

Prise en charge de la thrombopénie induite par l'héparine immuno-allergique de type 2 au travers de deux cas cliniques chez des patients à risque hémorragique majeur

Complex management of type 2 heparin-induced thrombocytopenia in patients with major bleeding tendency: two case report

Eve-Marie Walle¹
Orane Gleizes²
Olivier Chassin³
Nicolas Legris³
Noémie Chanson⁴
Catherine Ract⁵
Benjamin Bergis⁵
Marie Werner⁵
Sylvain Drouot²
Valérie Proulle^{1,6}

¹ Service d'hématologie biologique, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

² Service de pharmacie, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

³ Service de neurologie adulte, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴ Service de médecine interne, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁵ Service d'anesthésie adulte, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁶ Inserm UMR_S 1176, Université Paris-Saclay, France

Résumé. La thrombopénie induite par l'héparine de type 2 (TIH 2) est une pathologie rare définie comme un syndrome clinico-biologique associant paradoxalement l'apparition d'une thrombopénie brutale, caractérisée par une chute de plus de 50 % du chiffre de plaquettes initial, et de thromboses, chez des patients traités par héparine. Nous rapportons deux cas de TIH 2 survenus dans des situations associées à un risque hémorragique majeur. Le premier cas est une TIH 2 survenue chez un patient dont la prise en charge, conforme aux recommandations actuelles, a permis le contrôle de la thrombopénie et de l'anticoagulation malgré la complexité de l'adaptation et de la surveillance des traitements mis en œuvre dans un contexte d'hémorragie cérébrale récente. Le deuxième est une TIH auto-immune, survenue chez un patient dont la prise en charge a nécessité l'utilisation de thérapeutiques alternatives aux traitements usuellement recommandés en cas de TIH 2, afin de corriger la thrombopénie sévère.

Mots clés : *thrombopénie induite par l'héparine de type 2, plaquettes, anticoagulant oral direct, argatroban, immunoglobuline intraveineuse, thrombopénie induite par l'héparine auto-immune*

Abstract. Type 2 heparin-induced thrombocytopenia (HIT 2) is a rare prothrombotic disorder occurring in patients treated with heparin. It is defined as a clinical-biological syndrome associating the sudden onset of a thrombocytopenia, characterized by a drop of more than 50% of the initial platelet count, and thrombosis. We report two cases of HIT 2 occurring in patients with major bleeding tendency. The first HIT occurred in a patient whose management, in accordance with current guidelines, made it possible to control the thrombocytopenia and the anticoagulation despite the complexity of adapting and monitoring treatments in the context of recent cerebral hemorrhage. The second refers to an autoimmune HIT, which occurred in a patient whose management required the use of alternative therapies to the standard treatments suggested for HIT 2, to correct the severe refractory thrombocytopenia.

Key words: *type 2 heparin-induced thrombocytopenia, auto-immune heparin-induced thrombocytopenia, platelet, direct oral anticoagulant, argatroban, intravenous immunoglobulin*

Article reçu le 21 juin 2020,
accepté le 13 octobre 2020

Correspondance : E.-M. Walle
<evemariewalle@gmail.com>

Deux types de thrombopénies peuvent survenir chez les patients traités par une héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM). La thrombopénie induite par l'héparine de type 1, bénigne et d'origine non immune, apparaît précocement et régresse spontanément. La thrombopénie induite par l'héparine de type 2 (TIH 2), à l'inverse peut être beaucoup plus sévère. C'est une pathologie rare touchant environ 1 % des patients traités par HNF hors chirurgie, et environ 0,1 % des patients traités par HBPM. Ce syndrome clinico-biologique associe paradoxalement l'apparition d'une thrombopénie brutale et de thromboses chez des patients traités par héparine. La physiopathologie des TIH 2 repose sur l'apparition d'anticorps (Ac) le plus souvent d'isotype IgG, qui reconnaissent le PF4 plaquettaire, en présence d'héparine uniquement. Ces complexes Ac anti-PF4-Héparine se fixent sur le récepteur Fc des immunoglobulines (Fc γ RIIA) plaquettaire, induisant une activation cellulaire. Cette activation plaquettaire majeure entraîne une thrombopénie périphérique par élimination des plaquettes activées par le système réticulo-endothélial, et l'émission de microparticules plaquettaires circulantes procoagulantes. L'état d'hypercoagulabilité est majoré par l'activation monocyttaire induisant l'expression de facteur tissulaire à la surface des monocytes activés, qui favorise la génération de thrombine explosive et l'apparition de thromboses artérielles et/ou veineuses. La thrombopénie de la TIH 2 est caractérisée par son délai d'apparition, le plus souvent 5 à 10 jours après l'introduction de l'héparine. Il peut être plus court en cas d'exposition à l'héparine dans les trois mois précédents, ou plus rarement atteindre trois semaines. La TIH 2 se caractérise par une chute brutale de plus de 50 % du chiffre de plaquettes initial, qui reste le plus souvent supérieur ou égal à 20 G/L. Devant toute suspicion de TIH 2, on utilise le score des 4T de Warkentin [1], qui inclut la cinétique d'apparition de la thrombopénie, la présence ou non de thromboses et les autres causes possibles de thrombopénie et permet de classer le diagnostic de TIH 2 selon une probabilité élevée (score \geq 6), intermédiaire (score 3-4) ou faible (score \leq 3). Ce score a une excellente valeur prédictive négative, permettant de restreindre la réalisation des tests biologiques aux diagnostics de probabilité intermédiaire ou élevée. Plusieurs tests sont réalisables pour détecter les Ac anti-PF4. On distingue les tests immunologiques et les tests fonctionnels [2, 3]. Les tests immunologiques incluent les tests semi-quantitatifs type Elisa ou qualitatifs (type agglutination, immunoturbidimétrie) qui dans les deux cas détectent des Ac d'isotypes IgG, IgM, IgA, dirigés contre le PF4 modifié en présence d'héparine. Ces tests n'ont pas une spécificité élevée pour le diagnostic de TIH 2 en cas de résultat positif et doivent être confirmés par la réalisation d'un test fonctionnel. Les tests fonctionnels ou d'activation plaquettaire mettent en évidence la présence, dans le plasma ou le sérum du patient

