ❖ traitement des thromboembolismes artériels et veineux et des embolies pulmonaires en phase aiguë³⁰
- ❖ accident ischémique aigu^{1020,120}
- ❖ thrombose lors d'une thrombopénie induite par les héparines¹⁵⁰.

Cependant, l'Orgaran® est peu utilisé en France en routine du fait de son coût. Il est surtout utilisé chez les patients atteints de TIH et nécessitant une anticoagulation⁴. Il semble en effet être le traitement de choix en cas de thrombopénie induite par les héparines¹⁸.

III.5.3) Posologies, voies d'administration et activité anti Xa attendue

La posologie du danaparoïde varie selon la pathologie et est exprimée en unités anti Xa. L'unité anti Xa est définie à partir du standard international d'héparine dans un système tampon contenant de l'antithrombine III. (cf. tableau 2).

NB : un contrôle de l'activité anti Xa, sauf cas particuliers (insuffisants rénaux ou patients de plus de 90 kg) n'est pas nécessaire et les activités anti Xa indiquées dans le tableau 2 sont celles obtenues lorsqu'une mesure de l'activité anti Xa a été néanmoins pratiquée⁵.

Tableau 2 : Posologies et voies d'administration de l'Orgaran® en fonction de la pathologie et activité anti Xa attendue.

Pathologies	Posologies	Activité anti Xa attendue
Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique (patients sans antécédents de TIH) en cas de chirurgie orthopédique, abdominale ou thoracique ^{134,4}	750 U anti Xa SC toutes les 12h pendant 7 à 10 j ou jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique. En pré-opératoire : dernière dose 1 à 4 h avant l'intervention chirurgicale. En post opératoire : première dose plus de 2 h après l'intervention ⁵⁶	
Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques en cas de TIH aiguë sans thrombose	Poids < 90 kg : 750 U anti- Xa SC toutes les 8h Poids > 90 kg : 1250 u anti Xa SC toutes les 8 h ^{101,30} Pendant 7 à 10 j ou jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique ^{141,107}	0,2 U/ml le 1 ^{er} jour 0,2 à 0,4 U/ml le 5 ^{ème} jour ne pas dépasser 0,4 U/ml
Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez des patients ayant des antécédents de TIH	Poids < 90 kg : 750 U anti- Xa SC toutes les 12h Poids > 90 kg : 1250 u anti Xa SC toutes les 12 h ^{140,60} Pendant 7 à 10 j ou jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique ^{30,107}	0,2 U/ml le 1 ^{er} jour 0,2 à 0,4 U/ml le 5 ^{ème} jour ne pas dépasser 0,4 U/ml
Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires en phase subaiguë	Patients < 90 kg bolus de 1250 U en IV puis 750 U SC toutes les 12 h ¹⁴³ Patients > 90 kg 750 U SC toutes les 8 h ou 1250 U toutes les 12 h.	
Traitement des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires en phase aiguë et des thromboses artérielles	Patients < 55 kg : bolus de 1250 U IV Patients de 55 à 90 kg : 2500 U IV en bolus Patients > 90 kg : 3750 U IV en bolus	IV : 10 minutes après le bolus : 0,5 à 0,7 U/ml

(suite)

Pathologies	Posologies	Activité anti Xa attendue
	<p>Puis perfusion continue : 400 U/h pendant 4 h puis 300 U/h pendant 4 h puis 150 à 200 U/h à adapter en fonction de l'activité anti Xa^{118,109,142}</p> <p>SC :</p> <p>Patients < 55 kg : bolus de 1250 U IV</p> <p>Patients de 55 à 90 kg :</p> <p>2500 U IV en bolus</p> <p>Patients > 90 kg : 3750 U IV en bolus</p> <p>Puis :</p> <p>Patients < 55 kg : 1500U SC par jour 4 à 7 jours</p> <p>Patients de 55 à 90 kg :</p> <p>1750 U SC par jour pendant 4 à 7 jours</p> <p>Patients > 90 kg : 2000 U IV en bolus pendant 4 à 7 j</p>	<p>Pendant la perfusion :</p> <p>0,5 à 0,8 u/ml^{122,7,141,142,8}</p> <p>SC : état d'équilibre : 0,4 à 0,8 U/ml</p>
Circulation extracorporelle (CEC)	<p>8750 U IV en bolus après thoracotomie, mais avant que le patient soit placé sous CEC (5000 U si le poids < 55 kg ; 10 000 U si poids > 90 kg)</p> <p>En cas d'opération de plus de 2h, administrer des bolus de 1500 U toutes les 2 h si poids < 90 kg ou de 2000 U si poids > 90 kg</p>	1,5 à 2 U/ml
Hémodialyse périodique	<p>Patient > 55 kg</p> <p>Bolus IV de 3750 U à la 1^{ère} dialyse, 3750 U à la 2^{ème} puis 3000 U aux suivantes, avec une surveillance de l'activité anti Xa avant la dialyse</p> <p>Patient < 55 kg</p> <p>Bolus de 2500 U lors des 2 premières séances de dialyse puis 2000 U aux suivantes</p> <p>Veiller à ce qu'il n'y ait pas de dépôt de fibrine dans les filtres et les pièges à bulles</p>	<p>Durant la dialyse :</p> <p>0,5 à 0,8 U/ml</p> <p>Patient > 55 kg</p> <p>A partir de la 3^{ème} dialyse :</p> <p>bolus de 3000 u si l'activité anti Xa < 0,3 U/ml</p> <p>2500 U si elle est comprise entre 0,3 et 0,35 U/ml</p> <p>2000 U si comprise entre 0,35 et 0,4 U/ml</p> <p>Patient < 55 kg</p> <p>(2000 U, 1500 U, 1000 U)</p>

(suite)

Pathologies	Posologies	Activité anti Xa attendue
Hémodialyse quotidienne	Poids < 55 kg : 2500 U en bolus dans le circuit artériel immédiatement avant la 1 ^{ère} hémodialyse puis 2000 U immédiatement avant la 2 ^{ème} séance Poids > 55 kg : 3750 U avant la 1 ^{ère} séance, 2500 U avant la 2 ^{ème}	Durant la dialyse : 0,5 à 0,8 U/ml Pas de bolus avant la dialyse si l'activité anti Xa est > 0,4 U/ml
Hémofiltration	Poids < 55 kg : 2000 U anti Xa en bolus dans le circuit artériel puis perfusion dans le circuit artériel de 400 U/h pendant 4 h. Instaurer un traitement d'entretien de 150 à 400 U/h Poids > 55 kg : 2500 U puis 600 U/h pendant 4 h puis 400 U/h pendant les 4 h suivantes. Traitement d'entretien : 200 à 600 U ^{143,30}	Pendant la perfusion : 0,5 à 1 U/ml
Dilatation vasculaire périphérique	2500 U IV en bolus avant l'opération 150 à 200 U/h pendant 5 à 7 j en post-opératoire	5 à 10 minutes après le bolus : 0,5 à 0,7 U/ml Durant la perfusion IV : 0,5 à 0,8 U/ml
Cathétérisme cardiaque	2500 U IV en bolus avant l'intervention, si patient < 90 kg et 3750 U IV si patient > 90 kg	
Angioplastie coronaire percutanée transluminale	2500 U IV en bolus en pré-opératoire 150 à 200 U/h pendant 1 à 2 jours en post-opératoire	5 à 10 minutes après le bolus IV : 0,5 à 0,7 U/ml Durant la perfusion IV : 0,56 à 0,8 U/ml
Suppression ou insertion d'un cathéter à ballonnet intra-aortique	2500 U IV en bolus en pré-opératoire (3750 U IV si patient > 90 kg) 150 à 200 U en perfusion IV en post-opératoire	5 à 10 minutes après le bolus IV : 0,5 à 0,7 U/ml Durant la perfusion IV : 0,5 à 0,8 U/ml

(suite)

Pathologies	Posologies	Activité anti Xa attendue
Embolectomie artérielle	Poids < 90 kg : 2500 U en bolus IV avant l'opération 1250 U SC toutes les 12 h au moins 6 h après l'opération Poids > 90 kg ou si le risque de rethrombose est élevé : 2500 U en bolus IV avant opération Puis 150 à 200 U/h en perfusion IV pendant 5 à 7 jours en respectant un intervalle de 6 h au moins après l'intervention Puis, traitement anticoagulant oral ou 750 U anti Xa SC 2 à 3 fois par jour	5 à 10 minutes après le bolus IV : 0,5 à 0,7 U/ml J2- J3 : 0,25 à 0,35 U/ml si administration SC 0,5 à 0,8 U/ml si perfusion IV ⁵
Usage pédiatrique (patient âgé de moins de 17 ans et pesant moins de 55 kg)	Thrombose aiguë : 30 U/kg de poids corporel en bolus IV puis perfusion de 1,2 à 2 U/kg/h Prophylaxie 10 U/kg SC 2 fois par jour Dialyse : Enfants de moins de 10 ans : 30 U/kg en bolus IV + 1000 U immédiatement avant la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} dialyse Enfants de 10 à 17 ans : 30 U/kg en bolus IV + 1500 U immédiatement avant la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} dialyse	A partir de la 3 ^{ème} dialyse: Si activité anti Xa > 0,5 U/ml, pas d'Orgaran® Si entre 0,3 et 0,5 U/ml : Diminution des posologies de 250 U Si < 0,3 U/ml, même posologie que la précédente dialyse

III.5.4) Modalités de relais par les AVK

Lorsque l'Orgaran® est administré en SC à la posologie de 750 U anti Xa deux ou trois fois par jour, le traitement par les AVK doit être instauré au minimum 72 h avant le retrait de l'Orgaran®. Le retrait du danaparoïde est effectué quand l'INR est dans les zones thérapeutiques 2 jours de suite^{56,9}.

NB : le contrôle de l'INR doit être réalisé avant l'injection du danaparoïde le matin car l'INR n'est pas fiable dans les 5 h suivant l'injection de l'Orgaran®.

Lorsque le danaparoïde est administré en SC à la posologie de 1250 U anti Xa deux à trois par jour, il faut revenir à la posologie de 750 U anti Xa 2 à 3 fois par jour et procéder comme dans le cas précédent.

Lorsque le patient est sous perfusion intraveineuse de danaparoïde, un transfert à la voie SC sera d'abord réalisé avant le relais par les anticoagulants oraux⁵⁶.

III.6) Tolérance de l'Orgaran®

III.6.1) Effets secondaires de l'Orgaran®

Une majoration des saignements ou des hématomes peut se produire au niveau du site opératoire, de même que des **ecchymoses, des épistaxis ou des douleurs au point d'injection** (dans 8% des cas)^{143,4}.

Des manifestations cutanées (rashs cédant à l'arrêt du traitement observés dans 5% des cas) et des réactions d'**hypersensibilité locale ou générale** ont également été rapportées¹⁰².

Lors du traitement par danaparoïde, de rares cas de thrombopénie analogue à celle causée par l'héparine non fractionnée ou les HBPM ont été observés (dans 2,6% des cas), mais seulement chez des patients déjà sensibilisés soit à l'héparine non fractionnée soit aux héparines de bas poids moléculaire¹⁵⁵.

L'Orgaran® ne traverse pas le placenta, ne provoque pas de pertes sanguines prénatales et périnatales et **peut donc être utilisé pendant la grossesse**¹⁰¹.

III.6.1.1) Gravité des saignements sous Orgaran®

L'Orgaran® est généralement bien toléré¹⁰. Les accidents hémorragiques occasionnés par l'Orgaran® sont généralement rares et minimes^{117,61}.

En effet, la fréquence des saignements majeurs sous danaparoïde n'est pas significativement augmentée par rapport à celle sous placebo, HNF ou HBPM tandis que les saignements mineurs sont plus fréquents avec l'Orgaran® qu'avec le placebo⁴.

L'utilisation concomitante de thrombolytiques, d'aspirine ou d'AVK majorent les risques de saignement¹⁰³.

De même, un surdosage en danaparoïde ou l'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée, d'une infection ou d'une insuffisance rénale (sans adaptation des doses) chez le patient traité par Orgaran® favorisent l'apparition d'hémorragies¹⁰³.

III.6.1.2) Mesures à prendre en cas de saignements sous Orgaran®

En cas d'hémorragie grave (autre que celle liée à un problème chirurgical) ou de surdosage, le traitement par le danaparoïde est interrompu et une transfusion ou une administration de plasma frais congelé de plaquettes fraîches ou de concentrés de facteurs de coagulation¹¹¹ peut être réalisée si nécessaire^{4,156}. Si l'hémorragie est incontrôlable, une plasmaphérèse peut être envisagée³¹.

Plus fréquemment, lorsque des saignements modérés surviennent, le traitement par Orgaran® est suspendu temporairement et repris à une dose inférieure^{143,102}.

Bien que le sulfate de protamine neutralise partiellement l'activité anticoagulante du danaparoïde, le bien-fondé de son utilisation n'est pas établi ; on ne peut donc en recommander l'usage en cas de complications hémorragiques sous Orgaran®^{30,134}.

En effet, la sulfate de protamine neutralise partiellement l'activité anti IIa et IIaGI de l'Orgaran® mais est incapable de neutraliser l'activité anti Xa du danaparoïde^{9,134}. De plus, il n'y a aucune preuve d'une réduction des saignements sévères non chirurgicaux par la protamine^{103,76,4,134}.

Du fait de cette absence d'antidote et la demi-vie relativement longue de l'Orgaran®, son emploi est limité et généralement réservé à des situations où l'emploi de l'héparine est impossible en particulier en cas de TIH II¹²⁷. De plus, son coût élevé fait que l'Orgaran® ne supplantera pas l'héparine et ne deviendra pas "l'antithrombotique de référence" selon Barthe et Goerts⁹.

III.6.2) Contre-indications de l'Orgaran®

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

- ⇒ affection hémorragique grave par exemple hémophilie et purpura thrombocytopénique idiopathique, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique⁵⁶.
- ⇒ accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aiguë⁵⁶.
- ⇒ situation hémorragique non contrôlable, état de saignement majeur actif⁴.

Chez les patients avec un saignement actif ou à haut risque hémorragique, il faut considérer le rapport bénéfice risque avant de traiter ces patients par Orgaran®⁹.

- ⇒ insuffisance rénale ou hépatique sévères sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique⁵⁶.
- ⇒ hypertension artérielle sévère avec notamment une rétinopathie grave⁵⁶.

- ⇒ ulcère duodénal évolutif, sauf si l'ulcère est la cause de l'intervention chirurgicale.
- ⇒ rétinopathie diabétique
- ⇒ endocardite bactérienne aiguë
- ⇒ hypersensibilité au danaparoïde
- ⇒ test d'agrégation plaquettaire *in vivo* positif en présence de danaparoïde chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par les héparines ou par un anticoagulant apparenté⁴.
- ⇒ hypersensibilité aux sulfites (excipients de l'Orgaran®) et aux produits dérivés du porc⁹¹ (l'hypersensibilité aux sulfites peut provoquer un bronchospasme ou un choc anaphylactique en particulier chez les asthmatiques)⁵⁶.

L'administration du danaparoïde par voie intramusculaire est contre-indiquée chez les patients avec un saignement actif ou à haut risque hémorragique, il faut considérer le rapport bénéfice risque avant de traiter par Orgaran® ces patients⁵⁶.

III.6.3) Mises en garde et précautions particulières d'emploi du danaparoïde

III.6.3.1) Mise en garde

Ce produit ne doit pas être administré par voie intramusculaire.

Il contient des sulfites. Or, l'hypersensibilité aux sulfites peut provoquer un bronchospasme ou un choc anaphylactique en particulier chez les asthmatiques⁵⁶.

En cas de TIH, le test d'agrégation plaquettaire réalisé pour confirmer le diagnostic doit être pratiqué sur du plasma prélevé avant d'instaurer le traitement par le danaparoïde car celui-ci peut modifier les résultats.

III.6.3.2) Précautions d'emploi

Le risque de réaction croisée *in vitro* entre le danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une thrombopénie induite par les héparines existe (dans environ 10% des cas). Afin de limiter ce risque, un test d'agrégation plaquettaire doit être réalisé, si possible avant l'instauration du traitement afin de vérifier l'absence de réaction croisée *in vitro*. Le traitement pourra cependant être instauré sans attendre les résultats de ce test (car l'arrêt de l'héparine et sa substitution par un autre anticoagulant doivent intervenir dans les plus brefs délais).

Mais le traitement par Orgaran® devra être arrêté en cas de test positif.

L'administration du danaparoïde se fera sous surveillance plaquettaire quotidienne.

Au vu des éléments cliniques (apparition d'une nouvelle thrombose artérielle ou veineuse) et/ou biologiques (aggravation de la thrombopénie) faisant suspecter une réactivité croisée, le traitement doit être arrêté si nécessaire ; au moindre doute, pratiquer un test de réactivité croisée in vitro.

Le danaparoïde sera utilisé avec précautions :

- en cas d'insuffisance rénale : le rein étant la principale voie d'élimination de ce médicament, il convient de diminuer les posologies d'Orgaran® (sauf la dose de charge initiale dans le traitement des thromboses veineuses profondes)⁵⁵.
- en cas d'insuffisance hépatique modérée associée à des troubles de l'hémostase.
- en cas de lésions ulcérvées du tube digestif ou d'autres affections susceptibles d'augmenter le risque hémorragique au niveau d'un organe vital.
- en cas de chirurgie cardio-pulmonaire.

Modifier la dose de danaparoïde chez les patients de moins de 55 kg ou de plus de 90 kg. De même, la posologie chez l'enfant sera adaptée en fonction de son poids¹⁰².

III.6.4) Grossesse et allaitement

Très peu de cas de TIH lors d'une grossesse sont rapportés dans la littérature et leur prise en charge n'est pas encore clairement définie¹².

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque tératogène ni de passage transplacentaire⁵⁴.

Bien que le danaparoïde ait pu être utilisé avec succès dans un petit nombre de grossesses^{54,12,60}, les informations disponibles sont encore insuffisantes pour en recommander l'utilisation ; en effet, sa sécurité d'emploi au cours de la grossesse n'est pas établie¹².

Cependant, si aucun traitement antithrombotique n'est envisageable, par exemple lors d'une TIH, il est possible d'utiliser le danaparoïde.

En effet, la warfarine est contre-indiquée du fait de sa tératogénicité au cours du premier trimestre et au cours du dernier mois.

Les héparines de bas poids moléculaire sont rarement utilisées du fait de leur fort taux de réactivité croisée (90%).

L'Orgaran® présente donc un intérêt réel en cas de TIH au cours de la grossesse car son taux de réactivité croisée est faible (10%) et aucune tératogénicité n'a été observée avec le danaparoïde¹².

