

Thrombocytopénie induite par l'héparine : un pas en avant

Louis-Étienne Marchand¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacien, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 30 août 2020; Accepté après révision le 3 septembre 2020

En juin 1957, Rodger E Weismann, chirurgien vasculaire du New-Hampshire, a décrit une série de 10 patients ayant développé des thromboses artérielles massives survenant en moyenne une dizaine de jours après le début de la prise d'héparine¹. Il s'agit de la première série de cas publiée sur ce qu'on appelle aujourd'hui la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH). Le monitoring des plaquettes étant peu fréquent à l'époque, il a fallu attendre quelques années pour qu'on associe cette réaction paradoxale à une baisse du décompte plaquettaire. Dès les années 1970, on suspectait la nature immunologique de la TIH et elle a été confirmée en 1992 par la découverte du complexe antigénique formé par l'héparine et le facteur 4 plaquettaire (PF-4)². Depuis, la TIH fait toujours l'objet d'une recherche intensive qui nous a permis au fil des ans de mieux comprendre sa nature et de mieux traiter nos patients. Quelques découvertes majeures méritent d'être soulignées. Notons, sans être exhaustif :

- Fin des années 80 : mise au point des tests fonctionnels (dont le test à la sérotonine)²;
- 1995 : étude clé montrant un risque de TIH plus faible avec les héparines de bas poids moléculaires³;
- Fin des années 90 : mise au point de tests immunologiques (détection d'anticorps dirigés contre le complexe héparine-PF-4)²;
- 2005 : étude clé montrant que seul le complexe héparine-PF4-IgG cause l'activation des plaquettes (et non les IgA et les IgM)⁴;
- 2006-2012 : validation du score 4T pour déterminer la probabilité pré-test de TIH⁵.

Historiquement, depuis le début des années 1990, les lignes directrices sur la TIH étaient toujours publiées par l'American College of Chest Physicians (ACCP). En 2018, l'American Society of Hematology (ASH) a pris le relais et c'est cette mise à jour que résume Pierre Lemieux dans le présent numéro du *Pharmactuel*⁶.

La TIH est un diagnostic qu'on ne veut surtout pas manquer, même si son incidence, variable selon la population étudiée, dépasse rarement 2 %⁷. Les données historiques indiquent que même après l'arrêt de l'héparine, 17 à 55 % des patients développeront une thrombose veineuse et 3 à 10 %, une thrombose artérielle dans le mois suivant. Le ratio semble s'inverser et le risque de thrombose artérielle est prédominant en postopératoire de chirurgie cardiaque⁷. Ces

chiffres témoignent du risque thromboembolique important de la TIH. À titre comparatif, rappelons-nous qu'on recommande d'anticoaguler les patients atteints de fibrillation auriculaire lorsque le risque embolique annuel dépasse 2 %⁸.

Au cours des dernières années, les efforts de sensibilisation ont mené à une hausse importante de diagnostics inappropriés de TIH. La faible spécificité des tests immunologiques (autour de 85 %) et leur prescription pour les patients dont la probabilité pré-test de TIH est faible sont en cause⁹. En règle générale, on estime que 50 % des échantillons envoyés pour une confirmation par un test fonctionnel ressortent négatifs¹⁰. Aux soins intensifs, où les autres causes de thrombocytopénie sont fréquentes, cette proportion atteint 70 à 80 % dans certaines études¹⁰⁻¹¹. Le test fonctionnel utilisé au Québec est le test à la sérotonine. Les analyses sont concentrées dans un seul centre ontarien en raison de leur méthodologie complexe (sérotonine radiomarquée, banque fixe de donneurs aux plaquettes réactives, etc). Le délai d'obtention des résultats par les hôpitaux est donc de quelques semaines, ce qui implique qu'une proportion importante de patients sont traités inutilement pendant cette période. Les conséquences d'un mauvais diagnostic de TIH sont nombreuses : prolongation de la durée et des coûts d'hospitalisation, augmentation du risque de saignement lié à une anticoagulation non nécessaire et retards supplémentaires de certaines chirurgies ou procédures diagnostiques¹²⁻¹³. Sans compter que les patients restent souvent « étiquetés » comme étant allergiques à l'héparine même si leur test fonctionnel se révèle négatif.