suspect de TIH 2, d'Ac d'isotype IgG capables d'activer les plaquettes d'un sujet témoin en présence d'héparine. Parmi ces tests fonctionnels, le test considéré comme le « *gold standard* » est le test de libération de la sérotonine radio marquée (SRA). Les performances de ce test sont améliorées en incubant les plaquettes de plusieurs donneurs en présence du sérum ou du plasma à tester, et en présence de concentrations variables d'héparine (nulle, faible, élevée).

Dans certains cas, les thrombopénies des TIH 2 peuvent être sévères avec un chiffre de plaquettes inférieur à 20 G/L, et/ou associées à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Elles sont regroupées sous le terme de TIH 2 auto-immune (TIH AI) [4], caractérisées notamment par la persistance des Ac anti-PF4 malgré l'arrêt de l'héparine. Dans cette situation, de grands complexes immuns multimoléculaires se forment, responsables de la persistance des mécanismes d'activation cellulaire, notamment plaquettaire, et de la consommation des plaquettes. Les TIH AI se caractérisent par des thromboses macro- et/ou microvasculaires induites par la réaction immuno-allergique, ainsi qu'une tendance hémorragique due à la fois à la thrombopénie profonde et à la CIVD. L'association de manifestations thrombotiques et d'une tendance hémorragique chez des patients nécessitant un traitement anticoagulant rend la prise en charge de ces patients particulièrement complexe [5].

D'un point de vue thérapeutique, l'arrêt de l'héparine et sa nécessaire substitution par un traitement antithrombotique non-héparinique d'action immédiate a longtemps reposé sur le danaparoïde sodique (Orgaran®). Ces dernières années ont vu l'essor de l'argatroban (Arganova®), du fondaparinux (Arixtra®) et plus récemment, des anticoagulants oraux directs (AOD). En revanche, les antagonistes de la vitamine K (AVK) ne doivent jamais être utilisés seuls à la phase aiguë car ils peuvent favoriser à ce stade l'extension de thromboses veineuses, leur évolution vers une gangrène ou la survenue de nécroses cutanées [6].

Nous présentons deux cas de TIH 2 survenus dans des situations associées à un risque hémorragique majeur. Le premier est la survenue d'une TIH chez un patient dont la prise en charge, conforme aux recommandations actuelles, a permis le contrôle de la thrombopénie et de l'anticoagulation malgré la complexité de l'adaptation et de la surveillance des traitements mis en œuvre dans un contexte d'accident vasculaire et d'hémorragie cérébrale. Le deuxième est la survenue d'une TIH auto-immune chez un patient dont la prise en charge a nécessité l'utilisation de thérapeutiques alternatives aux thérapeutiques usuellement recommandées en cas de TIH 2, pour obtenir une correction de la thrombopénie sévère persistante.

L'observation n° 1

Nous présentons le cas d'un patient ayant développé une TIH 2 dans un contexte d'hémorragie cérébrale massive, pour lequel l'anticoagulation a été menée avec succès grâce à l'argatroban, molécule peu utilisée habituellement dans notre hôpital.

Point de vue de l'hémostase clinico-biologique

C'est un patient âgé de 60 ans, sans comorbidités associées, pris en charge pour un volumineux hématome frontal droit associé à une inondation ventriculaire, révélant une thrombophlébite cérébrale. Sur le plan clinique, le patient présente une hémiparésie gauche. Le bilan initial montre un temps de céphaline avec activateur (TCA) ratio = 0,89, un taux de prothrombine (TP) = 83 % et un chiffre de plaquettes = 193 G/L. L'artériographie confirme la thrombose veineuse cérébrale : une anticoagulation curative de type HNF avec surveillance de l'activité anti-Xa est immédiatement introduite. À J5 du traitement par HNF, malgré une anticoagulation efficace (activité anti-Xa : 0,51 UI/mL, normes : 0,3-0,7 UI/mL), on suspecte une thrombophlébite du membre inférieur gauche devant une douleur, une chaleur locale et un signe de Homans. L'échographie doppler confirme la thrombose veineuse fémorale gauche superficielle et profonde remontant jusqu'à la veine iliaque gauche.