Dans quelques cas où la présence d'une activité anti Xa a été recherchée en clinique dans le sang du cordon ombilical, aucun taux significatif n'a été retrouvé.

De plus, il ne provoque pas de complications maternelles ou fœtales et n'entraîne pas de perte excessive de sang¹².

Cependant, même si le danaproïde ne passe pas la barrière placentaire, des anticorps anti H/F4P sont retrouvés dans le sang fœtal. De plus, aucune donnée concernant l'excrétion du danaproïde dans le lait maternel n'étant disponible, l'utilisation de ce produit au cours de l'allaitement est déconseillée.

L'Orgaran® est donc un médicament antithrombotique valable en cas de TIH survenant au cours de la grossesse car il prévient et traite les complications thromboemboliques, mais à condition que le test de réactivité croisée soit négatif⁶⁰.

Van Besien et al recommandent, en cas de TIH lors d'une grossesse, d'administrer du danaproïde lors du premier trimestre (au cours duquel les antivitamines K sont contre-indiquées car tératogènes) puis de prescrire de la coumadine pendant les deuxièmes et troisième trimestres de la grossesse pour diminuer le risque de sensibilisation vis-à-vis de l'Orgaran®⁶⁰.

Il est utilisé dans cette indication à la posologie de 750 U deux fois par jour en maintenant une activité anti Xa entre 0,4 et 0,8 U/ml.

III.6.5) Interactions médicamenteuses

Des études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées chez des volontaires sains pour évaluer les modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'Orgaran® et de certains médicaments administrés de façon concomitante.

Ces médicaments administrés conjointement à l'Orgaran® ont été sélectionnés du fait de leurs propriétés :

- action sur l'hémostase en ce qui concerne l'aspirine, l'acénocoumarol, la ticarcilline et la cloxacilline
- fréquence d'utilisation comme la digoxine ou le chlorthalidone
- induction des enzymes hépatiques comme le phénobarbital.

Aucune modification de l'hémostase n'a été notée lors de l'utilisation concomitante de l'aspirine et du danaproïde⁴. En général, seuls des effets mineurs ont été observés sans que ceux-ci aient un impact significatif sur la clinique³⁹.

Cependant, il est nécessaire de réaliser une surveillance médicale lorsque le danaproïde est utilisé en association aux anticoagulants oraux, aux médicaments interférant avec l'activité plaquetttaire, tels que l'aspirine et les AINS, ou aux médicaments à potentialité ulcérogène, tels que les corticostéroïdes.

Enfin, lorsque le danaparoïde doit être administré par voie intraveineuse, il ne faut le mélanger à aucun autre médicament.

III.6.6) Surveillance du traitement par Orgaran®

III.6.6.1) Réalisation d'un test de réactivité croisée in vitro

Dans 10% des cas environ, l'Orgaran® réagit avec les anticorps anti H/F4P. Cette réaction croisée se manifeste par une thrombopénie qui persiste à l'arrêt de l'héparine et sous Orgaran® et qui cède à l'arrêt de l'Orgaran®¹⁴².

Cette réaction croisée peut conduire à la persistance de thromboses ou à l'apparition de nouvelles thromboses comme c'est le cas lors d'une TIH.

C'est pourquoi, le test de réactivité croisée in vitro doit être réalisé avant d'instaurer le traitement par danaparoïde ^{5,99,86,124,122} afin d'éviter d'augmenter la morbidité ^{54,48,9,143,150,15}.

Ce test d'agrégation plaquettaire ou à la sérotonine marquée doit être réalisé avec des concentrations en danaparoïde égales à 0,1, 1 et 10 U anti Xa/ml avant d'administrer l'Orgaran® car celui-ci peut modifier les résultats⁵⁶.

Si le test est positif pour les concentrations de 0,1 et 1 U anti Xa/ml et qu'une inhibition complète se produit pour la concentration de 10 U anti Xa/l, le test de réactivité croisée est considéré comme positif (on préférera un test d'agrégation plaquettaire ou un test à la sérotonine marquée au test ELISA car le danaparoïde se lie peu au F4P et rend donc le test ELISA moins utile¹²²).

Le traitement peut être débuté avant de recevoir le résultat de ce test (car la TIH est une urgence thérapeutique) mais il doit être arrêté en cas de test positif^{101,54,102}.

Des études récentes datant de 1997 ont montré que l'Orgaran® serait efficace même en présence d'un test de réaction croisée positif^{80,55,4}.

De plus, il n'est pas encore établi que l'existence d'une réactivité croisée in vitro positive conditionne une réaction croisée clinique et des événements thromboemboliques sévères mais le risque que cela se produise est important¹⁰¹.

C'est pourquoi le traitement par Orgaran® doit être immédiatement stoppé en cas de test positif et remplacé par un anticoagulant n'occasionnant pas de réaction croisée positive (comme l'hirudine) ou par un anticoagulant oral^{101,94}.

L'apparition d'éléments cliniques (apparition d'une nouvelle thrombose artérielle ou veineuse ou persistance d'une thrombose préexistante) et/ou biologiques (aggravation de la thrombopénie) faisant suspecter une réactivité croisée doit également conduire à l'arrêt du traitement si nécessaire.

Au moindre doute, un test de réactivité croisée doit être réalisé⁵ car un test de réactivité croisée négatif ne garantit pas que le patient ne développera pas de thrombopénie sous Orgaran®¹⁰¹.

III.6.6.2) Surveillance biologique du traitement par danaparoïde

L'administration du danaparoïde se fera sous **surveillance plaquettaire quotidienne** afin de vérifier la remontée des plaquettes et l'absence de thrombopénie sous danaparoïde en cas de thrombopénie induite par les héparines^{56,55,101,110,9,102,143}.

L'Orgaran® n'a que peu d'effet sur le TCA, le temps de prothrombine et de thrombine^{103,9,101,4,75}. C'est pourquoi il est inutile de réaliser ces tests pour le suivi du traitement par danaparoïde^{102,103}.

Un contrôle systématique de l'activité anti Xa n'est habituellement pas nécessaire sauf dans certains cas particuliers (insuffisance rénale, patients pesant plus de 90 kg ou moins de 55 kg, en cas d'hémodialyse ou d'hémofiltration)^{56,102}.

Lorsque celui-ci est néanmoins réalisé, les taux plasmatiques généralement obtenus atteignent 0,2 unité anti Xa/ml le premier jour, 0,2 à 0,4 U/ml le cinquième jour⁵⁶. Les prélèvements seront effectués à mi-temps entre deux injections soit 6 h après la dose du matin lorsque le produit est administré deux fois par jour.

L'activité anti Xa attendue varie suivant l'indication (cf. tableau 2 : Posologies d'Orgaran® en fonction des pathologies et activité anti Xa attendue).

L'état d'équilibre est normalement atteint au bout de 4 à 5 jours de traitement.

S'il s'avère nécessaire de contrôler l'activité du traitement, et pour adapter la posologie individuelle, il convient de mesurer l'activité anti Xa à l'aide d'une technique chromogénique (amidolytique)^{102,103,56} (et non la méthode de coagulation car le danaparoïde ne modifie pas le TCA) en utilisant le danaparoïde comme standard pour établir la courbe d'étalonnage (afin d'éviter les erreurs dues au non parallélisme avec des courbes utilisant une HBPM ou une héparine non fractionnée¹⁰³).

III.6.7) Surdosage

En cas d'hémorragie grave (autre que celle liée à un problème chirurgical), le traitement par danaparoïde doit être interrompu et une transfusion sanguine ou une administration de plasma frais congelé ou de plaquettes peuvent être pratiquées si nécessaire. Si l'hémorragie est incontrôlable, une plasmaphérèse pourra être envisagée.

Bien que la protamine neutralise partiellement l'activité anticoagulante de l'Orgaran®, elle n'a aucun effet sur l'activité anti Xa et ses effets indésirables non négligeables rendent son utilisation déconseillée.

III.7) Données pharmaceutiques et administratives

L'Orgaran® se conserve 3 ans à l'abri de la lumière à une température inférieure à 30° C. Il est présenté dans une ampoule en verre de 1 ml sous la forme d'une solution apyrogène contenant 750 U anti Xa de danaparoïde sodique (0,6 ml) soit 1250 U anti Xa/ml 5 et 0,15 mg /ml de sulfite de sodium (utilisé en temps que conservateur)¹¹⁰. Un millilitre de solution contient, en effet 1250 unités amidolytiques anti Xa de danaparoïde sodique.

Le danaparoïde est compatible avec les solutions injectables de serum physiologique et de glucose et peut être administré en perfusion avec ces solutions.

L'activité anti Xa plasmatique du danaparoïde est directement proportionnelle à la dose de danaparoïde administrée. Il faut de plus noter que, pour le danaparoïde, la corrélation entre unités anti Xa et efficacité clinique n'est pas la même que pour l'héparine non fractionnée et l'héparine de bas poids moléculaire⁵.

Avant le mois d'août 1996, la délivrance de ce médicament était soumise à l'obtention d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, délivrée par l'Agence du Médicament sur lettre du prescripteur expliquant le cas clinique et la nécessité du traitement par Orgaran®⁵⁶.

Depuis août 1996, l'Orgaran® possède une AMM dans le traitement préventif de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique et, depuis octobre 1998, une AMM également dans le traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par les héparines (TIH) de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques
- ou ayant des antécédents documentés de TIH II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale⁵⁵.

Ce médicament inscrit sur la liste I est réservé à l'usage hospitalier et commercialisé par le Laboratoire RIOM LABORATOIRES CERM.

En conclusion, l'Orgaran® est un anticoagulant proche des héparines mais de structure différente. Il inhibe principalement le facteur Xa par l'intermédiaire de l'antithrombine III et provoque peu de saignements.

L'Orgaran® est un médicament efficace et utile chez les patients à haut risque thrombotique et en prévention d'un accident thrombotique aigu. Son utilisation a été approuvée par la Food and Drug Administration⁷⁶.

Néanmoins, l'existence d'une réaction croisée possible avec les anticorps anti héparine-facteur 4 plaquettaire, l'absence d'antidote et son coût limitent l'emploi de ce médicament en routine.

L'Orgaran® est, en France, surtout utilisé comme traitement anticoagulant substitutif à l'héparine lors d'une TIH II. Il est largement utilisé dans cette indication à moins qu'une réaction croisée ne survienne ; on administrera, dans ce cas, de préférence de l'hirudine.

IV) INTERET DES HIRUDINES DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF A L'HEPARINE NON FRACTIONNEE

IV.1) Historique médicamenteux

Les propriétés anticoagulantes de la salive de sangsue (*Hirudo medicinalis*), utilisée depuis l'antiquité, ont été découvertes par Haycraft en 1884, soit un quart de siècle avant la découverte de l'héparine en 1916¹⁵³.

L'appellation hirudine est proposée par Frantz de Göttingen en 1903. L'activité antithrombine est révélée par Mellanby en 1909. Mais il a fallu attendre 1955 pour que Markwardt réussisse à isoler la substance active, l'hirudine naturelle, à partir des glandes salivaires de la sangsue (la sangsue *Hirudo medicinalis* produit une vingtaine de variants naturels d'hirudine⁶⁷).

Malgré les propriétés antithrombotiques intéressantes de l'hirudine, son utilisation est restée limitée à quelques études pilotes car il n'était pas possible d'isoler, à partir de la sangsue des quantités suffisantes d'hirudine pour son utilisation prolongée en clinique (environ 25 000 sangsues étaient nécessaires pour produire 0,5 g d'hirudine servant à traiter un patient !)³⁶.

La découverte de la structure (primaire puis secondaire et tertiaire) de l'hirudine naturelle et de ses isoformes puis l'avènement du génie génétique ont permis, à partir de bactéries ou de cellules de levure, la production d'hirudine recombinante à grande échelle et son utilisation en thérapeutique humaine³⁶.

IV.2) Structure et originalité de la molécule de Refludan® (lépirudine : une hirudine recombinante)

La composition en acides aminés de l'hirudine naturelle est caractérisée par une extrémité C-terminale très acide et fortement chargée, l'absence d'arginine, de méthionine et de tryptophane et la présence d'un résidu sulfaté sur la tyrosine⁴.

Le Refludan® 50 mg a pour principe actif la lépirudine.

La lépirudine est une hirudine recombinante (hirudine-r) obtenue par la technique d'ADN recombinant à partir de cellules de levure transfectée (*Saccharomyces cerevisiae*). Elle a pour appellation chimique : Lépirudine (Leu 1, Thr 2) – 63- désulfohirudine.

C'est un polypeptide de 65 acides aminés d'un poids moléculaire de 6979,5 daltons, identique à l'hirudine naturelle, à l'exception de 2 acides aminés N terminaux Leu 1 et Tyr 63^{153,159}.

Il existe plusieurs hirudines recombinantes obtenues par génie génétique. Alors que les hirudines naturelles sont des mélanges de variantes d'hirudine, les hirudines recombinantes ont une composition homogène.

IV.3) Pharmacologie

IV.3.1) Mécanisme d'action

Différentes études ont montré que les propriétés pharmacologiques de l'hirudine recombinante (r-H) sont similaires à celles de l'hirudine native¹⁷.

La lépirudine est un inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine contrairement aux héparines dont le mécanisme d'action est catalytique^{51,153}.

IV.3.1.1) Principaux rôles de la thrombine dans l'hémostase^{162,67}

Au niveau du système de la coagulation :

- * transformation du fibrinogène en fibrine
- * activation du facteur XIII en XIIIa qui contribue à stabiliser le caillot (fibrine insoluble)
- * activation des facteurs V et VIII (conduisant à une nouvelle production de thrombine)

Au niveau des plaquettes :

- * activation directe
- * stimulation de la libération de thromboxane A2 et d'adénosine diphosphate (ADP)
- * expression à la surface des plaquettes des phospholipides anioniques pro-coagulants.

Au niveau de la paroi vasculaire :

- * libération de facteurs de croissance, de cytokines et de substances vasoactives
- * stimulation des leucocytes, des cellules endothéliales et des fibroblastes
- * mitogénèse des cellules musculaires lisses.

IV.3.1.2) Inhibition de la thrombine : les inhibiteurs directs et indirects de la thrombine

On distingue deux types d'inhibiteurs de la thrombine :

- * **Les inhibiteurs indirects** qui activent les inhibiteurs naturels de la thrombine, tels que l'antithrombine III ou le cofacteur II de l'héparine.

Les héparines non fractionnées, les héparines de bas poids moléculaire et les héparinoïdes sont des inhibiteurs indirects de la thrombine car ils inhibent sa formation et son activité en catalysant l'activation de l'antithrombine III.

Le dermatane sulfate est également un inhibiteur indirect de la thrombine car il catalyse la formation du cofacteur II de l'héparine.

- * **Les inhibiteurs directs** qui se fixent directement sur la thrombine et bloquent son interaction avec d'autres substrats, réduisant ainsi l'activité enzymatique de la thrombine.

* **Les inhibiteurs directs** qui se fixent directement sur la thrombine et bloquent son interaction avec d'autres substrats, réduisant ainsi l'activité enzymatique de la thrombine.

L'hirudine naturelle et les hirudines recombinantes, comme la lépirudine, sont des inhibiteurs de la thrombine car, contrairement à l'héparine, ils inhibent l'activité de la thrombine indépendamment de l'antithrombine III et du cofacteur II de l'héparine^{153 151 22}.

Les substances apparentées, comme l'hirugen, l'hirulog et le D- PHE- PRO- ARG-chlorméthylacétone (PPACK) sont d'autres exemples d'inhibiteurs directs de la thrombine.

Ces variants ont été obtenus soit à partir de la molécule d'hirudine naturelle (ce sont les hirugènes), soit à partir du clivage enzymatique de la protéine naturelle.

Ces derniers, appelés hirulogues, ont gardé la chaîne carboxyterminale Hir 53-64, qui interagit avec l'exosite anionique de liaison de la thrombine. La liaison Arg-X a été modifiée pour obtenir des fonctions résistantes à la protéolyse par la thrombine, alors qu'elles peuvent maintenir leurs interactions de type substrat avec le centre actif¹⁵⁸.

L'hirulog (D.Phe-Pro-Arg-Pro (Gly)4 desulfato-Tyr 63 hirugène ou BG 8967- BIOGEN) est un inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine, qu'elle soit libre ou liée au caillot¹⁵⁸.

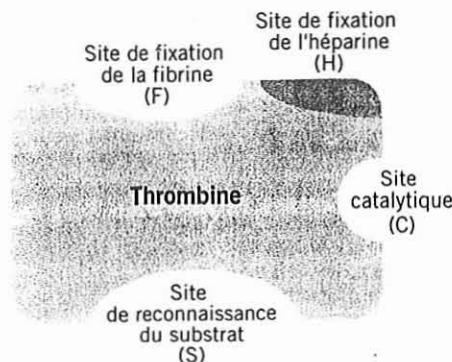
De même, des inhibiteurs peptidiques de la thrombine ont été développés. C'est le cas de l'Argatroban, un analogue de l'arginine, utilisable par voie veineuse, qui inhibe de façon efficace la thrombine en solution ou liée au caillot. L'Argatroban a fait l'objet d'études multicentriques aux Etats-Unis et en Europe dans le traitement des syndromes coronaires aigus⁶⁷⁷.

IV.3.1.3) Liaison hirudine-thrombine

La molécule de thrombine comporte quatre sites de fixation :

- * un site de fixation de la fibrine (F)
- * un site de fixation de l'héparine (H)
- * un site catalytique (C) responsable de l'action enzymatique
- * un site de reconnaissance du substrat (S).

Schéma 8 : Modèle schématique des sites de fixation de la thrombine.



L'hirudine se fixe sélectivement sur la thrombine selon un mécanisme biphasique.

En premier lieu, l'extrémité C terminale de la molécule d'hirudine bloque au niveau de la thrombine le site de reconnaissance du substrat (appelé exosite 1), entraînant une légère modification de la configuration de l'enzyme facilitant la deuxième étape.

Dans un deuxième temps, les 3 résidus N terminaux de l'hirudine se fixent sur le site catalytique hydrophobe de la thrombine inhibant ainsi son activité enzymatique¹⁷.

L'hirudine forme, avec la thrombine, un complexe équimolaire^{85 153}. Ce complexe enzyme-inhibiteur se caractérise par une constante de dissociation K entre 10^{-12} et 10^{-14} M. La formation de ce complexe conduit à l'inhibition de tous les effets de la thrombine^{22 67}.

