

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES THROMBOPÉNIES INDUITES PAR L'HÉPARINE (TIH)

🔗 DÉFINITION

Les traitements par l'héparine (héparine non fractionnée et HBPM) peuvent être responsables de deux types de thrombopénies :

➤ Les thrombopénies induites par l'héparine de type I caractérisées par :

- ➔ une chute peu importante du chiffre de plaquettes : les plaquettes restent au-dessus de 100 G/l et remontent souvent malgré la poursuite du traitement ;
- ➔ leur survenue rapide après le début du traitement (**dans les quatre premiers jours**) ;
- ➔ leur caractère transitoire ;
- ➔ une origine non immunologique : elles sont la conséquence de l'effet pro-agrégant direct de l'héparine sur les plaquettes.

Ces thrombopénies sont, en général, sans conséquence clinique. Il n'existe pas de test pour les détecter.

➤ Les thrombopénies induites par l'héparine de type II, classiquement appelées thrombopénies induites par l'héparine (TIH), caractérisées par :

- ➔ une chute importante du chiffre de plaquettes : le chiffre absolu de plaquettes est inférieur à 100 G/l ou la chute du chiffre de plaquettes est supérieure à 30 % par rapport à la numération initiale.
- ➔ leur survenue retardée après le début du traitement : classiquement **5 à 20 jours après le début du traitement**. Cependant, elles peuvent survenir plus précocement (2 à 3 jours, après le début du traitement) si le patient a déjà été sensibilisé par un traitement antérieur, voire après 24 h si il a reçu de l'héparine depuis moins de 3 mois ;
- ➔ une normalisation du chiffre de plaquettes après arrêt de l'héparine : les plaquettes remontent avec un retour à la normale en 5 à 7 jours ;
- ➔ une origine immunologique.

Ces thrombopénies peuvent avoir des conséquences cliniques graves se traduisant, paradoxalement, par des événements thromboemboliques.

🔗 MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

Les TIH de type II sont dues à la présence d'anticorps qui se lient à un complexe héparine-antigène et activent les plaquettes *via* leur récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines : le Fcγ₂ ou CD32. **La cible des anticorps est, dans 85 % des cas environ, constituée par des complexes héparine-facteur 4 plaquettaire (FP4)**. Le FP4 est un constituant des granules alpha des plaquettes qui a la propriété de se lier à l'héparine

grâce à ses nombreux acides aminés chargés positivement et de la neutraliser (l'héparine est riche en résidus chargés négativement).

L'activation de la coagulation est due au fait que les anticorps présents reconnaissent également le FP4 complexé au sulfate d'héparane lié aux cellules endothéliales. Il s'en suit une lésion endothéliale s'accompagnant de la libération de facteur tissulaire, d'où la génération de thrombine activant à la fois les plaquettes et la coagulation. Cette altération entraîne la perte de la thromborésistance de l'endothélium. L'intima devient thrombogène, ce qui explique la formation de thromboses au niveau d'artères non athéromateuses.

☞ DEPISTAGE DES TIH DE TYPE 2

En raison du caractère imprévisible de la survenue des thrombopénies induites par l'héparine, une surveillance étroite de la numération plaquettaire s'impose chez les patients traités par héparine.

La surveillance des plaquettes est nécessaire deux fois par semaine pendant les 21 premiers jours puis une fois par semaine si la prescription d'héparine (HNF ou HBPM) se prolonge au-delà (la survenue d'une TIH étant exceptionnelle après 3 semaines de traitement).

☞ DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES TIH DE TYPE 2

Au plan biologique, il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie : exclusion d'une pseudo-thrombopénie par agglutination des plaquettes sur EDTA, vérification sur un nouveau prélèvement, observation du frottis sur lame au microscope optique à la recherche d'amas plaquettaires, réalisation éventuelle d'une numération plaquettaire sur tube citraté ou prélèvement capillaire sur Unopette.

Dans tous les cas où une TIH de type II est suspectée, il est indispensable de prélever immédiatement, dès l'arrêt de l'héparine, les échantillons nécessaires à la réalisation des tests biologiques. Une fois congelés, ils pourront être transmis à un laboratoire pratiquant ces tests. En effet, les anticorps peuvent disparaître dans les semaines suivant l'accident et peuvent ne pas être retrouvés à distance de l'accident, même en cas d'authentique TIH de type II. La recherche d'anticorps chez un patient suspect de TIH n'est plus informative quelques semaines ou quelques mois après l'accident.

Des examens simples (TP, TCA, fibrinogène, D-dimères) doivent être effectués en urgence pour rechercher une éventuelle atteinte de la coagulation, une CIVD pouvant, par exemple, compliquer une TIH.

Deux variétés de tests biologiques sont disponibles :

1- DES TESTS FONCTIONNELS :

Ils détectent l'existence d'un facteur plasmatique activateur plaquettaire et dépendant de l'héparine. Ils nécessitent l'utilisation de plaquettes-tests et sont réservés à quelques laboratoires spécialisés. Quatre techniques différentes de mise en évidence de l'activation plaquettaire en présence d'héparine peuvent être utilisées :

✱ le test d'agrégation plaquettaire ou TAP : sa spécificité est bonne supérieure à 90% mais sa sensibilité, jugée insuffisante par certains, est variable selon les conditions de réalisation.

✱ le test de libération de la sérotonine marquée au ^{14}C : considéré comme le test de référence, il est à peine plus sensible que le TAP mais sa spécificité est excellente. Nécessitant l'utilisation contraignante d'isotopes radioactifs et de plaquettes lavées, il est réservé à de rares centres spécialisés.

✎ la chimioluminescence : mesure la libération d'ADP ou d'ATP par les plaquettes activées.

✎ la cytométrie de flux : mesure l'expression de P-sélectine (CD62) à la surface plaquettaire ou de microparticules procoagulantes .

Ces deux dernières techniques sont en cours d'évaluation et demandent à être validées par des études plus larges. Les tests fonctionnels étant de réalisation délicate et réservés à des centres spécialisés, les plus utilisés sont les tests immunologiques.

2- DES TESTS IMMUNOLOGIQUES :

Les tests immunologiques permettent **la détection par méthode ELISA d'anticorps spécifiques dirigés contre les complexes héparine-FP4**. Ces tests d'exécution facile ont l'avantage d'être standardisés et accessibles à tous les laboratoires. Ils ne nécessitent pas de plaquettes-tests et peuvent être réalisés sur des plasmas lactescents ou hémolysés inutilisables dans les tests photométriques (TAP). Ces tests ne permettent, cependant, que la détection des anticorps dirigés contre les complexes héparine-FP4. Ils sont négatifs si une autre cible est en cause.

Prélèvement : 1 tube citrate (bouchon bleu)
Cotation : 59 € non remboursable

✎*Tout patient ayant présenté une TIH documentée doit recevoir un certificat médical contre-indiquant l'utilisation ultérieure d'héparine. Le diagnostic doit être conservé dans le dossier médical du patient et l'accident doit être rapporté au centre régional de pharmacovigilance.