Les doses d'héparine sont augmentées et une thrombectomie est réalisée. Le lendemain de la thrombectomie, le patient récidive au niveau fémoral gauche. Une chute supérieure à 50 % du chiffre de plaquettes initial est objectivée : de 193 à 90 G/L (figure 1). Le diagnostic de TIH 2 est envisagé et le score de Warkentin est calculé à 6. Le test Elisa (Zymutest HIA®, Hyphen Biomed) à la recherche des Ac anti-PF4 héparine est positif. Le diagnostic de TIH 2 est confirmé, l'HNF est arrêtée et relayée par le danaparoïde sodique à doses curatives. En raison d'un risque hémorragique majeur à J8 d'un AVC associé à une hémorragie cérébrale, les doses sont adaptées par rapport aux recommandations du Vidal. Le Vidal suggère pour les patients entre 55 kg et 90 kg (patient = 85 kg) 2 500 unités anti-Xa en bolus IV, suivi d'une administration en perfusion continue (IVSE) selon le schéma suivant : 400 unités/h pendant 4h, puis 300 unités/h pendant les 4 heures suivantes, puis une dose d'entretien de 150 à 200 unités/h pendant 5 à 7 jours. Le bolus de 2 500 unités est réalisé avec un contrôle de l'activité anti-Xa après 10 min, sub-efficace à 0,44 UI/mL (cible : 0,5-0,7 UI/mL). Il est alors décidé d'administrer d'emblée des doses de 200 unités/h en IVSE, afin d'éviter un surdosage tout en obtenant une anticoagulation efficace immédiate. Le contrôle de l'activité anti-Xa à 4h étant sub-optimal à 0,42 UI/mL, la dose est augmentée à 300 unités/h pour atteindre une activité anti-Xa efficace à 0,74 UI/mL (cible : 0,5-0,8 UI/mL). Le chiffre de

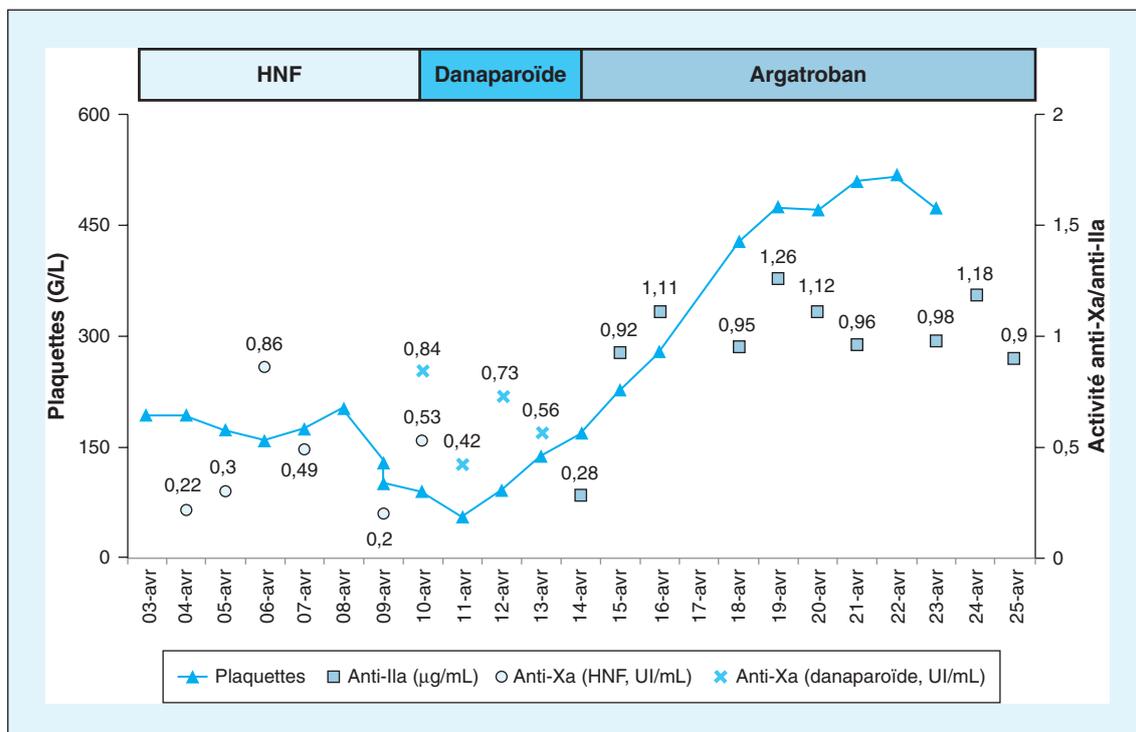


Figure 1. Évolution du chiffre de plaquettes en fonction des traitements anticoagulants utilisés dans l'observation n° 1.

Tableau 1. Évolution du TP, de l'INR, des facteurs II, VII, VII+X en fonction du traitement par argatroban et antagoniste de la vitamine K lors du relais Arganova®/Coumadine®.