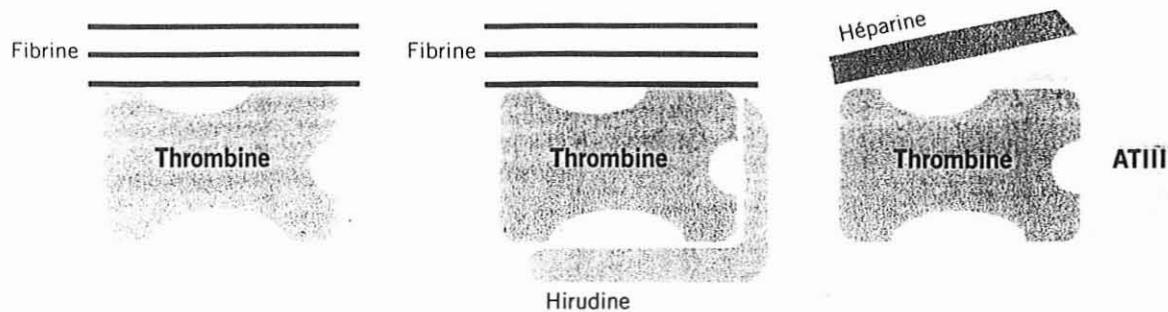
Le site de fixation de l'héparine sur la thrombine étant proche du site de fixation de la fibrine (cf. schéma 9), l'héparine ne peut pas se fixer à la thrombine liée au caillot de fibrine, mais uniquement à la thrombine libre et en présence d'antithrombine¹⁰³.

En revanche, **l'hirudine peut se fixer à la thrombine libre et à la thrombine liée au caillot de fibrine**¹⁵³. Ceci est important en clinique car la thrombine liée au caillot de fibrine participe largement à l'activation des plaquettes et à la formation de fibrine⁷⁸. De plus, l'hirudine inhibe la thrombine indépendamment de la présence d'antithrombine¹⁰³.

L'activation par la thrombine des facteurs V, VII, VIII et XIII de la coagulation est arrêtée en présence d'hirudine. L'hirudine inhibe aussi la liaison de la thrombine aux plaquettes et donc la libération des facteurs plaquettaires et l'agrégation¹⁵⁸.

Du fait que la thrombine possède une affinité pour l'hirudine supérieure à celle pour les récepteurs à haute affinité des plaquettes, l'hirudine peut dissocier les complexes entre la thrombine et les récepteurs protéiques plaquettaires. De même, l'hirudine affecte la liaison entre la thrombine et les récepteurs protéiques des cellules endothéliales et des fibroblastes.

Schéma 9 : neutralisation de l'activité de la thrombine par l'héparine et l'hirudine.



IV.3.2) Comparaison avec l'héparine

Comparaison entre l'hirudine recombinante et l'héparine non fractionnée^{162,17}

HIRUDINE RECOMBINANTE	HEPARINE NON FRACTIONNEE
Origine : génie génétique (origine sangsue Hirudo medicinalis pour l'hirudine naturelle)	Extraction à partir de tissus animaux
Protéine recombinante structurellement homogène Cible unique : la thrombine	Mélange de chaînes polysaccharidiques hétérogène Cibles multiples : thrombine, IIa, VIa, IXa, Xa, XIa
inhibiteur direct de toutes les fonctions de la thrombine	Inhibiteur indirect de la thrombine
Inhibition de la thrombine liée au caillot	Inhibition partielle de la thrombine liée au caillot
Activité non dépendante de l'antithrombine III	Activité dépendante de l'antithrombine III et du cofacteur II de l'héparine
Pas d'effet proagrégant sur les plaquettes	Effet proagrégant sur les plaquettes
Pas de neutralisation de l'effet anticoagulant par le facteur 4 plaquettaire	Neutralisation de l'effet par le facteur 4 plaquettaire
Absence de réaction immunoallergique sévère	Thrombopénie immunoallergique
Demi-vie brève après injection intraveineuse	Demi-vie variable suivant l'héparine et la posologie
Absence d'antidote efficace en cas de surdosage et/ou d'hémorragie	Antidote connue de l'activité anti IIa : le sulfate de protamine
Un potentiel hémorragique augmenté en cas d'association à un traitement thrombolytique	

IV.3.3) Propriétés pharmacodynamiques

La lépirudine, inhibiteur direct et hautement spécifique de la thrombine, est un anticoagulant et un antithrombotique puissant.

Cette hirudine recombinante allonge significativement les tests de coagulation et prévient les thromboses artérielles et veineuses.

La lépirudine inhibe l'ensemble des actions physiologiques de la thrombine :

- l'activation enzymatique de la thrombine conduisant à la transformation du fibrinogène en fibrine
- l'activation des facteurs V, VIII, XIII et des plaquettes participant à l'activation de la prothrombine et à la croissance du thrombus.

Son activité est exprimée en unités internationales antithrombine, elle est de l'ordre de 16000 UAT/mg (une unité antithrombine est la quantité d'hirudine nécessaire pour neutraliser une unité de la préparation de thrombine, n° 89/588 de l'OMS).

Cette action anticoagulante entraîne un allongement des tests globaux de la coagulation. Le temps de Quick (TQ), le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de thrombine (TT) sont allongés jusqu'à inhibition totale de la coagulation en fonction de la concentration de l'hirudine.

Mais, du fait de la très forte affinité de l'hirudine pour la thrombine, le temps de thrombine s'est révélé trop sensible et le temps de Quick (TQ) trop peu sensible pour évaluer l'efficacité thérapeutique du Refludan®.

En pratique, la surveillance d'un traitement par Refludan® est fondée essentiellement sur la mesure du TCA.

Effet de la lépirudine sur le temps de céphaline activé (TCA)

Il existe une bonne corrélation entre les concentrations plasmatiques de lépirudine et le TCA : l'évolution du TCA est dose dépendante jusqu'aux concentrations les plus élevées. Lors d'une administration intraveineuse de la lépirudine, les valeurs maximales du temps de céphaline activé sont habituellement atteintes 10 minutes après l'administration de lépirudine.

IV.4) Pharmacocinétique

IV.4.1) Distribution

La lépirudine se distribue rapidement à travers le compartiment extracellulaire après administration intraveineuse. Le volume de distribution à l'équilibre varie de 13,3 à 22,4 l^{162,2}. La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable, inférieure à 10%.

IV.4.2) Métabolisme

La lépirudine est excrétée principalement par le rein¹⁵³. Le métabolisme hépatique de la lépirudine est très faible chez l'homme. Après administration intraveineuse, 33 à 65% de la lépirudine sont retrouvés inchangés dans les urines. 30% de la dose excrétée sont retrouvés sous forme de quatre métabolites principaux ayant une certaine activité antithrombotique.

IV.4.3) Elimination

La cinétique d'élimination est linéaire d'ordre 1 et dose-dépendante.

La pharmacocinétique plasmatique de la lépirudine est décrite par un modèle à deux compartiments en cas d'administration intraveineuse et à un compartiment en cas d'administration sous-cutanée².

La demi-vie d'élimination après administration sous-cutanée (1,6 à 2,6 heures) est plus longue que celle par voie intraveineuse du fait de l'absorption plus lente par voie sous-cutanée². La clairance rénale est de 65 à 115 ml/min¹⁶².

IV.4.4) Pharmacocinétique chez les populations à risque

IV.4.4.1) Sujet âgé

La demi-vie d'élimination est prolongée de 30 minutes et l'aire sous la courbe augmentée de 10 à 35%. La clairance rénale au cours des 5 premières heures est inférieure de 11 à 26%.

IV.4.4.2) Insuffisant rénal ou hémodialysé

Le rein joue un rôle essentiel dans l'élimination de la lépirudine, tant au niveau du métabolisme que de l'excrétion. Chez les patients hémodialysés, la demi-vie d'élimination est considérablement augmentée (50 heures contre 0,8 à 1,7 heure)^{2,160}.

IV.5) **Indications thérapeutiques**

Etant donnée la faible disponibilité sous-cutanée de l'hirudine recombinante et sa relativement courte demi-vie (1 à 2 heures), il ne semble pas qu'elle puisse jouer un rôle important en prophylaxie¹⁵⁸.

En revanche, le Refludan® a obtenu l'AMM dans l'inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par les héparines de type II (TIH II) et de maladie thrombo-embolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

Le diagnostic de TIH II doit être confirmé par le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine (HIPAA = Heparin induced platelet activation assay) ou un test équivalent.

Le Refludan® est également utilisé en cas de thrombose veineuse profonde, d'angor instable, d'infarctus aigu du myocarde ou de circulation extracorporelle^{2,22}.

IV.5.1) Posologie et mode d'administration

IV.5.1.1) Posologie initiale

La lépirudine est administrée à la dose de 0,4 mg/kg de poids corporel en bolus intraveineux suivie de 0,15 mg/kg de poids corporel par heure en perfusion intraveineuse continue pendant 2 à 10 jours, voire plus si l'état clinique du patient le nécessite¹³⁰.

NB : la posologie est calculée en fonction du poids corporel du patient jusqu'à 110 kg. Chez les patients pesant plus de 110 kg, la posologie ne doit pas dépasser celle calculée pour les patients pesant 110 kg.

IV.5.1.2) Surveillance du traitement par Refludan®

La posologie doit être ajustée en fonction du temps de céphaline activé (TCA)^{130,153}.

La première détermination du TCA doit être faite 4 heures après l'instauration du traitement par la lépirudine puis au moins une fois par jour.

Le TCA soit se situer entre **1,5 et 3 fois celui du témoin normal**.

L'étalonnage de l'appareil et du réactif du laboratoire sera réalisé avec un échantillon de plasma humain additionné de 0,15 mg/ml de lépirudine (limite inférieure), puis de 1,5 mg/ml de lépirudine (limite supérieure).

IV.5.1.3) Adaptation de la posologie en fonction du TCA

Toute valeur du TCA en dehors de la zone thérapeutique doit être immédiatement confirmée avant d'envisager une modification posologique, sauf si l'état clinique du patient nécessite une action immédiate.

Si la valeur du TCA est au-dessus de la limite supérieure de la zone thérapeutique, interrompre la perfusion pendant deux heures puis reprendre à un débit réduit de moitié et contrôler le TCA au bout de 4 heures.

Si la valeur du TCA est inférieure à la limite inférieure de la fenêtre thérapeutique, augmenter le débit de 20% puis contrôler le débit 4 heures après.

IV.5.1.4) Relais par un traitement anticoagulant oral

Avant d'effectuer un relais par un anticoagulant oral, la dose de Refludan® doit être réduite progressivement de manière à obtenir un TCA à peine supérieur à 1,5 fois le témoin au moment de commencer le traitement par l'anticoagulant oral. Dès que l'INR atteint 2, le traitement par Refludan® est arrêté^{153,162}.

IV.5.1.5) Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal

La lépirudine étant excrétée et métabolisée en quasi totalité par le rein, il est nécessaire chez l'insuffisant rénal de diminuer le débit de perfusion en fonction de la clairance de la créatinine ou en fonction de la créatininémie.

Dans tous les cas, le bolus d'attaque doit être réduit à 0,2 mg/kg de poids corporel.

Schéma 10 : Débit de perfusion du Refludan® en fonction de la clairance de la créatinine et de la créatininémie

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatininémie (mg/dl) (:mol/l)	Débit de perfusion ajusté (% de la dose initiale)
45- 60	1,6-2,0 (141 -177)	50%
30-44	2,1-3,0 (178-265)	30%
15-29	3,1-6,0 (266-530)	15%
< 15	> 6,0 (530)	éviter ou arrêter la perfusion

IV.5.2) Efficacité de l'hirudine recombinante en cas de thrombopénie induite par les héparines

Du fait de sa structure très différente de celle des héparines, l'hirudine ne présente aucun risque de réaction croisée avec les anticorps anti héparine-facteur 4 plaquettaire²².

De plus, lors d'une large étude multicentrique, réalisée chez 82 patients souffrant de thrombopénie induite par les héparines et traités par le Refludan®, la lépirudine a augmenté ou maintenu le taux de plaquettes à une valeur normale en même temps qu'elle assurait une anticoagulation adéquate chez 64,6% des patients²².

Au cours d'une étude de phase III réalisée en Allemagne chez des patients souffrant de thrombopénie induite par les héparines et traités par l'hirudine, une réduction significative de la fréquence des amputations, des nouvelles complications thrombo-emboliques et de la mortalité a été observée (par rapport aux contrôles historiques)^{22,153,20}. Le traitement par lépirudine a été associé à un accroissement acceptable du risque de saignement²⁰.

Le rapport bénéfice / risque optimal est obtenu pour un TCA entre 1,5 et 3²⁰.

L'hirudine pourrait donc être selon Julie et al **un bon substitut aux héparines en cas de TIH II**.

L'utilisation de l'hirudine recombinante dans le traitement de la thrombopénie induite par les héparines a été approuvée au sein de l'Union Européenne depuis mars 1997.

De même, des résultats encourageants ont été rapportés en ce qui concerne l'efficacité de la lépirudine dans la prévention de la formation d'un thrombus au cours d'une circulation extracorporelle chez des patients atteints de TIH II²².

IV.6) Tolérance

IV.6.1) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants de la lépirudine sont les complications hémorragiques et les possibles réactions allergiques ou anaphylactiques¹⁶².

Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser la tolérance de la lépirudine. Chez les patients atteints de thrombopénie induite par les héparines et traités par Refludan®, le taux de saignement s'élevait à 39% et celui des saignements majeurs à 11%.

IV.6.1.2) *Effets secondaires hémorragiques¹⁶²*

- * Un saignement au niveau d'un site de ponction (6% des patients traités) ou d'une plaie (9%)
- * Un épistaxis (4%), une hémorragie digestive (1%)
- * Une hématurie (7%) ou un saignement rectal (3%)
- * Des hématomes (7% des patients traités par Refludan®) ou un hemothorax post-opératoire (3%)
- * Des hémorragies pulmonaire (1%) et vaginale (2%)
- * Une anémie ou une baisse du taux d'hémoglobine sans cause hémorragique manifeste (12% des patients).

Les autres manifestations hémorragiques (saignement œsophagien, hémathémèse, hémopéritoïne, hémoptysie, gastrite hémorragique, hémorragie hépatique, saignement de la bouche, pétéchies, hémorragie rétropéritonéale) sont survenues chacune chez un seul patient sur 198.

IV.6.1.1.1) Influence de la dose administrée sur la fréquence des effets secondaires hémorragiques de la lépirudine

L'influence de la dose administrée sur la fréquence des effets secondaires hémorragiques de la lépirudine n'est pas encore clairement établie. En effet, une étude (HIT-SK) rapporte une augmentation nette de l'incidence des saignements majeurs parmi les patients traités avec de fortes doses de lépirudine (0,4 mg/kg en bolus puis 0,15 mg/kg/h) par rapport l'incidence des événements hémorragiques majeurs parmi les patients traités avec de plus faibles doses de lépirudine IV en association à la streptokinase. A l'inverse, l'incidence des saignements majeurs était indépendante de la dose de lépirudine administrée, dans une autre étude (HIT-II), en association à de l'altéplase.

IV.6.1.1.2) Comparaison du risque hémorragique de la lépirudine et des héparines de bas poids moléculaire

Lors de deux études comparatives, le taux de saignements majeurs (c'est-à-dire mettant en jeu le pronostic vital ou ayant nécessité une transfusion ou une intervention chirurgicale) était similaire avec la lépirudine et l'héparine de bas poids moléculaire. La lépirudine était associée, d'autre part, avec une incidence plus élevée de saignements mineurs.

Il n'existe pas de données comparatives courantes de la tolérance de la lépirudine et des héparines de bas poids moléculaire²².

IV.6.1.1.3) Augmentation des effets secondaires de la lépirudine en association avec des thrombolytiques

L'association de la lépirudine à un traitement antithrombotique majore le risque hémorragique. Ainsi, la survenue d'une hémorragie intracrânienne à la suite d'un traitement thrombolytique par le rt-PA ou la streptokinase est une complication peu fréquente mais qui peut parfois menacer le pronostic vital^{162,22}.

IV.6.1.1.4) Réactions allergiques

Des réactions allergiques, incluant des réactions cutanées de type eczéma, éruptions cutanées maculopapuleuses (rashes) ont été observées chez 4% des patients.

7% des patients ont présenté un épisode fébrile et une réaction au point d'injection s'est produite chez 0,5% des patients atteints de TIH II et traités par Refludan®.

Des réactions anaphylactiques, du prurit, de l'urticaire, des éruptions maculopapuleuses, un bronchospasme, un œdème facial, lingual ou laryngé ou un œdème de Quinck ont été fréquemment observés dans d'autres indications que la thrombopénie induite par les héparines^{162,22}.

IV.6.1.1.5) Etude de pharmacovigilance

L'Agence Européenne du Médicament a demandé à Hoechst Marion Roussel, titulaire de l'AMM, que soit réalisé à l'échelon européen un suivi de tous les patients traités par Refludan® pour une TIH II associée à une maladie thrombo-embolique au cours des deux premières années de commercialisation (à partir de septembre 1997). Cette étude doit permettre de confirmer l'efficacité et la tolérance du Refludan® dans le cadre de la pratique médicale courante.

Le pharmacien hospitalier reçoit, avec sa commande de Refludan®, un questionnaire comprenant les rubriques suivantes :

- les initiales du nom et du prénom du patient,
- son sexe et sa date de naissance,
- l'histoire de la maladie,
- la posologie (les modifications de posologie) et les traitements associés,
- l'évolution de la maladie un jour après l'arrêt de la maladie,
- les événements indésirables.

Les données sont étudiées dans le département de Biométrie de Hoechst Marion Roussel en Grande-Bretagne¹⁵⁷.

IV.6.2) Surdosage

Un surdosage est susceptible de majorer le risque hémorragique.

Actuellement, aucun antagoniste biologique de l'hirudine n'est connu. Le sulfate de protamine, qui neutralise l'héparine, n'affecte pas l'hirudine.

Des essais sont en cours au moyen de complexes de facteur VII activé et de prothrombine. En effet, des concentrés de complexes prothrombine pourraient être utiles pour contrer l'effet hémorragique de l'hirudine.

De plus, l'utilisation d'anticorps anti-hirudine monoclonaux et polyclonaux ou de la thrombine inactivée pour neutraliser l'hirudine *in vivo* est à l'étude.

Cependant, compte tenu de sa courte demi-vie, l'élimination de l'hirudine est relativement rapide et l'arrêt de son administration pourrait suffire à éviter l'aggravation d'une tendance hémorragique¹⁵⁸.