Pour réduire le risque de surdiagnostic, l'ASH 2018 propose un algorithme clair basé sur l'utilisation systématique du score 4T⁹. Cet algorithme est un apport important pour le clinicien et était absent de la version précédente des lignes directrices publiées par l'ACCP en 2012. Cet outil va d'ailleurs dans le même sens que la recommandation de l'ASH faite dans le cadre de la campagne *Choosing Wisely* en 2014, qui déconseille la prescription de tests immunologiques pour les patients avec un faible score 4T¹⁴. Dans les prochaines années, de nouveaux algorithmes combinant le score 4T et la densité optique obtenue lors du test immunologique permettront de définir encore plus précisément le risque de TIH¹⁵⁻¹⁶.

Une autre nouveauté importante des lignes directrices de l'ASH 2018 est l'intégration des anticoagulants oraux directs (AOD) et du fondaparinux aux premières lignes de

traitement⁹. Contrairement aux lignes directrices de 2012, les auteurs ont mis l'accent sur l'aspect pratique et ils ne classifient pas distinctement chaque molécule selon le poids des données probantes disponibles. La warfarine fait exception, car les auteurs recommandent d'y recourir en deuxième intention comme relais oral lorsque les AOD ne peuvent être utilisés⁹. Le choix revient au clinicien de prescrire le traitement le mieux adapté à son patient. Plusieurs arguments plaident en faveur de cette démarche. Bien que les études sur le fondaparinux et les AOD aient inclus un nombre assez faible de patients sans répartition aléatoire, les données d'efficacité et d'innocuité sont rassurantes et comparables aux données historiques obtenues avec les autres traitements¹⁷⁻¹⁸. À l'inverse, les études sur l'argatroban et le danaparoiide datent de plus d'une vingtaine d'années et une proportion élevée (jusqu'à 50 %) des TIH sans thrombose n'étaient pas confirmées par un test fonctionnel¹⁹. De plus, la transition de l'argatroban vers ces agents est beaucoup plus simple que vers la warfarine et n'implique pas d'attendre la récupération du décompte plaquettaire. Les coûts et le monitoring requis sont également moindres avec ces molécules.

De nombreux progrès dans le diagnostic et la prise en charge de la TIH ont eu lieu au cours des 30 dernières années. Les

lignes directrices de l'ASH 2018 sont un excellent guide pour le clinicien et marquent un progrès majeur par rapport à la version précédente. Le pharmacien a un rôle important à jouer dans la détection de la TIH et l'application sécuritaire des traitements disponibles.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflit d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

L'auteur tient à remercier Laurence Blanchet, pharmacienne au Centre hospitalier universitaire de Québec, pour la relecture de ce texte. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Kelton JG, Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008;112:2607-16.
2. Warkentin TE. HITlights: a career perspective on heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2012;87(suppl. 1):92-9.
3. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M et coll. Heparin-induced thrombocytopenia inpatients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
4. Warkentin TE, Sheppard JA, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med* 2005;146:341-6.
5. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2012;120:4160-7.
6. Lemieux P. Thrombocytopenie induite par l'héparine : mise à jour par les lignes directrices de l'American Society of Hematology (ASH). *Pharmactuel* 2020;53:173-184.
7. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et coll. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl. 2):495-530.
8. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D et coll. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014;30:1114-30.
9. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y et coll. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360-92.
10. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:49-60.
11. Berry C, Tcherniatchouk O, Ley EJ, Salim A, Mirocha J, Martin-Stone S et coll. Overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in surgical ICU patients. *J Am Coll Surg* 2011;213:10-7.
12. Rice L. HITs and misses in 100 years of heparin. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:667-73.
13. Smythe MA, Koerber JM, Fitzgerald M, Mattson JC. The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2008;134:568-73.
14. Choosing Wisely Learning Network/ American Society of Hematology. Don't test or treat for suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with a low pre-test probability of HIT. [en ligne] <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-hematology-testing-treating-suspected-heparin-induced-thrombocytopenia> (site visité le 6 août 2020).
15. Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:106-14.
16. Raschke RA, Gallo T, Curry SC, Whiting T, Padilla-Jones A, Warkentin TE et coll. Clinical effectiveness of a Bayesian algorithm for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2017;15:1640-45.
17. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:678-83.
18. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS et coll. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost* 2016;14:1206-10.
19. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, Matthai WH, Fareed J, Walenga JM et coll. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.