Date	Arganova® Doses (mg/h)	Coumadine® Doses (mg)	TP %	INR	FII %	FVII %	FVII+X %	Arganova® (µg/mL)
06/05/2020	3,4	/	49	1,57	84	46	74	0,65
07/05/2020	3,9	/	39	1,89	42	17	39	0,9
08/05/2020	3,9	/	43	1,81	61	36	58	0,56
09/05/2020	3,9	/	56	1,49	78	42	59	0,28
09/05/2020	4,4	/	49	1,63	82	43	65	0,73
10/05/2020	4,4	/	49	1,63	75	41	60	0,75
11/05/2020	4,4	/	46	1,73	67	40	64	0,79
13/05/2020	4,4	5	16	4,44	6	15	39	3,47
14/05/2020	4,4	5	44	1,72	74	37	65	0,73
14/05/2020	4,4	5	48	1,6	77	41	67	0,67
15/05/2020	4,4	5	48	1,6	80	41	71	0,74
18/05/2020	4,4	7,5	36	2,14	59	38	38	0,59
20/05/2020 à 6h15	4,4	7,5	27	2,62	39	15	26	0,66
20/05/2020 à 16h	Arrêt argatroban à 11h30	7.5	43	1.77	73	/	32	/
22/05/2020	4,4	8,5	23	3	33	10	20	0,52
25/05/2020	4,4	8,5	20	3,57	21	8	16	0,9
25/05/2020 à 14h50	Arrêt à 10h30	8,5	30	2,41	51	13	23	0,11
29/05/2020	/	8.5	23	3,10	41	13	6	/

plaquettes se corrige en 48h après l'arrêt de l'HNF (55-90-169 G/L, *figure 1*), confirmant le diagnostic de TIIH 2. À J3 du début du traitement par danaparoïde sodique, le patient présente une aggravation neurologique, reliée à un nouvel épisode hémorragique en regard de l'hématome, nécessitant une évacuation chirurgicale de celui-ci (engagement sous-factoriel et compression du système ventriculaire). La demi-vie du danaparoïde étant de 25 heures, le passage au bloc opératoire est retardé de 20 heures afin que l'activité anti-Xa soit inférieure à 0,20 UI/mL. Aucune complication thrombotique ou hémorragique n'est notée lors de l'évacuation de l'hématome et de la mise en place d'une déviation ventriculaire externe (DVE). En post-opératoire, en raison de la demi-vie du danaparoïde sodique et de l'éventuelle nécessité d'un geste chirurgical urgent, le choix du traitement anticoagulant s'oriente vers l'argatroban, dont la demi-vie est de seulement 50 min (*tableau 1*). Cet inhibiteur direct de la thrombine ne présente aucune interaction avec les Ac induits par l'héparine. Toujours en raison du risque hémorragique élevé en période post-opératoire de la neurochirurgie, les doses d'argatroban choisies sont celles utilisées pour les patients en état critique en réanimation : 0,5 µg/kg/min en IVSE [7]. L'adaptation des doses est réalisée toutes les 2 heures le premier jour, puis quotidiennement sur l'activité anti-IIa (cible : 0,5-1,5 µg/mL) et le TCA ratio (cible : 1,5-3) pour un TCA ratio de base à 1. La

posologie est alors ajustée entre 0,5 µg/kg/min et 0,8 µg/kg/min. L'évolution du patient est favorable et la DVE est retirée sans complication à J26 de son AVC. Après 30 jours de traitement par argatroban IV à doses curatives efficaces, le patient est cliniquement stable et a un chiffre de plaquettes aux alentours de 300-400 G/L, permettant d'envisager un relais par un anticoagulant oral de type antagoniste de la vitamine K (AVK, warfarine sodique ou Coumadine®) (*tableau 1*). D'après les recommandations du Vidal, le traitement par AVK doit être administré de manière concomitante avec l'argatroban pendant un minimum de 5 jours, avant d'envisager l'arrêt du traitement injectable. L'INR cible sous double traitement doit être largement supérieur à celui habituellement utilisé (cible habituelle 2-3 pour la prévention de la récurrence des thromboses veineuses), et atteindre 4, en raison de l'effet de l'argatroban sur les temps de coagulation. L'argatroban allonge en effet le TCA et le temps de quick (TQ), et augmente artificiellement l'INR. La vérification de l'INR après un arrêt temporaire de la perfusion d'argatroban (au moins 4h) est donc indispensable pour vérifier si l'INR est dans la cible, afin d'adapter éventuellement les doses de Coumadine®, et d'arrêter définitivement la perfusion d'argatroban.

Chez notre patient, la dose initiale de Coumadine® a été de 5 mg/j. À J5 du traitement par AVK, l'INR étant

toujours inférieur à 2 sous double traitement, les doses de Coumadine® ont été augmentées à 7,5 mg/j. À J3 de l'augmentation de posologie, l'INR atteignait 2,62, et les taux des cofacteurs (FII et FVII) étaient déjà respectivement à 39 % et 26 %, suggérant une efficacité du traitement oral, malgré l'activité anti-IIa évaluée à 0,6 µg/mL. Un premier essai d'arrêt de l'argatroban est envisagé afin d'évaluer l'INR et les cofacteurs correspondant réellement aux doses de Coumadine® reçues. Malheureusement, 4h30 après l'arrêt de la perfusion d'argatroban, l'INR est à 1,77, le FII à 73 % et les FVII+X à 32 %, discordants à ceux dosés en présence d'argatroban, soulignant l'effet important de la molécule, tant sur les tests de la coagulation réalisés sur plasma pur (TP) que sur plasma dilué (cofacteurs). La perfusion d'argatroban est reprise à doses identiques, et le traitement par Coumadine® augmenté à 8,5 mg/j. À J4 de cette nouvelle augmentation de posologie, un essai d'arrêt de la perfusion d'argatroban est à nouveau réalisé. Les dosages d'INR et de cofacteurs, en présence (0,9 µg/mL) et en absence (< 0,1 µg/mL) d'argatroban sont les suivants : INR : 3,57 vs 2,41 ; FII : 21 % vs 51 % ; FVII+X : 16 % vs 23 %. L'argatroban est donc définitivement arrêté, après 47 jours de traitement sans complication hémorragique, et le traitement par AVK maintenu à la dose de 8,5 mg/j de Coumadine®. En raison de la découverte d'une mutation hétérozygote sur le gène du FII (G20210A) au bilan de thrombophilie, sans autre facteur de risque de thrombose, le traitement par AVK sera réévalué dans un an, selon l'évolution clinique, la tolérance et l'observance au traitement.