En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital et de suspicion de concentrations plasmatiques excessives de lépirudine, il faut :

- * arrêter immédiatement l'administration de lépirudine
- * déterminer le TCA et éventuellement les autres paramètres de la coagulation
- * doser l'hémoglobine et mettre en place une transfusion sanguine
- * adopter les mesures actuellement préconisées en cas d'état de choc²².

Une hémofiltration ou une hémodialyse peuvent être utiles dans cette situation. De même, des études chez le porc ont montré que l'administration de facteur de Von Willebrand (vWF, 66 UI/kg) réduit significativement le temps de saignement.

IV.6.3) Contre-indications

Le Refludan® ne doit pas être administré dans les situations suivantes :

- * en cas d'hypersensibilité connue aux hirudines ou aux autres composants de Refludan®
- * en cas de grossesse et d'allaitement.

En cas de tendance hémorragique, il n'est généralement pas recommandé d'administrer Refludan®. Le médecin traitant doit soigneusement évaluer, au cas par cas, le risque associé à l'administration de Refludan® par rapport au bénéfice escompté.

Les principaux facteurs de risque à considérer avant l'administration de la lépirudine sont les suivants :

- * ponction de gros vaisseaux ou biopsie d'organe récente,
- * présence d'anomalies vasculaires ou organiques,
- * antécédent récent d'accident vasculaire cérébral, ischémique ou hémorragique, ou de chirurgie intracrânienne,
- * hypertension artérielle sévère non contrôlée,
- * endocardite bactérienne,
- * insuffisance rénale à un stade avancé,
- * diathèse hémorragique,
- * intervention chirurgicale majeure récente,
- * hémorragie récente (intracrânienne, gastro-intestinale, intra-oculaire, pulmonaire),
- * signes hémorragiques manifestes.

IV.6.4) Précautions d'emploi

IV.6.4.1) *En présence d'anticorps anti-hirudine*

La formation d'anticorps anti-hirudine a été observée chez environ 40% des patients atteints de thrombopénie induite par les héparines de type II.

Cela pourrait conduire à la potentialisation de l'effet anticoagulant de la lépirudine. C'est pourquoi il convient de surveiller étroitement le TCA en cas de traitement prolongé.

Aucun cas de neutralisation n'a cependant été constaté chez les patients présentant des anticorps anti-hirudine.

IV.6.4.2) En cas de réintroduction

Les données issues des essais cliniques sont encore trop limitées, à ce jour, pour formuler des recommandations en matière de réintroduction. Bien que les patients ayant bénéficié d'un nouveau traitement par Refludan® n'aient pas présenté d'effets secondaires, il convient d'effectuer une surveillance particulière en cas de réintroduction.

IV.6.5) Interactions médicamenteuses

L'association de la lépirudine avec des agents thrombolytiques (comme le rt-PA ou la streptokinase) majore le risque de complications hémorragiques et potentialise fortement l'allongement du TCA induit par le Refludan®.

L'expérience concernant l'association aux agents thrombolytiques est très réduite et, en raison du risque élevé d'hémorragie grave, la posologie de la lépirudine doit être nettement réduite. Toutefois, la posologie optimale de Refludan® n'est pas connue dans ces circonstances.

Une association de la lépirudine avec des antivitamines K pourrait également accroître le risque de saignement.

IV.6.6) Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement

La tolérance du Refludan® chez la femme enceinte ou allaitant n'a pas été établie.

Du fait du risque hémorragique qu'elle entraîne, la lépirudine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou au cours du post-partum.

On ne dispose actuellement d'aucune information sur les effets de Refludan® pendant l'allaitement. Par conséquent, la lépirudine ne doit pas non plus être administrée à la femme allaitant.

IV.7) Données administratives et pharmaceutiques

IV.7.1) Données administratives

Le Refludan®, commercialisé par le laboratoire Hoechst Marion Roussel possède une AMM depuis le 13 mars 1997.

Cette spécialité est inscrite sur la liste 1 et est réservée à l'usage hospitalier.

Le Refludan® est présenté en boîte de 1 ou 10 flacons contenant 50 mg de lépirudine, 40 mg de D-mannitol et de l'hydroxyde de sodium en quantité suffisante pour ajuster le pH à 7.

IV.7.2) Données pharmaceutiques

IV.7.2.1) *Durée et conditions de conservation*

La lépirudine possède une durée de stabilité de 24 mois. Elle se conserve à température inférieure à 25°C. Le Refludan® ne doit pas être congelé et doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

IV.7.2.2) *Précautions concernant la reconstitution*

Le Refludan® est présenté sous forme d'un lyophilisat à reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables ou une solution isotonique de chlorure de sodium. Puis, la solution est diluée avec une solution isotonique de chlorure de sodium ou une solution de glucose à 5%.

La reconstitution du lyophilisat et la dilution ultérieure doivent être effectuées en conditions stériles.

L'injection, après avoir ramené la solution reconstituée à température ambiante, ne doit être réalisée qu'au moyen de seringues en polypropylène.

Le Refludan® ne doit pas être mélangé avec d'autres produits, à l'exception de l'eau pour préparations injectables, d'une solution isotonique de chlorure de sodium ou d'une solution de glucose à 5%.

IV.8) Conclusion

L'hirudine est une antithrombine spécifique issue de la salive des sanguines et obtenue à présent par génie génétique.

Elle ne dépend pas de l'antithrombine III pour bloquer la thrombine et n'interagit pas avec les plaquettes. Il n'existe pas d'antidote à l'hirudine; c'est pourquoi, du fait du **risque hémorragique encouru non négligeable, sa prescription doit être décidée en fonction des facteurs de risque du patient et de sa pathologie.**

Son utilisation est logique et efficace en cas de thrombopénie induite par les héparines de type II. Selon Schiele et al, l'hirudine est le traitement idéal de la thrombopénie induite par les héparines⁷⁵. C'est la lépirudine qui est la plus utilisée parmi les différentes hirudines recombinantes.

La comparaison avec un groupe historique de TIH traité diversement (sans hirudine) s'est révélée favorable à la lépirudine en terme de morbidité et de mortalité même si les complications hémorragiques étaient plus fréquentes dans le groupe lépirudine¹²⁷.

V) INTERET DE L'ARGATROBAN® DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX HEPARINES EN CAS DE THROMBOOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES

L'Argatroban® est un dérivé antithrombine synthétique direct. Cet inhibiteur peptidique de la thrombine est un analogue de l'arginine, utilisable par voie veineuse, qui inhibe de façon efficace la thrombine en solution ou liée au caillot. L'Argatroban® a fait l'objet d'études multicentriques aux Etats-Unis et en Europe dans le traitement des syndromes coronaires aigus⁶⁷.

Il a également été utilisé avec succès dans le traitement de la thrombopénie induite par les héparines au Japon et aux USA^{51,2}. Son mécanisme d'action est proche de celui de l'hirudine. L'Argatroban® présente un avantage par rapport à l'hirudine car il est excrété même chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée. Une étude de phase III est en cours aux Etats-Unis pour évaluer l'intérêt de l'Argatroban® dans le traitement de la thrombopénie induite par les héparines¹⁶².

VI) INTERET DE L'ILOMEDINE DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF A L'HEPARINE NON FRACTIONNEE

L'Iломédine® (iloprost) ne possède pas l'AMM dans l'indication de la TIH. Toutefois, cet antiagrégant plaquettaire puissant a été proposé en association avec une héparine en cas de thrombopénie induite par les héparines lorsque l'héparine incriminée devait néanmoins être administrée (en chirurgie cardiovasculaire par exemple).

VI.1) Structure chimique de l'iloprost

L'Iломédine® (iloprost) est un dérivé analogue chimiquement stable de la prostacycline dont le poids moléculaire s'élève à 360,48 D^{135,145}.

Il se distingue de la prostacycline par la substitution d'un carbone à la place de l'oxygène du cycle énoléther (responsable de l'instabilité chimique de la PGI2) et l'adjonction d'un radical méthyl en C16 et d'une triple liaison en C18.

VI.1.1) Originalité de l'iloprost

La prostacycline naturelle endogène (PGI2) synthétisée essentiellement dans l'endothélium exerce des activités antiagrégantes, vasodilatrices et cytoprotectrices (elle s'oppose en effet au thromboxane A2)^{135,36}.

Cependant, même si des effets thérapeutiques de la prostacycline naturelle ont pu être mis en évidence; celle-ci est difficile d'utilisation en raison de son instabilité chimique et des hypotensions sévères qu'elle provoque^{86,145}.

Les propriétés de l'iloprost sont identiques à celles de la prostacycline naturelle mais, par rapport à celle -ci, l'iloprost présente les avantages suivants :

- l'Ilomédine® possède une stabilité chimique à pH neutre, une plus grande stabilité métabolique et une demi- vie longue (15 à 30 minutes soit 10 fois plus que celle de la PGI2 naturelle) ^{1,80,86}.
- il existe une dissociation des effets vasodilatateurs et antiagrégants de l'iloprost (par rapport à la PGI2 naturelle). C'est pourquoi, contrairement à PGI 1 et 2 qui provoquent des hypotensions sévères, l'Ilomédine® permet d'obtenir une inhibition de l'agrégation plaquettaire pour des doses ne provoquant pas d'hypotension significative ⁸⁶.

VI.2) Pharmacologie de l'iloprost

Comme la PGI2, l'iloprost est doté de propriétés pharmacologiques complexes :

- * **inhibition de l'agrégation plaquettaire, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaire** tout en préservant le nombre et l'intégrité morphologique et fonctionnelle des plaquettes ^{145,151,36}.
 - * dilatation des artéries et des veinules.
 - * augmentation de la perfusion du réseau capillaire nutritif.
 - * diminution de l'hyperperméabilité vasculaire au niveau de la microcirculation induite par l'histamine, la sérotonine et surtout la bradykinine.
 - * atténuation significative des effets du leucotriène D4 (vasoconstricteur et médiateur du leucotactisme).
- L'iloprost antagonise le spasme induit par l'endothéline.
- * **effet antithrombotique par activation de la fibrinolyse** (diminution du temps de lyse du caillot). L'iloprost inhibe la libération par les plaquettes de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.
 - * inhibition de l'adhésion et la migration des leucocytes après une lésion endothéliale.
 - * effet cytoprotecteur démontré *in vitro* et *in vivo* par diminution de la libération des radicaux libres oxygénés ¹⁵¹.

La prostacycline naturelle PGI2 est le plus puissant antiagrégant plaquettaire endogène connu et l'iloprost possède la même activité. En effet, l'Ilomédine® inhibe tous les activateurs plaquettaires (thromboxane A2 (TAX2), collagène, ADP, thrombine...) et agit sur les trois phases de l'agrégation plaquettaire (changement de forme, "release" et agrégation) à des concentrations semblables.

L'effet antiagrégant plaquettaire est dose-dépendant. Chez l'Homme, la dose seuil d'efficacité est de 0,5 ng/kg/min. Le mécanisme d'action cellulaire est vraisemblablement lié à l'activation par l'iloprost de l'adénylate cyclase conduisant à l'augmentation de l'AMP cyclique et à la phosphorylation d'une protéine fixant le calcium^{36,106,108,145}. En l'absence d'ions calcium libres, la plaquette ne peut changer sa forme ni s'agréger à d'autres plaquettes ou secréter le contenu de ses granules intracellulaires.

L'Iломédine® diminue également les interactions entre la paroi vasculaire et les plaquettes et est capable d'induire aux mêmes doses que pour l'effet antiagrégant la désagrégation plaquettaire.

On a montré, de même, que l'iloprost inhibe, *in vitro* et *in vivo*, l'agrégation plaquettaire induite par les héparines en cas de thrombopénie induite par les héparines. L'iloprost n'a pas d'effet sur l'action des autres facteurs plasmatiques de la coagulation⁸⁶. Il n'augmente pas les saignements post-opératoires¹⁰⁶.

VI.3) Pharmacocinétique de l'iloprost

VI.3.1) Absorption et distribution de l'iloprost

La biodisponibilité de l'iloprost est de 100% puisque ce médicament est administré par voie IV.

L'état d'équilibre plasmatique de l'iloprost est atteint dès 10 à 20 minutes après le début de la perfusion IV. La concentration plasmatique atteinte lors de l'équilibre est proportionnelle au débit de la perfusion.

Les concentrations plasmatiques chutent très rapidement après la fin de la perfusion, en raison de la métabolisation intense et de la demi-vie courte (15 à 30 minutes) de l'iloprost. Ainsi, deux heures après la fin de la perfusion, la concentration plasmatique retombe à un niveau inférieur à 10% de celle à l'état d'équilibre^{106,108}.

Cette chute rapide des taux sanguins permet un retour rapide de la fonction plaquettaire à la normale après la fin de la perfusion ou en cas d'effets secondaires imposant l'arrêt de l'iloprost^{145,151}.

Près de 60% de la dose d'Iломédine® administrée sont liées aux protéines plasmatiques essentiellement à l'albumine. En raison de la faible concentration plasmatiques d'Iломédine® aux doses thérapeutiques et d'une liaison non spécifique, une interaction par déplacement à partir des sites de liaison aux protéines est improbable.

VI.3.2) Métabolisme et élimination de l'iloprost

L'iloprost est complètement métabolisé, essentiellement par β oxydation de la chaîne latérale carboxylique. Le principal métabolite est le trétranor-iloprost que l'on retrouve dans les urines sous la forme de 4 diastéréo-isomères libres et conjugués. Le trétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. L'excrétion des métabolites se fait pour 80% par voie urinaire et pour 20% par voie biliaire.

Les métabolites sont éliminés du plasma et de l'urine en deux phases, dont les demi-vies sont respectivement d'environ deux et cinq heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine).

VI.3.3) Influence de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost

La pharmacocinétique de l'iloprost ne semble dépendante ni de l'âge ni du sexe du malade.

VI.3.4) Influence de l'insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique de l'iloprost

En cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale chronique nécessitant une épuration extrarénale, la clairance de l'iloprost diminue de 2 à 4 fois et il est recommandé de commencer le traitement chez ces patients par une dose 50% inférieure à celle utilisée chez un patient ayant une fonction hépatique ou rénale normale.

VI.4) Indications et posologies

VI.4.1) Indications

L'Iломédine® ne possède pas l'AMM en France dans l'indication de la thrombopénie induite par les héparines.

En effet, l'iloprost est indiqué officiellement seulement dans les indications suivantes :

- dans le traitement des manifestations ischémiques sévères de la thrombo-angéite oblitérante (maladie de Buerger) dans les cas où le revascularisation n'est pas indiquée.
- dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médicoradiochirurgicale.

Toutefois, du fait de ses propriétés inhibitrices sur l'agrégation plaquettaire induites par les héparines, **l'iloprost a été proposé pour le contrôle temporaire de la réactivité plaquettaire quand l'héparine doit être administrée au patient atteint de TIH II^{1,64,80,86,145}**.

Il a été en effet clairement démontré que l'iloprost peut prévenir *in vitro* et *in vivo* l'agrégation plaquettaire provoquée par l'exposition à l'héparine⁶⁴.

C'est le cas en particulier lors d'un geste de chirurgie cardio-vasculaire pour lequel de l'héparine doit être administrée^{127,80}.

En effet, lorsqu'une circulation extracorporelle est pratiquée au cours d'une chirurgie cardiovasculaire, une prévention antithrombotique est nécessaire et nécessite une anticoagulation efficace et rapidement réversible.

Actuellement, seules les héparines répondent à ces impératifs. La thrombopénie induite par les héparines chez un patient nécessitant une circulation extracorporelle lors d'une chirurgie cardiovasculaire pose un choix thérapeutique difficile.

Faut-il reporter l'intervention de 6 à 8 semaines ? Opter pour une anticoagulation par des anticoagulants oraux ? Par une héparine de bas poids moléculaire ? Faut-il conserver une anticoagulation par l'héparine incriminée et lui adjoindre un antiagrégant plaquettaire ?

L'iloprost permet de conserver l'administration de héparine tout en inhibant l'activation plaquettaire et donc l'apparition de thromboses³⁶.

En effet, l'iloprost inactive efficacement les plaquettes, de manière réversible et temporaire, en les rendant incapables de réagir avec des antigènes comme l'héparine^{86,135,145}.

VI.4.2) Mode d'emploi et posologies

L'iloprost est administré en perfusion continue immédiatement après l'induction de l'anesthésie une heure avant l'héparinisation et durant l'intervention. En fin d'intervention, du sulfate de protamine est administré pour antagoniser l'effet de l'héparine puis, 15 minutes après cette administration, la perfusion d'Ilomédine® est arrêtée^{1,80}.

VI.4.2.1) Posologie de l'iloprost

Dans le traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante, la posologie est adaptée individuellement en fonction de la tolérance et se situe entre 0,5 et 2 ng par kg de poids corporel et par minute pour une perfusion de 6 heures par jour.

Pendant les deux à trois premiers jours de traitement, on recherche la dose maximum bien tolérée par le patient. Durant cette phase de recherche de dose, on commence la perfusion à un débit de 10 ml/h pendant 30 minutes (soit une dose de 0,5 ng/kg/min pour un patient de 65 kg).

Ensuite, on augmente la dose toutes les 30 minutes, par paliers de 10 ml/h jusqu'à un maximum de 40 ml/h (pour un patient pesant moins de 75 kg) ou de 50 ml/h (pour un patient de plus de 75 kg).

En ce qui concerne la thrombopénie induite par les héparines, aucune posologie n'est établie officiellement puisque l'iloprost n'a pas d'AMM dans cette indication.

Plusieurs essais cliniques utilisant l'iloprost ont néanmoins été réalisés en chirurgie cardiovasculaire.

Le schéma thérapeutique choisi était progressif comme dans l'indication de la maladie de Buerger. En 1991, l'iloprost était administré le plus souvent à fortes doses (supérieures à 40 ng/kg/min.) ce qui causait des effets secondaires sévères (bradycardie et hypotension) et limitait son utilité⁶⁴.

Corbeau et al a effectué en 1993 un pontage aortocoronarien chez une patiente souffrant de thrombopénie induite par les héparines. La réalisation d'une circulation extracorporelle (CEC) a justifié l'emploi d'iloprost en association à l'héparine. Après induction de l'anesthésie, la perfusion d'iloprost a été commencée à 0,5 ng/kg/min et augmentée à 20 ng/kg/min progressivement. 400 UI/kg d'héparine était injectée. Trente minutes avant la fin de la CEC, l'iloprost était diminué progressivement et arrêté 15 minutes après, l'héparine étant neutralisée par de la protamine dans un rapport de 1,3 mg pour 100 unités³⁶.

Du fait de l'hypotension provoquée par la perfusion d'Ilomédine®, une perfusion continue de phényléphrine ou de noradrénaline est utilisée pour maintenir la pression artérielle au dessus de 50 mmHg^{1,36,80,86,108}.

Gruel suggère l'utilisation de faibles doses d'iloprost (1 à 2 ng/kg/min) en association avec de l'aspirine et du dipyridamole¹⁵³. Cette association de trois antiagrégants plaquettaires permet de diminuer les doses, donc la fréquence des effets secondaires de l'iloprost.

De plus, l'aspirine et la dipyridamole diminuent l'apparition de l'hyperagrégabilité rebond inexplicable à l'arrêt de la perfusion de l'iloprost⁶⁴.

Selon Gruel, l'héparine pourrait donc être réadministrée, en cas de nécessité et sur une courte période, chez des patients souffrant de thrombopénie induite par les héparines ou ayant des antécédents de TIH II si une thérapie antiplaquetttaire est donnée et si le test d'agrégation plaquetttaire se négative en présence d'héparine, de plasma et d'iloprost⁶⁴.

VI. 4.2.2) Mode d'emploi

L'iloprost est administré en perfusion IV. Il est recommandé d'utiliser un perfuseur automatique, la voie d'administration étant périphérique ou centrale. La solution à perfuser doit être préparée quotidiennement pour maintenir la stérilité. Le contenu d'une ampoule d'Ilomédine® est dilué, soit dans du soluté physiologique, soit dans du soluté glucosé à 5%.

VI.4.3) Surveillance du traitement

L'Ilomédine® doit être utilisé en milieu hospitalier dans un service disposant du personnel et de l'équipement permettant une surveillance étroite au cours du traitement.

Le contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque doit être réalisé avant la mise en route de la perfusion et à chaque palier d'augmentation de dose.

VI.5) Tolérance

VI.5.1) Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sont les **flushs faciaux, les céphalées et de légères diminutions de la pression artérielle**. Ces effets sont liés à l'activité thérapeutique de l'iloprost et, dans la mesure où ils sont tolérables par le patient, ils ne doivent pas être à l'origine d'une réduction de dose.

En revanche, si des céphalées plus violentes et/ou des nausées surviennent, une réduction d'un ou deux paliers en amont s'impose.

L'apparition de sensations de malaise, de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales à type de crampes, d'une chute significative et durable de la pression artérielle ou de tachycardie impose l'arrêt immédiat du traitement, jusqu'à disparition totale des symptômes. La perfusion pourra ensuite être reprise à la moitié du dosage initial.

Peuvent également survenir, en cas de perfusion prolongée, des diarrhées, des accès de transpiration, des sensations de chaleur et de faiblesse.

Des douleurs dans le membre atteint, des paresthésies, une sensation de fatigue, de la fièvre, des frissons, des états confusionnels, une apathie, de la somnolence ou de l'agitation, une augmentation ou une diminution de la pression sanguine, des tachycardies, des arythmies, des extrasystoles et de la nervosité ont été rapportés. En règle générale, ces symptômes disparaissent rapidement avec la réduction de la dose.

L'hypotension, consécutive à la vasodilatation, est l'effet le plus gênant : elle doit être contrôlée pour maintenir une pression artérielle supérieure à 50 mmHg, par l'utilisation d'alpha-sympathomimétiques à dose parfois élevée^{1,36,80,86,106,108,145,156,135}.

Des arthralgies et des réactions allergiques peuvent se produire. Des cas isolés de dyspnée, d'asthme bronchique ont été rapportés. quelques cas d'œdème pulmonaire ou d'insuffisance cardiaque ont été observés chez des patients âgés avec une athérosclérose évoluée.

Un érythème et une douleur peuvent apparaître au point d'injection. Dans quelques cas, une vasodilatation cutanée se manifeste par un érythème en bande au niveau de la veine perfusée. L'iloprost peut provoquer un angor, particulièrement chez des coronariens.

VI.5.2) Surdosage

Il peut survenir en cas d'erreurs de dilution ou d'erreurs de manipulation de la pompe de perfusion.

- Symptômes de surdosage : flush facial prononcé, céphalées intenses, parfois douleurs des membres et du dos. Réaction vasovagale avec pâleur soudaine, accès de transpiration, nausées, vomissements, douleurs abdominales à type de crampes, diarrhées. Baisse ou augmentation de la pression artérielle, tachycardie ou bradycardie.
- Traitement en cas de surdosage : interruption de la perfusion, mesures symptomatiques. Aucun antidote spécifique n'est connu.

VI.5.3) Contre-indications

Compte tenu des études effectuées et des effets indésirables constatés pour ce médicament, les contre-indications de l'Ilomédine® sont les suivantes :

- **grossesse et allaitement**
- hypersensibilité à l'Ilomédine®
- affections où le risque hémorragique peut être accru à cause des effets d'Ilomédine® sur les plaquettes (par exemple ulcère gastrique ou duodénal en évolution, traumatisme, hémorragie intracrânienne)
- troubles coronariens sévères ou angor instable, infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents, insuffisance cardiaque aiguë ou chronique (classification NYHA II à IV), arythmies pathologiques, suspicion d'œdème pulmonaire.

VI.5.4) Grossesse et allaitement

L'Ilomédine® ne doit pas être administrée durant la grossesse. La grossesse constitue une contre-indication à l'utilisation d'Ilomédine® en raison de la survenue d'anomalies des doigts (croissance retardée ou fusion des doigts) chez quelques fœtus, au cours de l'étude d'embryotoxicité chez le rat, à partir de la dose la plus basse de 0,01 mg/kg/jour (6,9 ng/kg/min). Ces anomalies sont probablement liées à des modifications hémodynamiques de la circulation foetoplacentaire.

L'Ilomédine® ne doit pas non plus être administrée pendant l'allaitement.

VI.5.5) Précautions d'emploi

Chez des patients ayant une pression artérielle basse, utiliser avec précaution l'Ilomédine® afin d'éviter une majoration de l'hypotension. Penser à la possibilité d'une hypotension orthostatique chez les patients passant en orthostatisme à la fin de la perfusion. L'Ilomédine® ne doit être utilisée que diluée.

Pour éviter toute possibilité d'incompatibilité, aucun autre produit ne doit être ajouté dans la perfusion préparée pour l'injection. La perfusion paraveineuse d'Ilomédine® non diluée peut entraîner des modifications locales au point d'injection. L'ingestion et le contact avec les muqueuses doivent être évités.

Mise en contact avec la peau, l'Ilomédine® peut induire un érythème indolore mais prolongé. Toute précaution en vue d'éviter un contact de l'iloprost avec la peau doit être prise. Dans l'éventualité d'un tel contact, laver abondamment et immédiatement avec de l'eau ou une solution physiologique.

Chez la femme, exclure la possibilité d'une grossesse avant le début du traitement.

La perfusion en continu pendant plusieurs jours n'est pas conseillée. En effet, bien qu'il n'y ait pas eu de conséquences cliniques, une hyper-agrégabilité plaquettaire à l'arrêt du traitement peut se produire.

VI.5.6) Interactions médicamenteuses

En pharmacologie expérimentale, l'Ilomédine® augmente l'effet hypotenseur des bêta-bloquants, des antagonistes calciques et des vasodilatateurs et il potentialise celui des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ces résultats n'ont pas été retrouvés chez l'Homme sain.

Néanmoins, si une hypotension survenait en cours de perfusion, la mesure correctrice à prendre serait de diminuer la vitesse de perfusion. L'expérimentation animale a montré que l'effet vasodilatateur d'Ilomédine® est diminué par un pré-traitement aux glucocorticoïdes, alors que l'effet anti-agrégeant plaquettaire n'est pas modifié. La signification de ces résultats pour l'Homme n'est pas encore connue.

L'Ilomédine® inhibant l'agrégation plaquetttaire, l'administration concomitante d'héparine ou d'autres anticoagulants de type antivitamine K augmente théoriquement le risque hémorragique. En cas d'hémorragie, il faut interrompre la perfusion d'Ilomédine®. Il existe une interaction de type additive ou potentialisatrice sur les fractions plaquettaires avec les autres inhibiteurs de l'agrégation plaquetttaire (aspirine, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de la phosphodiésterase).

Il n'a pas été mis en évidence d'interaction clinique avec la digoxine ni avec le captopril.

VI.6) **Données pharmaceutiques et administratives**

VI.6.1) Formes et présentation

L'Ilomédine® est une solution injectable à 0,1 mg/ml d'iloprost destinée à être perfusée. Cette spécialité se présente en ampoules de verre par boîte de 5.

VI.6.2) Conditions de conservation

La stabilité de l'Ilomédine® est de 4 ans. L'iloprost est un analogue stable de la prostacycline, aucune précaution particulière de stockage n'est requise et le stockage peut se faire à température ambiante.

VI.6.3) Données administratives

L'Ilomédine® possède une AMM depuis 1993 dans l'indication du traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger). Il ne possède pas d'AMM en tant qu'adjvant de l'héparine en cas de chirurgie cardiovasculaire chez un patient atteint de thrombopénie induite par les héparines. L'Ilomédine® a été mis sur le marché en 1994 et est réservé à l'usage hospitalier. Il est distribué par les Laboratoires SCHERING.

VI.7) Conclusion

L'Ilomédine® est un antiagrégant plaquetttaire puissant, efficace et bien toléré. Ce médicament semble constituer un bon choix en chirurgie cardiovasculaire pour les patients souffrant d'une thrombopénie induite par les héparines. Il permet notamment de réaliser des interventions chirurgicales sous héparine, en empêchant l'agrégation des plaquettes lors de la réintroduction de l'héparine. Le caractère immédiatement réversible de leur action permet aux plaquettes de retrouver leur fonction hémostatique dès l'arrêt de la perfusion.

La détermination de la dose minimale inhibant l'agrégation plaquetttaire, en présence du sérum du malade et d'héparine, devait être mieux précisée afin de limiter une vasodilatation importante, mais réversible sous alpha-sympathomimétique³⁶.

VII) INTERET DES AUTRES ANTIAGREGEANTS PLAQUETTAIRES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUIITE PAR LES HEPARINES

Les antiagrégants plaquettaires étudiés dans l'indication de la thrombopénie induite par les héparines (TIH II) sont, en dehors de l'iloprost, l'aspirine, le dipyridamole (Persantine®), le dextran et la ticlopidine²².

VII.1) L'aspirine et le dipyridamole

Le mode d'action de l'aspirine sur les fonctions plaquettaires repose sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase plaquetttaire. Le dipyridamole est un coronarodilatateur induisant une augmentation du débit coronaire global par inhibition du recaptage de l'adénosine et accroissement de l'apport d'oxygène.

Il a montré également des propriétés antiagrégantes plaquettaires *in vitro* mais celles-ci semblent modestes *in vivo* aux posologies habituellement utilisées en thérapeutique (75 mg 3 à 4 fois par jour). Le dipyridamole est utilisé dans la prévention des accidents thromboemboliques systémiques :

- en association avec les anticoagulants oraux chez les patients porteurs de prothèses valvulaires
- lors d'une thrombopénie induite par les héparines, l'aspirine et/ou le dipyridamole ont été proposés pour prévenir les complications thrombotiques. Mais, même s'ils suppriment l'agrégation plaquettaire, **ils ne présentent pas une efficacité suffisante pour être recommandés en tant que traitement de substitution de l'héparine en cas de TIH II** ^{64,129,101}.

Leur capacité à prévenir l'agrégation plaquettaire héparine dépendante est en effet inconstante ^{64,80}. Ainsi, chez 40% des patients atteints de thrombopénie induite par les héparines et traités par aspirine, Kappa et al a constaté en 1990 40% d'échec dans la prévention de l'agrégation plaquettaire et la libération de composés procoagulants ⁸⁰.

C'est pourquoi certains auteurs ont recommandé de réaliser, préalablement à l'utilisation de l'aspirine, un test montrant l'absence d'agrégation *in vitro* de plaquettes traitées par l'aspirine et mise en présence d'héparine. Néanmoins, l'abolition de l'agrégation plaquettaire *in vitro* par l'aspirine ne garantit pas le succès *in vivo* ²².

De plus, l'aspirine inhibe l'agrégation plaquettaire de manière irréversible provoquant ainsi des complications hémorragiques postopératoires ^{1,80}. Afin de normaliser la fonction plaquettaire après la neutralisation de l'héparine par le sulfate de protamine, il est donc nécessaire d'administrer des concentrés plaquettaires pour sécuriser l'hémostase ⁴⁷.

C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser l'aspirine et/ou le dipyridamole seuls en tant que traitement substitutif à l'héparine en cas de TIH II.

L'aspirine et le dipyridamole ont été utilisés avec succès en **association avec l'iloprost**, permettant ainsi de diminuer les doses et donc les effets secondaires de ce dernier ou en association à un anticoagulant oral ^{64,22}.

VII.2) Le dextran 40

Le dextran 40 est un polymère du glucose de poids moléculaire moyen de 40000 daltons. Il exerce des effets sur les plaquettes (antiplaquettaires) mais aussi sur l'hémorhéologie, l'endothélium et la fibrification.

Le dextran entrave en effet la polymérisation de la fibrine. Il prévient l'agrégation ou l'agglutination érythrocytaire, diminue l'hématocrite en augmentant le volume plasmatique (hémodilution) et réduit la viscosité du plasma et du sang total.

Enfin, le dextran s'absorbe aux plaquettes et inhibe l'adhésion, la sécrétion et l'agrégation plaquettaires. Le dextran s'attache également à l'endothélium qu'il tapisse et il interfère probablement avec l'activité du facteur Willebrand.

A la concentration relativement élevée de 20 mg/ml, une inhibition de 60% de l'agrégation plaquettaire héparine dépendante a été observée dans les plasmas de patients atteints de thrombopénie induite par les héparines (TIH II)²².

Cependant, le dextran 40 n'est utile que comme adjuvant dans l'anticoagulation des patients atteints de TIH II²² (en association aux anticoagulants oraux par exemple).

VII.4) La ticlopidine (Ticlid®)

La ticlopidine a été utilisée comme traitement antiagrégant en cas de thrombopénie induite par les héparines. Le Ticlid® est un antiplaquettaire dirigé contre les récepteurs ADP présents sur les plaquettes. Il inhibe l'activation plaquettaire induite par l'héparine à la posologie de 25 à 50 mg/ml.

VIII) INTERET DES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES (IVIG) EN CAS DE THROMBOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES

Les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées chez des patients atteints de TIH II à la dose forte de 0.5 à 1 g/kg durant deux jours^{101,23}. Leur utilisation est basée sur leur succès dans le traitement d'autres désordres auto-immuns comme le purpura thrombopénique idiopathique.

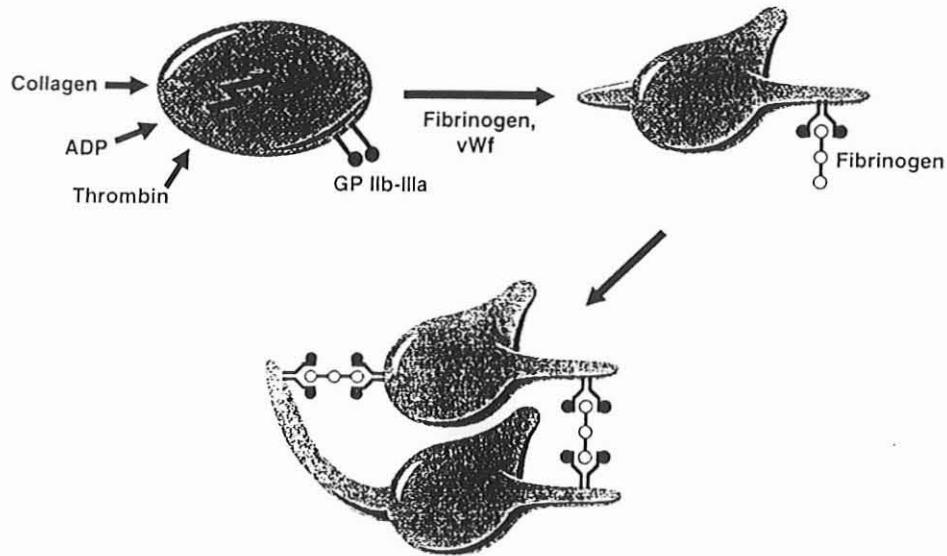
Dans le cas de la thrombopénie induite par les héparines, les IVIG pourraient interférer avec la liaison des IgG induites par les héparines aux récepteurs Fc des plaquettes^{22,65,60}. Certains rapports de cas décrivent la restauration du nombre normal de plaquettes quelques heures après l'administration d'immunoglobulines intraveineuses¹⁵³. D'autres études sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer ces données.

IX) INTERET DES ANTICORPS ANTI GPIIIBIIIa (REOPRO®) EN CAS DE THROMBOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES

Il existe quatre classes d'inhibiteurs de la GP IIbIIIa mais seul l'abciximab est actuellement commercialisé. Le Reopro® est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs GpIIbIIIa. Cet inhibiteur non spécifique du fibrinogène est un composé chimérique murin humanisé constitué du fragment Fab de l'anticorps monoclonal murin 7E3 contenant des régions constantes humaines et des régions variables murines^{56 11}.

L'abciximab se fixe au niveau de la chaîne (-3 de la glycoprotéine GpIIbIIIa sur les plaquettes, provoquant ainsi un blocage stéréochimique des récepteurs GP IIbIIIa et donc l'inhibition de l'activation et l'agrégation des plaquettes présentes dans le plasma des patients atteints de thrombopénie induite par les héparines¹³⁴. Les plaquettes deviennent "passives", c'est-à-dire non réactives⁸⁹.

Schéma 11 : Illustration schématique du rôle du récepteur GpIIbIIIa dans l'agrégation plaquettaire



La récupération de la fonction plaquettaire survient avec la synthèse de nouveaux récepteurs et la production de nouvelles plaquettes par la moelle. Le Réopro® possède un pouvoir antigénique⁵⁶. Ses effets secondaires majeurs sont une thrombocytopénie dont le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé et des complications hémorragiques^{25,59,16}.

L'abciximab a démontré une activité antiagrégante plus puissante, plus rapide et plus longue que les antiagrégants classiques mais des études supplémentaires sont encore nécessaires pour confirmer son intérêt en cas de thrombopénie induite par les héparines.

X) INTERET DE L'ANCROD® DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX HEPARINES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUIITE PAR LES HEPARINES

L'Ancrod est une substance enzymatique connue depuis plus de vingt ans, extraite du venin d'une vipère (Agkistrodon rhodostoma)^{111,94,156,80}. C'est un agent défibrinant d'action rapide. Il est immunologiquement différent de l'héparine et ne cause pas de thrombopénie^{156,94}.