Point de vue de la pharmacie hospitalière

L'instauration d'argatroban chez ce patient a nécessité une coopération entre le service de réanimation chirurgicale, le service d'hémostase et la pharmacie à usage intérieur. En effet, cet anticoagulant n'avait jamais été utilisé auparavant au sein de notre établissement. Plusieurs éléments en font un traitement de deuxième ligne pour la prise en charge des TIH 2 : son coût élevé (prix d'un flacon de 2,5 mL TTC de 1 070,28 euros), sa présentation par flacons de 250 mg/2,5 mL et la faible stabilité microbiologique après dilution (24 heures à 2-8 °C). Cette stabilité microbiologique peut être allongée (5 jours à 2-8 °C) lorsque la dilution est réalisée dans une zone à atmosphère contrôlée disponible à la pharmacie à usage intérieur, où les conditions aseptiques strictes sont respectées. Dans le cas de notre patient, la dose journalière moyenne variait de 60 mg à 105,6 mg avec une dose moyenne de 94,4 mg. La préparation de chaque seringue était réalisée directement dans le service de réanimation chirurgicale, dans des conditions ne permettant pas d'assurer une asepsie stricte. Ainsi, à partir de chaque flacon, l'infirmière préparait deux à trois

seringues selon la dose d'argatroban, tandis que le reliquat était systématiquement jeté. Au total, la pharmacie a délivré 30 flacons pour ce patient alors que le nombre de seringues nécessaires était de 97 soit l'équivalent de 20 flacons. Ainsi, si la préparation des seringues avait pu être réalisée dans des conditions aseptiques, l'économie réalisée sur le différentiel de 10 flacons est de 10 700 euros. La mise en place d'une préparation centralisée au sein de la pharmacie de l'établissement permettrait de minimiser cette perte. Ainsi, la pharmacie pourrait préparer 5 seringues par flacon de 2,5 mL, utilisables dans les 5 jours suivants. Centraliser la préparation permettrait également de sécuriser l'utilisation d'un produit sensible comme l'argatroban. En effet, une erreur de préparation à J7 de traitement a eu lieu suite à une succession d'évènements favorisant (stockage des flacons dans la chambre du patient, préparation et administration du traitement par une infirmière non impliquée directement dans la prise en charge de ce patient, manque d'expérience d'utilisation du produit par l'équipe infirmière) et a conduit à la préparation d'une seringue contenant dix fois la dose prescrite. Une fois la seringue branchée à un débit de 3,9 mL/h, l'erreur fut interceptée par l'équipe infirmière après 8 minutes, la perfusion fut arrêtée et le contenu du prolongateur aspiré. Au total, 5 mg d'argatroban furent perfusés au patient. Il n'y a pas eu de mesure de l'activité anti-IIa et du TCA réalisée immédiatement après l'erreur d'administration, mais un contrôle 5 heures plus tard n'a pas montré de surdosage. La prise en charge de ce patient a permis de souligner la nécessité d'optimiser l'utilisation de l'argatroban au sein de notre établissement, tant sur un plan financier que thérapeutique. Actuellement, ce produit reste réservé aux patients atteints de TIH 2 dont l'état nécessite une anticoagulation « plus maniable » (en cas d'hémorragie dans un contexte chirurgical) ou chez qui le danaparoiide sodique est contre-indiqué (insuffisance rénale sévère, hypertension artérielle sévère, rétinopathie diabétique, ulcère gastroduodénal évolutif, endocardite bactérienne).

L'observation n° 2

Nous présentons le cas d'un patient chez lequel un anticoagulant oral direct et des immunoglobulines intraveineuses ont été nécessaires pour prendre en charge une TIH auto-immune (TIH AI), résistante aux traitements usuels.

Le patient est un homme âgé de 71 ans, polyvasculaire, avec de nombreuses comorbidités associées (diabète de type 2, hypothyroïdie, cancer de l'œsophage en rémission, hypertension artérielle, coronaropathie stentée, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, endartériectomie de la carotide interne gauche). Il est traité pour un érysipèle du membre inférieur par amoxicilline + acide clavulanique