Son efficacité dans le traitement des thromboses veineuses est prouvée⁹⁴. Il agit sélectivement sur le fibrinogène circulant en clivant le fibrinopeptide A du reste de la molécule qui ne sera pas reconnu par la thrombine⁸⁰. Le produit instable obtenu est rapidement éliminé¹⁸. Il en résulte une diminution du taux de fibrinogène et donc une diminution de la viscosité sanguine.

L'Ancrod® peut être administré par voie intraveineuse ou en sous-cutané, sa demi-vie est de 3 à 5 heures et son élimination essentiellement rénale¹⁸. La surveillance du traitement est réalisée en mesurant la concentration en fibrinogène¹⁸. Les plaquettes et les autres facteurs de la coagulation ne sont pas influencés par l'Ancrod.

Du fait de ses propriétés, l'Ancrod a été proposé comme une alternative efficace à l'héparinothérapie en cas de déficit en antithrombine III, de thromboses massives ou en cas de thrombopénie induite par les héparines^{94,80,65,121}.

Néanmoins, le mode d'action de ce produit constitue un facteur limitant car une chute du fibrinogène plasmatique n'est pas toujours souhaitable ni contrôlable.

Il existe un antidote à l'ancrod mais le délai d'action de ce produit est extrêmement long (près de 24 h) et l'effet se poursuit après l'arrêt du médicament. De plus, bien peu de praticiens accepteraient de débuter une intervention quand les valeurs du fibrinogène sont comprises entre 0,2 et 0,7 g/l même si la fréquence des complications hémorragiques rapportées est assez faible.

Enfin, il ne supprime pas les thromboses dans tous les cas, la génération de la thrombine n'est pas diminuée (et peut-être même augmentée) chez les patients atteints de TIH. Cette augmentation de la génération de la thrombine pourrait prédisposer le patient sous anticoagulant oral à une gangrène veineuse d'un membre. Warkentin a également observé chez les patients sous Ancrod® une fréquence d'événements thrombotiques supérieure à celle observée chez les patients traités par danaparoid¹⁵³.

C'est pourquoi l'Ancrod n'est pas recommandé dans le traitement substitutif à l'héparine en cas de thrombopénie induite par les héparines et son utilisation dans cette indication reste anecdotique^{153,18}.

XI) INTERET DES THROMBOLYTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE LA THROMBOOPENIE INDUITE PAR LES HEPARINES

Le traitement fibrinolytique peut être administré en cas de thrombose artérielle en intraveineuse ou par voie artérielle locale grâce à un cathéter introduit à proximité du thrombus.

La streptokinase et l'urokinase activent le plasminogène qui entraîne la fibrinolyse par deux voies : le plasminogène circulant détruit le fibrinogène et le plasminogène fixé à la fibrine du thrombus lyse la fibrine.

Ces deux fibrinolytiques peuvent être utilisés car ils agissent sur la fibrinolyse mais ils ne permettent pas la lyse du thrombus lors d'une TIH car celui-ci est principalement formé de plaquettes.

La streptokinase et l'urokinase provoquent une défibrination très importante, non contrôlable (contrairement à l'Ancrod®) avec un risque hémorragique important^{2,174}. De plus, leur durée d'action est trop courte pour permettre d'assurer la substitution de l'héparine le temps que l'anticoagulant oral soit efficace¹²¹.

XII) INTERET DE LA PLASMAPHERESE DANS LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX HEPARINES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUIITE PAR LES HEPARINES

La plasmaphérèse a été proposée dans cette indication du fait de son efficacité dans d'autres désordres auto-immuns comme la myasthénie^{52,22}. Elle sert à éliminer les immunoglobulines G (IgG) héparine dépendantes. Cinq plasmaphérèses ou plus sont nécessaires pour éliminer les IgG héparine dépendantes présentes chez un individu car seulement la moitié de ces IgG sont intravasculaires²². Cependant, il existe un risque d'entretenir le phénomène car il est impossible d'épurer totalement le plasma. Les traces d'immunoglobulines G restant peuvent continuer à agréger les plaquettes en présence d'héparine⁵².

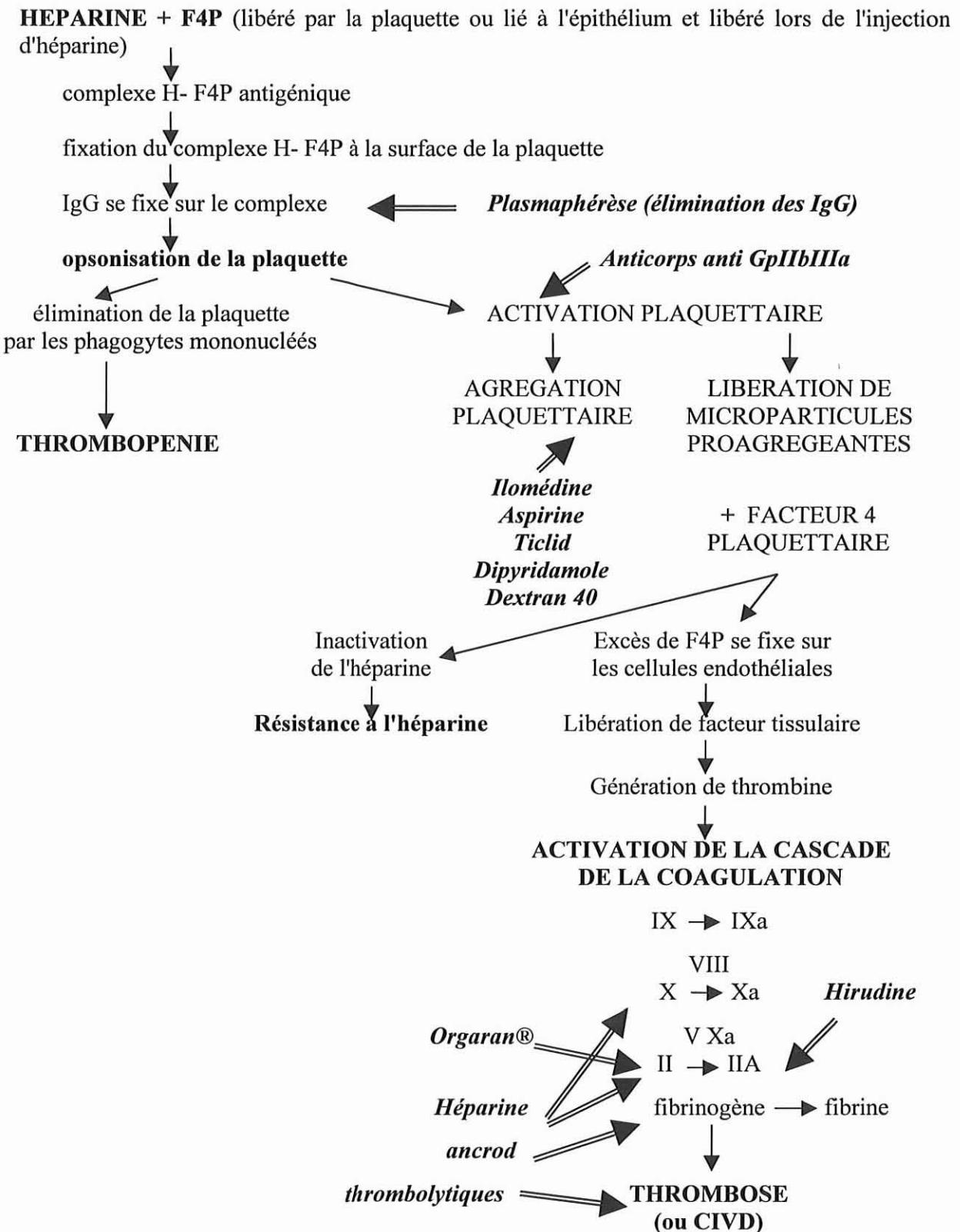
XIII) AUTRES TRAITEMENTS PRATIQUES EN CAS DE THROMBOPENIE INDUIITE PAR LES HEPARINES

Le traitement des thromboses artérielles est une urgence car elles peuvent conduire à l'amputation d'un membre. Le traitement est chirurgical : il faut pratiquer une **désobstruction artérielle par embolectomie à l'aide d'une sonde appelée "sonde de Fogarty" ou thrombectomy**⁵².

La prévention des récidives d'embolie pulmonaire en cas de thrombose veineuse profonde, quand il existe un caillot flottant intra-cave est assurée par **l'interruption de la veine cave inférieure (clip cave) ou par la pose d'un filtre intra-cave (filtre de Greenfield)**⁵².

Selon Warkentin, **l'utilisation de ces filtres devrait être évitée si possible** (car il existerait un risque de thrombose de la veine cave inférieure au-dessus du niveau du filtre) et ne devrait être envisagée que si le patient ne peut pas être traité avec un anticoagulant efficace et qu'il présente un risque élevé d'embolie pulmonaire^{18,153}.

Schéma 13: Mécanisme d'apparition de la thrombopénie et des thromboses induites par les héparines et sites d'action des différents traitements



Classification des traitements en cas de thrombopénie induite par les héparines en fonction de leur(s) site(s) d'action :

- 1) Action au niveau des anticorps anti héparine-facteur 4 plaquettaire (H-F4P)
⇒ la plasmaphérèse : élimination des anticorps circulants.
- 2) Action au niveau de l'activation plaquettaire
⇒ le Réopro (abciximab) : inhibition de la fixation du fibrinogène sur les récepteurs GPIIbIIIa des plaquettes.
- 3) Action au niveau de l'agrégation plaquettaire
⇒ les antiagrégeants plaquettaires :
 - le dipyridamole
 - l'iloprost
 - l'aspirine
 - le Ticlid
 - le Dextran 40.
- 4) Action au niveau de la cascade de la coagulation
⇒ anti Xa et anti IIa par activation de l'antithrombine III et du cofacteur II de l'héparine
 - les héparines de bas poids moléculaire
 - l'Orgaran®.
⇒ inhibition directe de la thrombine
 - hirudine
 - argatroban.
⇒ action au niveau du fibrinogène
 - l'Ancrod.
- 5) Action au niveau de la thrombose
⇒ les thrombolytiques (rTPA, streptokinase)
⇒ l'embolectomie (désobstruction artérielle)
⇒ le filtre cave (pour prévenir une embolie pulmonaire).

**C) CONDUITE A TENIR ET
RECOMMANDATIONS EN CAS DE
THROMBOPENIE INDUITE PAR LES
HEPARINES**

Ces recommandations concernent tant la prévention que le diagnostic et le traitement de la thrombopénie induite par les héparines.

- Pour une meilleure prévention de la thrombopénie induite par les héparines, **une évaluation du rapport bénéfice/ risque** devrait être effectuée avant l'instauration du traitement par l'héparine¹²⁷.
- **Il est préférable d'utiliser, pour la prévention de la maladie veineuse thromboembolique, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM)** plutôt qu'une héparine non fractionnée car le risque de thrombopénie induite par les héparines est inférieur avec les HBPM^{83,50}. Les HBPM supplacent d'ailleurs les héparines non fractionnées dans ces indications.
- Afin de diminuer les risques de TIH II, **la durée de l'exposition à l'héparine doit être la plus courte possible**^{22,28,3118}. Si une anticoagulation prolongée est nécessaire, **l'administration de warfarine sera commencée, si possible dès le premier jour**^{22,127,31,18}. En effet, l'arrêt de l'héparine avant le cinquième jour préviendrait la thrombopénie induite par les héparines chez la plupart des patients exceptés ceux sensibilisés par une précédente exposition¹²⁷.
- **Une numération plaquetttaire de référence doit être effectuée avant l'initialisation du traitement héparinique puis un contrôle de la numération plaquetttaire doit être effectué au minimum deux fois par semaine les trois premières semaines (voire tous les deux jours) puis une fois par semaine ensuite**^{93,127,10,28,4,83}. Or, la qualité de la surveillance de la numération plaquetttaire est médiocre en France⁹³.
- **Les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par les héparines ne devraient plus être réexposés à vie à l'héparine** sauf en cas d'absolue nécessité^{22,119,18}.
- **Une baisse de plus de 30 à 40% ou une numération plaquetttaire inférieure à 100 G/l surtout pendant la période "dangereuse" de l'héparinothérapie (entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement) est suspecte et doit conduire à la pratique d'un test d'agrégation plaquetttaire** (ou un autre test). En attendant le résultat de celui-ci, l'arrêt de l'héparinothérapie sous toutes ces formes (y compris l'utilisation de cathétérés héparinés) doit être envisagé^{22,130}.

Il est impératif d'arrêter le traitement par l'héparine dès l'apparition des symptômes (en particulier en cas d'apparition de nouveaux événements thrombotiques) car, plus le délai de diagnostic est long, plus le risque d'évolution péjorative est important^{28,18}.

Entre la lépirudine et le danaparoïde : que choisir ?

Pour beaucoup de cliniciens, le danaparoïde et la lépirudine sont les deux traitements principaux de la thrombopénie induite par les héparines.

Mais lequel choisir ? La réponse pourrait se limiter à l'AMM de la **lépirudine: en cas de thrombose en évolution**, c'est la place de cet anticoagulant. Par défaut, pour toutes les autres situations (en gros le domaine prophylactique), ce serait le **danaparoïde**.

Mais il convient de prendre en compte le risque hémorragique du patient, l'expérience acquise et publiée avec le produit dans d'autres indications que la TIH II et l'expérience personnelle du produit dans le contexte de TIH ou non.

Les deux produits s'accumulent en cas d'insuffisance rénale.

Du fait de sa structure très différente de celle de l'héparine, **il n'existe pas de risque de réaction croisée avec la lépirudine**.

A l'inverse, ce risque existe pour le danaparoïde et nécessite une surveillance de l'évolution de la numération plaquettaire. Si un test fonctionnel est positif en présence de danaparoïde, il faut redoubler de vigilance, écourter l'exposition au danaparoïde ou, mieux, choisir d'utiliser la lépirudine. De même, l'utilisation de la lépirudine est logique si la numération plaquettaire n'augmente pas sous danaparoïde.

En pratique, chaque cas doit être discuté en prenant en compte soigneusement chacun de ses éléments propres.

Schématiquement, lorsqu'une thrombose paraît être en rapport avec une thrombopénie induite par les héparines, c'est l'AMM de la lépirudine.

Les thrombopénies induites par les héparines asymptomatiques (c'est-à-dire sans thrombose), sont certes des situations à haut risque de thrombose, mais l'utilisation de danaparoïde paraît bénéfique.

On peut également s'interroger sur le délai de relais par un anticoagulant oral. Avec la lépirudine, si l'évolution est favorable, il faut savoir attendre une franche remontée de la numération plaquettaire (supérieure à 100 G/l) et la stabilisation clinique avant d'entamer ce relais.

Cependant, il convient de prendre en compte le risque hémorragique que peut comporter un inhibiteur puissant de la thrombine.

Avec le danaparoïde, le risque de réaction croisée incite à ne pas trop différer l'introduction du traitement par les antivitamines K.

Enfin, en cas d'hémodialyse ou d'hémofiltration, l'utilisation du danaparoïde est possible. En cas de procédures endoartérielles ou de chirurgie cardiaque, le recours à l'hirudine est logique compte tenu de l'expérience acquise avec cette molécule dans ces indications.

CONCLUSION

Les thrombopénies induites par les héparines de type II (TIH II) d'origine immuno-allergique sont des complications tardives (entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement), relativement rares (1 à 5%) mais graves des traitements par les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire. Elles sont fréquemment associées à des thromboses artérielles et veineuses gravissimes mettant en danger la vie du patient (avec un taux de mortalité égal à 30%).

Leur physiopathologie est mieux connue aujourd'hui. Ces pathologies sont en effet induites par des anticorps héparine-dépendants, dirigés le plus souvent contre des complexes formés par l'héparine et le facteur 4 plaquettaire (H-PF4), présents à la surface des plaquettes et des autres cellules sanguines capables de lier l'héparine. La thrombopénie proviendrait d'une activation plaquettaire et d'une élimination des plaquettes ayant fixé des anticorps dirigés contre les complexes H-PF4.

Le diagnostic des thrombopénies induites par les héparines repose donc sur la détection d'une chute de la numération plaquettaire (de plus de 30% ou un taux de plaquettes inférieur à 100 G/l) ou sur l'apparition ou la récurrence de thromboses. Un test immunologique est alors effectué pour confirmer le diagnostic le plus rapidement possible. Toutefois, le diagnostic des thrombopénies induites par les héparines reste difficile. En effet, l'apparition de thrombose peut être interprétée comme un échec thérapeutique et un test immunologique négatif ne garantit pas l'absence d'une TIH II.

Devant toute thrombopénie induite par les héparines, le traitement par l'héparine incriminée sera définitivement arrêté. Le problème majeur des TIH réside donc dans le choix d'un traitement de substitution de l'héparine afin de traiter les thromboses ou de prévenir leur apparition.

Les anticoagulants oraux constituent le traitement de choix en cas de TIH II mais leur délai d'action impose d'utiliser un traitement anticoagulant en attendant leur efficacité.

Les héparines de bas poids moléculaire ne sont pas recommandées en raison de leur importante réactivité croisée avec les anticorps.

Le traitement de substitution de l'héparine repose principalement sur deux médicaments : le danaparoïde sodique et l'hirudine.

Ainsi, le danaparoïde sodique (Orgaran®) semble être un médicament de choix en cas de TIH sans thrombose lorsqu'il n'existe aucune réaction croisée. Ce médicament sûr et efficace est en effet bien toléré et présente un risque de réactivité croisée faible avec les anticorps de la TIH. Toutefois, il est impératif de s'assurer de l'absence de réactivité croisée avant d'administrer le danaparoïde.

Lorsqu'il existe une réactivité croisée entre le danaparoïde et les anticorps anti héparine-facteur 4 plaquettaire ou que le patient présente des thromboses en évolution, on choisira l'hirudine pour remplacer l'héparine. L'utilisation de cet antithrombine direct et spécifique est logique et efficace en cas de thrombopénie induite par les héparines avec thrombose bien que l'hirudine recombinante présente un risque non négligeable de saignements.

Si le traitement par l'héparine doit être maintenu (en cas de chirurgie cardiovasculaire en particulier), l'iloprost constitue un bon adjuvant à l'héparine en prévenant l'agrégabilité plaquettaire induite par l'héparine.

L'aspirine et la dipyridamole présentent, quant à eux, un intérêt modeste dans la prévention des complications de la TIH car ils ne sont pas assez efficaces pour prévenir l'agrégation plaquettaire induite par héparine. Ils peuvent toutefois être associés à l'iloprost pour permettre de diminuer les doses et donc les effets secondaires de l'Ilomédine®.

L'ancrod, même s'il a été utilisé avec succès lors de thrombopénie induite par les héparines, ne semble pas devoir être recommandé en cas de TIH car la chute du fibrinogène qu'il provoque est peu contrôlable et risquée lors d'une intervention chirurgicale.

La plasmaphérèse a été pratiquée avec succès pour éliminer les anticorps héparine-dépendants mais cette élimination n'est pas totale. La plasmaphérèse ne semble donc pas protéger contre une récidive des complications de la thrombopénie induite par les héparines.

Les thrombolytiques sont principalement utilisés pour traiter les thromboses artérielles mais ils ne détruisent pas complètement le thrombus apparu lors de la thrombopénie induite par les héparines.

En cas de thrombose artérielle, la chirurgie peut également être envisagée afin de réaliser une embolectomie à l'aide d'une sonde de Fogarty. De même, une interruption de la veine cave ou la pose d'un filtre de Greenfield pourront être pratiqués lorsqu'il existe un risque important d'embolie pulmonaire fatale.

Enfin, d'autres traitements comme des immunoglobulines intraveineuses ou des anticorps antiGpIIbIIIa ont été utilisés mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de ces produits dans le traitement de la thrombopénie induite par les héparines.

La gestion des TIH progresse donc avec la meilleure connaissance de la physiopathologie de la thrombopénie induite par les héparines et l'apport de nouvelles molécules antithrombotiques (en particulier l'Orgaran® et l'hirudine recombinante).

Cependant, la meilleure des options reste la prévention en diminuant la durée de l'exposition, en évaluant le rapport bénéfice/risque du traitement par l'héparine lors de son instauration et en privilégiant dès que possible l'usage des héparines de bas poids moléculaire beaucoup moins fréquemment mises en cause dans les TIH II. De même, l'accent doit être mis sur le contrôle de la numération plaquettaire, médiocre en France, afin de diagnostiquer le plus rapidement possible la thrombopénie induite par les héparines et arrêter précocement le traitement par l'héparine incriminée avant que n'apparaissent des complications thrombotiques gravissimes.

C'est pourquoi le recours rapide aux équipes dont la compétence et l'expérience dans ce domaine sont reconnues reste vivement recommandé, afin de réduire le délai entre la suspicion diagnostique, la décision de remplacement de l'héparine par un autre anticoagulant et sa mise en œuvre.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) **ADDONIZIO V.P., FISCHER C.A., KAPPA J.R., et al.**
Prevention of heparin-induced thrombocytopenia during open heart surgery with iloprost (ZK36374).
Surgery, 1987, 102, 5, 796-807
- 2) **ADKINS J.C., WILDE M.I.**
Lepirudin : a review of its potential place in the management of thrombotic disorders.
BioDrugs, 1998, 10, 3, 227-255
- 3) **AMIRAL J., BRIDEY F., WOLF M., et al.**
Antibodies to macromolecular platelet factor 4-heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia : a study of 44 cases.
Thrombosis and Haemostasis, 1995, 73, 1, 21-28
- 4) **AMIRAL J., MARFAING-KOKA A., WOLF M., et al.**
Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia.
Blood, 1996, 88, 2, 410-416
- 5) **AMIRAL J., WOLF M., FISCHER A.M., et al.**
Pathogenicity of IgA and/or IgM antibodies to heparin-PF4 complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia.
British Journal of Haematology, 1996, 92, 954-959
- 6) **AMIRAL J., WOLF M., VISSAC A.M., MEYER D.**
Mécanismes moléculaires et cellulaires des thrombopénies induites par l'héparine.
Hématologie, 1996, 2, 279-286
- 7) **AMIRAL J.**
Le facteur 4 plaquettaire, cible des anticorps anti-héparine : application au diagnostic biologique de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH).
Ann. Méd. Interne, 1997, 148, 2, 142-149
- 8) **AREPALLY G., MCKENZIE S.E., JIANG X.M., PONCZ M., et al.**
FcγRIIA H/R 131 polymorphism, subclass-specific IgG anti-heparin/Platelet Factor 4 antibodies and clinical course in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis.
Blood, 1997, 89, 2, 370-375
- 9) **BARTLE W.R., GEERTS W.**
Danaparoid and the prevention of thromboembolism.
Can. J. Hosp. Pharm., 1997, 50, 2, 55-60
- 10) **BAYLE J., CHICHMANIAN R.M., CAMARELLA A., et al.**
Les thrombopénies allergiques induites par les héparines ou le polysulfate de pentosane.
Thérapie, 1986, 41, 339-343
- 11) **BENKIRANE M., NAJI M., NEJMI S.**
Thrombopénie et thrombose induites par l'héparine.
Semaine des hôpitaux 72^{ème} année, 1996, 31-32, 993-995

- 12) **BESIEN VAN K, HOFFMAN R., GOLICHOWSKI A.**
Pregnancy associated with lupus anticoagulant and heparin induced thrombocytopenia : management with a low molecular weight heparinoid.
Thromb. Res., 1991, 62, 1-2, 23-29
- 13) **BLANKENSHIP J.C.**
Bleeding complications of glycoprotein IIb-IIIa receptor inhibitors.
American Heart Journal, 1999, 138, 4, 2, S287-S296
- 14) **BOON D.M.S., MICHELS J.J., STIBBE J., et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia and antithrombotic therapy.
Lancet, 1994, 344, 1296
- 15) **BRADBROOK I.D., MAGNANI H.N., MOELKER H.C.T., MORRISON P.J. et al.**
ORG 10172 : a low molecular weight heparinoid anticoagulant with a long half-life in man.
Br. J. Clin. Pharmac., 1987, 23, 667-675
- 16) **BRETELLE C., LEUDE E., QUILICI A., VAILLANT A.**
Utilisation de l'Orgaran pour une circulation extra-corporelle chez une patiente allergique à l'héparine.
La Presse Médicale, 1996, 25, 37, 1846-1847
- 17) **BRIDEY F., DREYFUS M., PARENT F., et al.**
Recombinant hirudin (HBW 0223) : biological data of ten patients with severe venous thromboembolism.
American Journal of Haematology, 1995, 49, 67-72
- 18) **BRIEGER D.B., MAK K.H., KOTTKE-MARCHANT K., et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia.
JACC, 1998, 31, 7, 1449-1459
- 19) **BURKHARD-MEIER U., SOHNGEN D., SCHULTHEISS H.P., GREINACHER A. et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia type II : successful use of Orgaran (ORG 10172) in intensive care patients.
Intens. Care Med., 1995, 21, 6, 542-543
- 20) **CAMEZ A.**
Refludan : le premier traitement de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II.
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl. 2, 28-30
- 21) **CAMPBELL M.J.**
Focus on danaparoid : a heparinoid for DVT prophylaxis with potential for use in HIT.
Formulary, 1997, 32, 12, 1211-1223
- 22) **CANCIO L.C., COHEN D.J.**
Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis.
J. Am. Coll. Surg., 1998, 186, 1, 76-91
- 23) **CARDOT F., BORG T., GUEDON C., et al.**
Thrombose de la veine porte et thrombopénie à l'héparine.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1991, 15, 172-173

- 24) **CATHEBRAS P., CUILLERON M., FAVRE J.P, et al.**
Infarctus hémorragique des surrénales au cours d'une thrombopénie à l'héparine.
La Presse Médicale, 1994, 23, 28, 1311
- 25) **CHANG J.C.**
Review : postoperative thrombocytopenia : with etiologic, diagnostic, and therapeutic consideration.
The American Journal of the Medical Sciences, 1996, 311, 2, 96-99
- 26) **CHANU**
Inhibiteurs des récepteurs GP IIb-IIIa plaquettaires.
Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, 1999, 92, 7, 893-902
- 27) **CHIFFOLEAU A., SOUBRIE C.**
Thrombopénies thrombosantes aux héparines, des premiers cas publiés aux connaissances actuelles.
Thérapie, 1994, 49, 389-391
- 28) **15^{èmes} JOURNEES FRANCAISES DE PHARMACOVIGILANCE (11; 1993; Saint Etienne)**
CHIFFOLEAU A., TSCHABATH C., LAROUSSE C.
Thromboses artérielles après thrombopénie à l'héparine.
Thérapie, 1994, 48, 470
- 29) **CHONG B.H.**
Heparin-induced thrombocytopenia.
Aust. N. Z. J. Med., 1992, 22, 2, 145-152
- 30) **CHONG B.H., MAGNANI H.N.**
Orgaran in heparin-induced thrombocytopenia.
Haemostasis, 1992, 22, 2, 85-91
- 31) **CHONG B.H.**
LMW heparinoid and heparin-induced thrombocytopenia.
Aust. N. Z. J. Med., 1996, 26, 2, 331
- 32) **CHRISTIN F., THEISSEN-LAVAL O., LOEB J.P.**
Intérêt du danaparoïde (Orgaran®) au cours de l'hémofiltration veinoveineuse continue en présence d'une thrombopénie à l'héparine.
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1998, 17, 82-90
- 33) **CINES D.B., TOMASKI A., TANNENBAUM S.**
Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia.
The New England Journal of Medicine, 1987, 316, 10, 581-589
- 34) **COMMEAU P., GROLLIER G., CHARBONNEAU P., et al.**
Thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine responsable d'une thrombose intraventriculaire gauche.
Thérapie, 1986, 41, 345-347
- 35) **XXVIIIe CONGRES NATIONAL DE LA SOCIETE NATIONALE FRANCAISE DE MEDECINE INTERNE (Clermont Ferrand)**
COPPERE B., NAGNOUG F., GIRARD MADOUX M.H., et al.
Thrombopénies immunoallergiques induites par l'héparine : à propos de 42 cas.

- 36) **CORBEAU J.J., JACOB J.P., MOREAU X., et al.**
Iloprost (Ilomédine) et circulation extracorporelle avec héparinisation conventionnelle chez un patient ayant une thrombopénie à l'héparine.
Ann. Fr. Anesth. Rééanim., 1993, 12, 55-59
- 37) **CUMMINS D., HALIL O., AMIN S.**
Which patients undergoing cardiopulmonary bypass should be assessed for development of heparin-induced thrombocytopenia ?
Thrombosis and Haemostasis, 1995, 73, 890-891
- 38) **CURTIS J.J., et al.**
Persistence of heparin-dependent antiplatelet antibody.
International Journal of Angiology, 1996, 5, 4, 201-203
- 39) **DANHHOF M., BOER DE A., MAGNANI H.N., STIEKEMA J.C.J.**
Pharmacokinetic considerations on Orgaran (OTG 10172) therapy.
Haemostasis, 1992, 22, 73-84
- 40) **DE MAISTRE E., LECOMPTE T.**
Thrombopénie induite par l'héparine : fréquence, mécanisme, diagnostic, traitement.
AMC pratique, 1997, 46, 16-17
- 41) **DEMERS C., GINSBERG J.S., BRILL-EDWARDS P., et al.**
Rapid anticoagulation using ancrod for heparin-induced thrombocytopenia.
Blood, 1991, 78, 9, 2194-2197
- 42) **DERLON A., LE QUERREC A., BORG J.Y., et al.**
Thrombopénies induites par l'héparine : symptomatologie, détection, fréquence.
Thérapie, 1988, 43, 199-203
- 45) **DOHERTY D.C., ORTEL T.L., DE BRUIJN N., et al.**
"Heparin-free" cardiopulmonary bypass : first reported use of heparinoïd (Org 10172) to provide anticoagulation for cardiopulmonary bypass.
Anesthesiology, 1990, 73, 562-565
- 46) **DYKE C.M.**
Safety of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors : a heart surgeon's perspective.
American Heart Journal, 1999, 138, 4, 2, S307-S316
- 47) **ELLISON N., KAPPA J.R., FISCHER C.A., et al.**
Extracorporeal circulation in a patient with Heparin-induced thrombocytopenia.
Anesthesiology, 1985, 63, 3, 336-337
- 48) **EON B., PAPAZIAN L., SAUX P., et al.**
Insuffisance surrénale aiguë compliquant une thrombopénie à l'héparine.
La Presse Médicale, 1990, 19, 24, 1153
- 49) **ESCOUSSE A.**
Thrombopénies à l'héparine et aux héparinoïdes.
Le concours médical, 1996, 118, 39, 2801-2806

- 50) **FOX K.A.A.**
r-Hirudin in unstable angine pectoris / Rationale and data from APT pilot study.
European Heart Journal, 1995, 16, 28-32
- 51) **FRAME J.N., MULVEY K.P., PHARES J.C., et al.**
Correction of severe heparin-associated thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin.
Annals of Internal Medicine, 1989, 111, 11, 946-947
- 52) **GAUTHERON D.**
Thrombopénie induite par l'héparine. Au sujet d'un cas. Traitement par l'hirudine.
Th : Med : Besançon : 1993 ; 93082
- 53) **GENT M., HIRSH J., GINSBERG J.S., POWERS P.J. et al.**
Low-molecular-weight heparinoid Orgaran is more effective than aspirine in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture.
Circulation, 1996, 93, 1, 80-84
- 54) **GILL J., KOVACS M.J.**
Successful use of danaparoid in treatment of heparin-induced thrombocytopenia during twin pregnancy.
Obstet. Gynecol., 1997, 90, (4 II suppl), 648-650
- 55) **GINDRE, Isabelle**
Le danaparoïde (Orgaran®) : intérêt dans le traitement des thrombopénies à l'héparine et bilan de son utilisation au CHU de Nancy.
Mem : Pharm : Nancy1 : 1996
- 56) **GINDRE I., DE MAISTRE E., PERRIN A., et al.**
Thrombopénie sous héparinothérapie. Utilisation du danaparoïde (Orgaran®), treize cas monocentriques sous le régime de l'ATU.
Thérapie, 1997, 52, 591-597
- 57) **GITTOES N.J.L., WILDE J.T., SHEPPARD M.C., et al.**
Heparin-induced thrombosis.
Postgrad. Med. J., 1997, 73, 684-685
- 58) **GOUAULT-HEIMMANN M., HUET Y., ADNOT S., et al.**
Low molecular weight heparin fraction as an alternative therapy in heparin-induced thrombocytopenia.
Haemostasis, 1987, 17, 134-140
- 59) **GREINACHER A., MICHELS I., KIEFEL V., et al.**
A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia.
Thrombosis and Haemostasis, 1991, 66, 6, 734-736
- 60) **GREINACHER A., ECKHARDT T., MUSSMANN J., MUELLER-ECKHARDT C.**
Pregnancy complicated by heparin associated thrombocytopenia : management by a prospectively in vitro selected heparinoid (ORG 10172).
Thromb. Res., 1993, 71, 2, 123-126

- 61) **GREINACHER A., PHILIPPEN K.H., KEMKES-MATTHES B., et al.**
Heparin-associated thrombocytopenia type II in a patient with end-stage renal disease : successful anticoagulation with the low-molecular-weight heparinoid ORG 10172 during haemodialysis.
Nephrol. Dial Transplant., 1993, 8, 10, 1176-1177
- 62) **GREINACHER A., et al.**
Heparin-associated thrombocytopenia : isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen.
Thrombosis and Haemostasis, 1994, 71, 247-251
- 63) **GREINACHER A., AMIRAL J., DUMMEL V., et al.**
Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced platelet activation test, and platelet factor 4/heparin enzym-linked immunosorbent assay.
Transfusion, 1994, 34, 5, 144-148
- 64) **GRUEL Y., LERMUSIAUX P., LANG M., et al.**
Intérêt des antiagrégants plaquettaires dans le traitement des thrombopénies et thromboses induites par l'héparine.
Ann. Chir. Vasc., 1991, 5, 552-555
- 65) **GRUEL Y.**
Thrombopénies induites par l'héparine : de la physiopathologie à la thérapeutique.
Ann. Méd. Interne, 1997, 148, 2, 136-141
- 66) **GRUEL Y.**
Thrombopénies induites par les héparines : manifestations cliniques et physiopathologie.
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl.2, 7-12
- 67) **GUILLIN M.C.**
La thrombine et sa régulation pharmacologique.
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl. 2, 22-26
- 68) **HARENBERG J., ZIMMERMANN R., SCHWARZ F., KUBLER W.**
Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis by new heparinoid.
The Lancet, 1983, ii, 986-987
- 69) **HARRINGTON R.A.**
Overview of clinical trials of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in acute coronary syndromes.
American Heart Journal, 1999, 138, 4, 2, S276-S285
- 70) **HENNY P., TEN CATE J.W., VAN BRONSWIJK H., et al.**
Use of a new heparinoid as anticoagulant during acute hemodialysis of patients with bleeding complications.
The Lancet, 1983, ii, 890-893
- 71) **HEWITT R.L., AKERS D.L., LEISSINGER C.A., et al.**
Concurrence of anaphylaxis and acute heparin-induced thrombocytopenia in a patient with heparin-induced antibodies.
Journal of vascular surgery, 1998, 28, 561-565

- 72) **HORELLOU M.H., CONARD J., ACHKAR A., ELALAMY I. et al.**
Successful therapy with ORG 10172 in a protein S pregnant woman with suspected heparin associated thrombocytopenia, DIC and thrombosis.
14TH INTERNATIONAL Congress on Thrombosis (10 ; 1996 ; Montpellier)
- 73) **HORNE III Mc D.K., HUTCHHISON K.J.**
Simultaneous binding of heparin and platelet factor-4 to platelets : further insights into the mechanism of heparin-induced thrombocytopenia.
American Journal of Haematology, 1998, 58, 24-30
- 74) **INSLER S.R., KRENZLER E.J., BARTHOLOMEW J.R., KOTTKE-MARCHANT K. et al.**
Thrombosis during the use of the heparinoid Organon 10172 in a patient with heparin-induced thrombocytopenia.
Anesthesiology, 1997, 86, 2, 495-498
- 75) **JACKSON M.R., DANBY C.A., ALVING B.M.**
Heparinoid anticoagulation and topical fibrin sealant in heparin-induced thrombocytopenia.
Ann. Thorac. Surg., 1997, 64, 1815-1817
- 76) **JACKSON M.R., GILLESPIE D.L., CHANG A.S, et al.**
The incidence of heparin-induced antibodies in patients undergoing vascular surgery : a prospective study.
Journal of vascular surgery, 1998, 28, 439-445
- 77) **ARLHEINZ P., STRAUB A., KOHLER B., et al.**
Platelet activation as a potential mechanism of GP IIb-IIIa inhibitor induced thrombocytopenia.
The American Journal of Cardiology, 1999, 84, 519-524
- 78) **KANAGASABAY R.R., UNSWORTH-WHITE M.J., ROBINSON G., et al.**
Cardiopulmonary bypass with danaparoid sodium and ancrod in heparin-induced thrombocytopenia.
Ann. Thorac. Surg., 1998, 66, 567-569
- 79) **KAPPA J.R., FISCHER C.A., TODD B., et al.**
Intraoperative management of patients with heparin-induced thrombocytopenia.
Ann. Thorac. Surg., 1990, 44, 714-723
- 80) **KAPPERS- KLUNNE M.C., BOON D.M.S, HOP W.C.J., et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis : a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebrovascular diseases.
British Journal of Haematology, 1997, 96, 3, 442-446
- 81) **KEELING D.M., RICHARD E.M., BAGLIN T.P.**
Platelet aggregation in response to four low molecular weight heparins and the heparinoid ORG 10172 in patients with heparin-induced thrombocytopenia.
Brit. J. Haematol., 1994, 86, 2, 425-426
- 82) **KLEIMAN N.S.**
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors
American Heart Journal, 1999, 138, 4, 2, S263-S275