(1 gramme trois fois par jour). Devant la mauvaise évolution clinique, il est hospitalisé quatre jours après la mise en place du traitement antibiotique. La prise en charge consiste à augmenter les doses d'antibiotiques, et à introduire une anticoagulation à dose préventive par HBPM (enoxaparine sodique, 4 000 UI/j), en prophylaxie de la thrombose. L'éventuelle présence d'une thrombose veineuse profonde est éliminée par la réalisation d'une échographie doppler des membres inférieurs. À J7 du traitement par HBPM, le patient présente un accident vasculaire cérébral (AVC), caractérisé cliniquement par une hémiparésie gauche et objectivé à l'imagerie (IRM) par de nombreux infarctus cérébraux récents de petites tailles (territoires sylvien et jonctionnel droits) associés à une sténose athéromateuse serrée de la carotide interne droite. De manière concomitante, le chiffre de plaquettes diminue de plus de 50 %, par rapport à son premier bilan (74 G/L à 20 G/L), le TP est à 57 % et le fibrinogène à 0,9 g/L (figure 3). Devant l'association d'une chute brutale du chiffre de plaquettes, associé à des thromboses aiguës, le diagnostic d'une TIH 2 est évoqué. Le score de Warkentin est calculé à 6. La prise en charge dans le centre hospitalier initial consiste en l'arrêt de l'enoxaparine et le relais par le danaparoiïde sodique. Malgré les recommandations indiquant la nécessité d'une anticoagulation à doses curatives pour la prise en charge de la phase aiguë de TIH 2, le danaparoiïde sodique n'est utilisé qu'à doses préventives, par crainte d'une transformation hémorragique [8]. Devant la thrombopénie sévère à 20 G/L, et un taux de fibrinogène subnormal, des transfusions de fibrinogène (1,5 g) et de plaquettes sont également associées, bien que celles-ci ne soient pas justifiées à la phase aiguë d'une TIH 2, car jugées peu efficaces et pouvant favoriser la survenue de thromboses ou le processus de consommation [9]. À J13, il est transféré dans notre centre hospitalier en unité de soins intensifs neuro-vasculaires (USINV). À l'arrivée, le diagnostic de TIH 2 est conforté par la positivité du test Elisa (Zymutest HIA®, Hyphen-BioMed), mettant en évidence les Ac anti-PF4-héparine de type IgG. Dans un second temps, la positivité du test SRA confirme le diagnostic initial de TIH 2. Les doses de danaparoiïde sodique sont alors augmentées pour atteindre un niveau curatif, conformément aux recommandations. Les transfusions plaquettaires sont prolongées devant le risque hémorragique majeur associé à la thrombopénie sévère (20 G/L) et au traitement anticoagulant à doses curatives. À J16, le patient présente une nouvelle aggravation des signes neurologiques objectivée à l'imagerie par l'apparition de nouvelles lésions ischémiques dans les territoires sylvien droit et cérébelleux (PICA gauche) (figure 2). À l'examen clinique, il est aussi noté l'apparition de pétéchies, reliées à la thrombopénie persistante < 20 G/L ; et de livedo reticularis ainsi que de signes cliniques évocateurs de thrombose du membre inférieur gauche (thrombose veineuse profonde

tibiale gauche postérieure confirmée par l'échographie doppler), reflétant des thromboses macro- et micro-vasculaires. Malheureusement, la thrombopénie persiste (plaquettes à 49 G/L malgré des transfusions plaquettaires itératives), associée à un TP à 57 %, un fibrinogène à 1,4 g/L (diminué malgré le contexte infectieux) et des D-dimères > 4 000 ng/mL, suggérant une CIVD secondaire à la TIH 2, comme rapporté dans certains cas de TIH 2 sévère [5]. À J8 de l'arrêt de l'héparine, devant l'absence de correction du chiffre de plaquettes malgré l'anticoagulation par danaparoiïde à doses curatives, un traitement anticoagulant non-héparinique alternatif est envisagé et d'autres étiologies sont recherchées pour expliquer la persistance de la thrombopénie sévère. Chez ce patient, l'argatroban n'a pas été initialement utilisé en raison du risque hémorragique majeur associé à la thrombopénie sévère (36 G/L), et de sa non-disponibilité immédiate à la pharmacie de notre hôpital. Un relais par anticoagulant oral direct (AOD) est discuté, comme suggéré dans la littérature pour maintenir une anticoagulation efficace [10], avec une molécule sans interaction immunologique avec les Ac anti-PF4 [11]. Le rivaroxaban est la molécule la plus utilisée et la plus décrite dans les cas de TIH 2. Néanmoins, notre choix s'est porté sur le dabigatran éxétilate car cet AOD est le seul à disposer d'un antidote spécifique (l'idarucizumab, un Ac

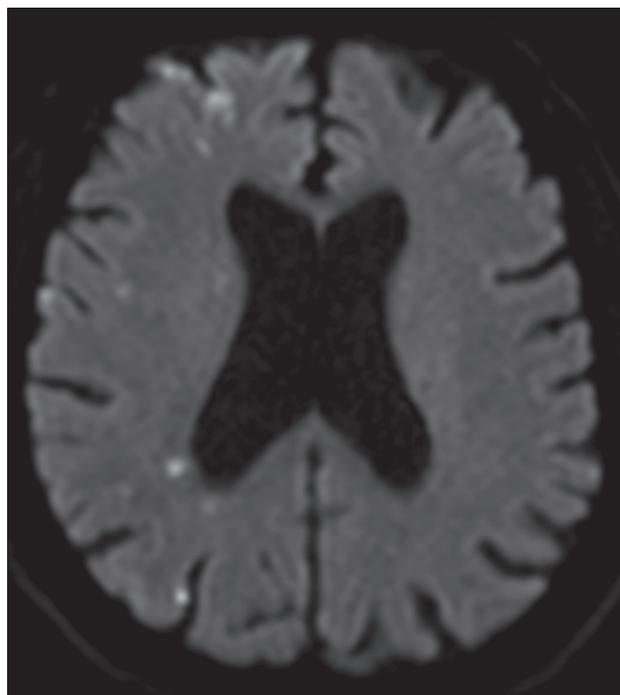


Figure 2. IRM cérébrale et séquence de diffusion. Hypersignaux avec restriction du coefficient de diffusion apparent au niveau des territoires sylvien superficiel droit, jonctionnels antérieur et postérieur droits, témoignant d'infarctus cérébraux multiples récents (< 7 jours).

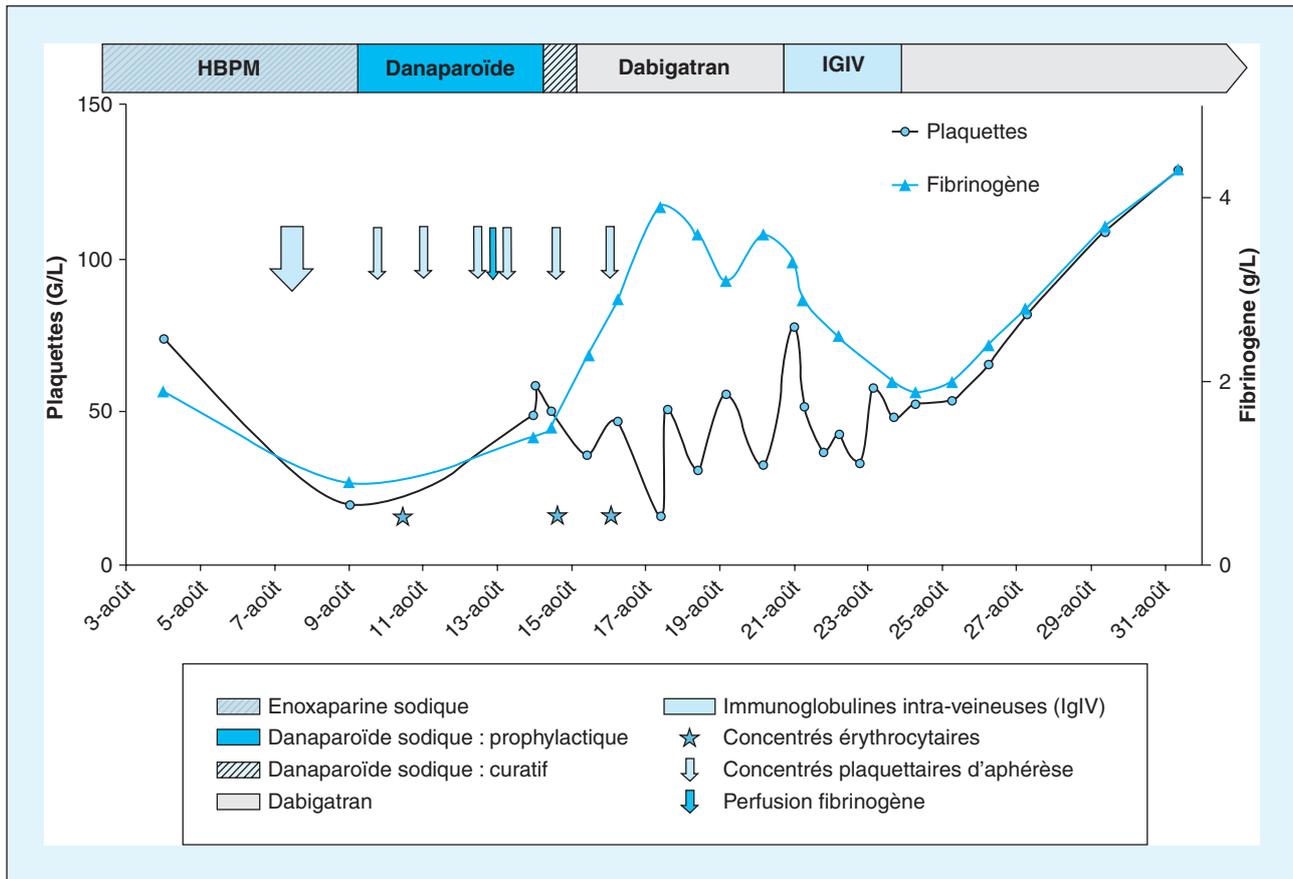


Figure 3. Évolution du chiffre de plaquettes et du taux de fibrinogène en fonction des traitements utilisés chez le patient dans l'observation n° 2.

monoclonal d'action rapide : délai d'action de 4 heures en moyenne) [12], disponible rapidement et dont le maniement est connu dans le service d'USINV, notamment dans ce contexte de risque hémorragique élevé (AVC ischémiques multiples récents). Le traitement par dabigatran est commencé à la dose de 150 mg deux fois par jour après 7 jours de traitement par danaparoïde sodique. À J5 du traitement par dabigatran, survient un épisode de rectorragie, se traduisant par une chute brutale de l'hémoglobine (10,5 à 8,6 g/dL) nécessitant la transfusion de 2 culots globulaires (remontée de l'hémoglobine à 10,6 g/dL). La rectosigmoïdoscopie réalisée en urgence retrouve un polype rectal d'aspect bénin, ne nécessitant pas de prise en charge chirurgicale spécifique. Dans ce contexte de TIH 2 avec thromboses aiguës multiples récentes, le dabigatran est maintenu à doses curatives. Le diagnostic de thrombopénie par réaction croisée au danaparoïde sodique est envisagé (observée dans 3 à 10 % des cas) [10] devant la persistance de la thrombopénie sévère > 48h après l'arrêt de l'HBPM et l'apparition de nouvelles thromboses sous traitement à doses curatives. Mais le diagnostic est éliminé devant la négativité du test SRA au danaparoïde sodique.