- 83) **KOSTER A., KUPPE H., HETZER R., et al.**
Emergent cardiopulmonary bypass in five patients with heparin-induced thrombocytopenia type II employing recombinant hirudin.
Anesthesiology, 1998, 89, 777-780
- 84) **KOTZE H.F., LAMPRECHT S., BADENHORST P.N.**
A four-hour infusion of recombinant hirudin results in long-term inhibition of arterial-type thrombosis in baboons.
Blood, 19995, 85, 11, 3158-3163
- 85) **KRAENZLER E.J., STARR N.J.**
Heparin-associated thrombocytopenia : management of patient for open heart surgery.
Anesthesiology, 1988, 69, 964-967
- 86) **LABBE L., DEVEDEIX N., GOYAT-LABBE L., et al.**
Thrombopénie au cours d'un traitement par nadroparine et furosémide.
Thérapie, 1993, 48, 67-68
- 87) **LAINE-CESSAC P., LEQUAY L., FRESSINAUD E., et al.**
Augmentation de la fréquence des thrombopénies à l'héparine, résultat d'un meilleur dépistage.
Thérapie, 1987, 442, 411-413
- 88) **LAMRIBEN L., TIBERGHien F., DELACOUR J.L., et al.**
Intérêt de l'Orgaran en hémodialyse au cours d'une thrombopénie à l'héparine.
La Presse Médicale, 1996, 25, 1303
- 89) **19èmes journées de pharmacovigilance (03;1998; Nancy)**
LAMRIBEN L., DELACOUR J.L.
Heparin-induced thrombocytopenia : successful anticoagulation with the low-molecular-weight heparinoïd ORG 10172 during hemodialysis.
- 90) **LASNES D., CHAMOUN K., LILLO A., et al.**
Suspicion de thrombopénie induite par l'héparine chez 41 patients hospitalisés.
Arch. Mal. Cœur. Vaiss., 1997, 90, 4, 523
- 91) **LECOMPTE T., BOITEAU R., RICHARD X., et al.**
Thrombopénie grave sous tedelparine avec embolie pulmonaire et coagulopathie de consommation.
La Presse Médicale, 1991, 20, 12
- 92) **LECOMPTE T.**
Hirudine en cas de thrombopénie induite par l'héparine : un nouveau pas en avant.
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl.2, 3-6
- 93) **LECOMPTE T., de MAISTRE E., WAHL D.**
Thrombopénies induites par les héparines : nouveautés thérapeutiques.
Rev. Méd. Interne, 1998, 19, 783-786
- 94) **LEMESLE F.G., MEBROUKINE L., ERMACORA P., et al.**
Thrombose, thrombopénie sous HBPM et délivrance.
La Presse Médicale, 1998, 27, 1, 19

- 95) **LEOPOLDO C., CANCIO C., COHEN D.J.**
Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis.
J. Am. Coll. Surg., 1998, 186, 76-91
- 96) **LEVESQUE H., CaILLEUX N., COURTOIS H.**
Peptides vasoactifs d'origine endothéliale . Perspectives thérapeutiques.
Presse médicale, 1994, 23, 1172-1177
- 97) **19^{èmes} JOURNEES DE PHARMACOVIGILANCE (3; 1998; Nancy)**
LILLO-LELOUET A., LASNE D., CHAMOUN K., et al.
Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) revisited.
- 98) **LOOK K.A., SAHUD M., FLAHERTY S., et al.**
Heparin-induced platelet aggregation Vs platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis.
Coagulation and Transfusion Medecine, 1996, 108, 1, 78-82
- 99) **MADAN M., BERKOWITZ S.D.**
Understanding thrombocytopenia and antigenicity with glycoprotein IIb-IIIa inhibitors.
American heart Journal, 1999, 138, 4, 2, S317-S326
- 100) **MAGNANI H.N.**
Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) : an overview of 230 patients treated with Orgaran (ORG 10172).
Thromb. Haemostasis, 1993, 70, 4, 554-561
- 101) **MAGNANI H.N.**
Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia.
Platelets, 1997, 8, 74-81
- 102) **MAGNANI H.N., BEIJERING R.J.R., TEN CATE J.W., et al.**
Orgaran anticoagulation for cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia.
In : New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient, PIFARRE R
Philadelphia : Hanley & Belfus Inc., 1997, 31, 487-500
- 103) **MAHUL P., RAYNAUD J., FAVRE J.P., JOSPE R. et al.**
Thrombopénie à l'héparine sous hémodialyse en réanimation : utilisation d'un héparinoïde de bas poids moléculaire, l'Org 10172 (Orgaran).
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1995, 14, 1, 29-32
- 104) **MAISTRE DE E., LECOMPTE T.**
Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) : comment construire le diagnostic.
Document RIOM LABORATOIRES - CERM
- 105) **METZ D. et al.**
Embolie pulmonaire massive révélant une thrombopénie unduite par l'héparine de bas poids moléculaire. Succès thérapeutique d'une prostacycline.
Réan. Soins Inten. Méd. Urg., 1992, 8, 2, 92-94
- 106) **MEULEMAN D.G.**
Orgaran (ORG 10172) : its pharmacological profile in experimental models.
Haemostasis, 1992, 22, 58-65

- 107) **MOBERG P.Q., GEARY V.M., SHEIKH F.M., et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia : a possible complication of heparin-coated pulmonary artery catheters.
J. Cardiothoracic Anesth., 1990, 4, 2, 226-228
- 108) **LHOEK G.P., LAARMAN G.J., LOK D.J., et al.**
Effects of recombinant hirudin on early and late coronary patency in acute myocardial infarction patients treated with streptokinase (the HIT-SK study).
Circulation, 1995, 92, 8, 415-416
- 109) **MUHM M., CLAEYS L., HUK I., et al.**
Thromboembolic complications in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) showing cross-reactivity to a low molecular weight heparin : treatment with ORG 10172.
Wien. Klin. Wochenschr., 1997, 109, 4, 128-131
- 110) **AGNOUG, Fatima**
Thrombopénies immunoallergiques induites par l'héparine. propos de 42 cas.
Th : Med : Lyon 1 : 1992 ; 347
- 111) **NAND S.**
Hirudin therapy for heparin-associated thrombocytopenia and deep venous thrombosis.
American Journal of Haematology, 1993, 43, 310-311
- 112) **NAND S., WONG W., YUEN B., et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis : incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution.
American Journal of Haematology, 1997, 56, 12-16
- 113) **NGUYEN P.**
Diagnostic et surveillance biologique des thrombopénies induites par l'héparine.
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl.2, 13-17
- 114) **NURDEN A.T., POUJOL C., DURRIEU-JAIS C., et al.**
Platelet glycoprotein IIb-IIIa inhibitors ; basic and clinical aspects.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1999 (décembre), 2835-2840
- 116) **OFOSU F.A.**
Anticoagulant mechanism of Orgaran (Org 10172) and its fraction with high affinity to antithrombin III (Org 10849).
Haemostasis, 1992, 22, 66-72
- 117) **PAILLE F., BOCCACCINI A., de KORWIN J.D., et al.**
Thrombopénie sous héparine de bas poids moléculaire après traitement par pentosane polysulfate.
Thérapie, 1988, 43, 321-323
- 118) **PELOUZE G.A., COSTE B., RASSAM Th., VALAT J.D.**
Thrombopénie immunoallergique déclenchée par le revêtement hépariné d'un cathéter.
La Presse Médicale, 1989, 18, 30, 1481
- 119) **PERNOD G., DURET J., POUZOL P., et al.**
Thrombopénie induite par l'héparine : discordance entre l'efficacité clinique de l'énoxaparine et les tests d'agrégation plaquettaire in vitro.
La Presse Médicale, 1993, 22, 15, 737

- 120) **POULLIN P., PIETRI PA, LEFEVRE P.**
Thrombopénie induite par l'héparine : régression rapide de la thrombopénie et de la thrombose après échange plasmatique. A propos d'un cas.
Rev. Méd. Interne, 1998, 19, 819-822
- 121) **POUPLARD C., AMIRAL J., BORG J.Y., et al.**
Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparoid sodium.
British Journal of Haematology, 1997, 99, 273-280
- 122) **ROBERTS B., ROSATO F.E., ROSATO E.F.**
Heparin : a cause of arterial emboli ?
Surgery, 1964, 55, 6, 803-807
- 123) **ROLAND J.G., MASSADE E., SERRANO M., et al.**
Thrombocytopénie sous héparine de bas poids moléculaire avec recherche d'anticorps anti-plaquettes positive en présence de fraxiparine.
Thérapie, 1991, 46, 497-501
- 124) **SAMAMA M.M.**
Il était une fois l'hirudine...
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl.2, 5
- 125) **SAMAMA C.M.**
Conduite à tenir devant une suspicion de thrombopénie induite par l'héparine.
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl.2, 18-21
- 126) **SAXON B.R., BLACK M.D., EDGELL D., et al.**
Pediatric heparin-induced thrombocytopenia : management with danaparoid (Orgaran®).
Ann. Thorac. Surg., 1999, 68, 1076-1078
- 127) **SCHIELE F., VUILLEMENOT A., MOUHAT T., et al.**
Traitement anti-thrombique par hirudine recombinante chez des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.
La Presse Médicale, 4-11 mai 1996, 25, 16, 757-760
- 128) **SCHIELE F., VUILLEMOT A., KRAMARZ P., et al.**
Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia.
American Journal of Haematology, 1995, 50, 20-25
- 129) **SCHMIDT O.H., LANG W.**
Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic arterial occlusion treated with recombinant hirudin.
New England Journal of Medicine, 1998, 337, 19, 1389
- 130) **SEGUIN J.**
Thrombocytopénie induite par l'héparine : conduite à tenir en péri-opératoire.
La Presse Médicale, 1990, 19, 36, 1654
- 131) **SHERIDAN D., CARTER C., KELTON J.G.**
A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia
Blood, 1986, 67, 1, 27-30

- 132) **SKOUTAKIS V.A.**
Danaparoid in the prevention of thromboembolic complications.
The Annals of Pharmacotherapy, 1997, 31, 876-887
- 133) **SOBEL M., ADELMAN B., SZENTPERY S., et al.**
Surgical management of heparin-associated thrombocytopenia.
J. Vasc. Surg., 1988, 8, 395-401
- 134) **STIEKEMA J.C.J., GRIENSVEN VAN J.M.T., DINOTHER VAN J.M.T., et al. cross-over**
Comparison of the anti-clotting effects of three low molecular weight heparins and
glycosaminoglycuronan.
Br. J. Clin. Pharmac., 1993, 36, 51-56
- 135) **STIEKEMA J.C.J., WIJNAND H.P., TEN CATE H. et al.**
Partial in vivo neutralisation of plasma anticoagulant effects of Lomoparan (ORG 10172) by
protamine chloride.
Thromb. Res., 1991, 63, 1, 157-158
- 136) **SUH J.S., ASTER R.H., VISENTI G.P.**
Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis recognize different
epitopes on heparin : platelet factor 4.
Blood, 1998, 91, 3, 916-922
- 137) **TARDY B., PAGE Y., TARDY-PONCET B., et al.**
Thrombopénie induite par une héparine de bas poids moléculaire.
Thérapie, 1990, 45, 453
- 138) **TARDY-PONCET B., TARDY B., REYNAUD J., et al.**
Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically patients with heparin-induced
thrombocytopenia.
Chest, 1999, 115, 6, 1616-1620
- 139) **TARDY-PONCET B., MAHUL P., BERAUD A.M., et al.**
Failure of Orgaran therapy in a patient with a previous heparin-induced thrombocytopenia
syndrome.
Brit. J. Haematol., 1995, 90, 4, 969-970
- 140) **TARDY-PONCET B., REYNAUD J., TARDY B., et al.**
Thrombopénie induite par l'héparine : traitement par l'ORG 10172. Tolérance et efficacité.
La Presse Médicale, 1996; 25, 16, 751-755
- 141) **TARDY-PONCET B.**
French experience in the use of Orgaran as an alternative antithrombotic treatment for patients with
heparin induced thrombocytopenia.
Thromb. Haemostasis (suppl.), 1997, 447
- 142) **TAYLOR K., SOUTHXICK C.**
Anticoagulation and Iloprost® for heparin-induced thrombocytopenia.
J.Am.Assoc.Nurse Anesthesia, 1991, 59, 5, 432-436

- 143) **TOMER A.**
A sensitive and specific functional flow cytometric assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.
British Journal of Haematology, 1997, 98, 648-656
- 144) **TROUSSARD X., MOSQUET B., BIGOT M.-C., et al.**
Thrombopénies sous héparine : bilan des cas recueillis par le centre de pharmacovigilance de Caen - Basse Normandie.
Thérapie, 1986, 41 : 69-72
- 145) **VALK DE H.W., BANGA J.D., WESTER J.W.J., et al.**
Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism : a randomized controlled trial.
Ann. Intern. Med., 1995, 123, 1, 1-9
- 146) **VISENTIN G.P., MALIK M., CYGANIAK K.A., ASTER R.H.**
Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin : platelet factor 4 complexes.
J. Lab. Clin. Med., 1996, 128, 4, 376-383
- 147) **VUN C.M., EVANS S., CHONG B.H.**
Cross-reactivity study of low-molecular-weight heparins and heparinoid in heparin-induced thrombocytopenia.
Thromb. Res., 1996, 81, 5, 525-532
- 148) **WAKEFIELD T.W., WROBLESKI S.K., STANLEY J.C.**
Reversal of depressed oxygen consumption accompanying in vivo protamine sulphate-heparin interactions by the prostacyclin analogue, iloprost.
Eur. J. Vasc. Surg., 1990, 4, 25-31
- 149) **WARKENTIN T.E.**
Danaparoid (Orgaran) for treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis : effects on in vivo thrombin and cross-linked fibrin generation, and evaluation of the clinical significance of in vivo cross-reactivity (XR) of danaparoid for HIT-IgG.
Blood, 1996, 88, 10 (Suppl. 1, Part. 1), 626a
- 150) **WARKENTIN T.E.**
Heparin-induced thrombocytopenia : pathogenesis, frequency, avoidance and management.
Drug Safety, 1997, 17, 5, 325-341
- 151) **WARKENTIN T.E., CHONG B.H., GREINACHER A.**
Heparin-induced thrombocytopenia : towards consensus.
Thromb. Haemost., 1998, 79, 1-7
- 152) **WILDE M.I., MARKHAM A.**
Danaparoid : a review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia.
Drugs, 1997, 54, 6, 903-924
- 153) **WILHELM M.J., SCHMID C., KECECIOGLU D., et al.**
Cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia using Org 10172.
Ann. Thorac. Surg., 1996, 61, 920-924

- 154) **WINICKI J.**
Refludan : étude de pharmacosurveillance.
La Presse Médicale, 1998, 27, suppl.2, 31-32
- 155) **YAMAMOTO S., et al.**
Heparin-induced thrombocytopenia in haemodialysis patients.
American Journal of Kidney Diseases, 1996, 28, 82-85
- 156) **YUSUF S., POGUE J., WEITZ J., et al.**
Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation : a pilot study.
Circulation, 1997, 96, 769-777
- 157) **ZEYMER U., VON ESSEN, TEBBE, et al.**
Recombinant hirudin and front-loaded alteplase in acute myocardial infarction : final results of a pilot study : HIT-I (hirudin for the improvement of thrombolysis).
European Heart Journal, 1995, 16, 22-27
- 158) **Formulaire de demande de l'ORGARAN (pendant l'ATU)**
- 159) **Ilomédine Document LABORATOIRES SCHERING (réservé aux pharmaciens hospitaliers)**
- 160) **REFLUDAN 50 mg Document LABORATOIRES HOECHST HOUDE**



DEMANDE D'IMPRIMATUR

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par JOPPIN Sophie

Sujet : Stratégies thérapeutiques dans le traitement des thrombopénies induites par les héparines

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Claude Vigneron

Juges : Madame Marchand-Arvier Monique
Monsieur Jeanmaire Philippe
Madame FOHLEN-WALTER Anne

Vu et approuvé,

Nancy, le 17 avril 2000

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I

Chantal FINANCE



Vu,

Nancy, le 17 avril 2000

Le Président de thèse,

Claude VIGNERON

Vu,

Nancy, le 26 AVR. 2000

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I



N° d'identification : PH Nancy 90n° 23

STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES THROMBOPENIES
INDUITES PAR LES HEPARINES

Thèse soutenue le 16 mai 2000

Par Sophie JOPPIN

RESUME :

Les héparines occupent une place prépondérante dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolitique. Toutefois, leur utilisation massive et prolongée a favorisé l'apparition d'un effet secondaire très sérieux : la thrombopénie induite par les héparines, de type II.

Cette pathologie, de mécanisme immunologique, s'accompagne de thromboses gravissimes et son diagnostic est difficile.

Le traitement par l'héparine incriminée doit être arrêté dans les plus brefs délais et remplacé par un anticoagulant oral.

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été envisagées en attendant l'efficacité de l'anticoagulant oral.

Enfin, la meilleure conduite à tenir est la prévention en limitant la durée de l'héparinothérapie et en effectuant une surveillance rigoureuse de la numération plaquettaire.

MOTS CLES : thrombopénie - héparine - traitement

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur le Professeur Claude Vigneron	Laboratoire d'hématologie biologique	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 - Sciences fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement
4 - Alimentation - Nutrition
6 - Pratique professionnelle