L'hypothèse d'une étiologie infectieuse à la thrombopénie est explorée. Une cytolyse hépatique (ASAT = 149 U/L, ALAT = 371 U/L), un ictère à bilirubine conjuguée (bilirubine conjuguée = 9 μ mol/L), une fièvre à 38,2 °C, un syndrome inflammatoire biologique (CRP = 119 mg/L), et des images évocatrices au scanner, suggèrent une angiocholite aiguë. L'infection est contrôlée en 48 heures grâce à une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime et métronidazole, entraînant la normalisation du bilan hépatique et la disparition du syndrome inflammatoire. Néanmoins, il n'y a pas de correction du chiffre de plaquettes, suggérant l'absence de participation de l'infection sous-jacente à la thrombopénie.

En l'absence d'autres étiologies, le diagnostic retenu pour la thrombopénie profonde persistante de ce patient est donc celui d'une CIVD secondaire à une TIH 2, caractéristique des TIH AI sévères, comme décrit dans la littérature [5].

En dernier recours, sous couvert d'une anticoagulation par dabigatran étextilate à doses curatives en raison des thromboses aiguës récentes ; des transfusions de plaquettes itératives pour maintenir un chiffre de plaquettes > 50 G/L en raison du risque hémorragique cérébral majeur, un

traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) est envisagé. Bien que non recommandées en phase aiguë de TIH 2, plusieurs études récentes ont montré une amélioration du chiffre de plaquettes chez des patients atteints de TIH AI traités par cures d'IgIV à fortes doses (2 g/kg/jour pendant 2 à 5 jours) [13-16]. Le mécanisme supposé repose sur la fixation des immunoglobulines aux récepteurs Fc plaquettaires empêchant ainsi la fixation des complexes immuns formés au cours de la TIH 2 sur ces récepteurs, et limitant l'activation plaquettaire. Le traitement par IgIV est initié (2 g/kg soit 140 g pour un poids de 72 kg, perfusé sur 4 jours) après contrôle de la fonction rénale. Une remontée drastique du chiffre de plaquettes : 66 G/L à 163 G/L (figure 3) est finalement observée 48 heures après la fin du traitement par IgIV, associée à une ascension du taux de fibrinogène (2, 2,8, 3,7, 4,8 g/L), du TP (52 %, 55 %, 56 %, 64 %, 65 %), suggérant la disparition de la CIVD. À la sortie d'hospitalisation, le dabigatran est poursuivi à doses curatives pour une durée totale de 3 mois, puis à doses préventives (75 mg deux fois par jour) pendant 2 mois en association avec l'aspirine. Le bilan de thrombophilie est négatif. L'évolution clinique du patient est marquée par une absence de récurrence ischémique ou d'autre complication hémorragique, avec persistance d'une hémiparésie gauche. Compte tenu de l'existence associée d'une sténose serrée symptomatique carotidienne droite, une endartériectomie a été réalisée à distance avec succès. Chez ce patient polyvasculaire, il est décidé de maintenir une anti-agrégation seule par aspirine au long cours.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4(4): 759-65.
2. Minet V, Dogné J-M, Mullier F. Functional assays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Mol Basel Switz* 2017; 22(4): 617.
3. Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127(5): 546-57.
4. Ho PJ, Siordia JA. Dabigatran approaching the realm of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Res* 2016; 51(2): 77-87.
5. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11): 2099-114.
6. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2004; 164(1): 66-70.
7. Alatri A, Armstrong A-E, Greinacher A, Koster A, Kozek-Langenecker SA, Lancé MD, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a European Perspective. *Thromb Res* 2012; 129(4): 426-33.
8. Farner B, Eichler P, Kroll H, Greinacher A. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2001; 85(6): 950-7.
9. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AAR. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015; 125(9): 1470-6.
10. Warkentin TE, Pai M, Linkins L-A. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017; 130(9): 1104-13.
11. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 431-41.
12. Magnani HN, Gallus A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004. *Thromb Haemost* 2006; 95(6): 967-81.
13. Tsvito A, Bakchoul T, Rowe JM, Greinacher A, Ganzel C. Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol* 2015; 90(7): 675-8.
14. Warkentin TE, Anderson JAM. How I treat patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2016; 128(3): 348-59.
15. Lei BZ, Shatzel JJ, Sendowski M. Rapid and durable response to intravenous immunoglobulin in delayed heparin-induced thrombocytopenia: a case report. *Transfusion (Paris)* 2017; 57(4): 919-23.
16. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, et al. IVIg for treatment of severe refractory heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2017; 152(3): 478-85.