

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

Thèse N°44

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

par

Anne TRELLEYER

Née le 05 Mars 1979 à Laval

Présentée et soutenue publiquement le lundi 22 Octobre 2007

**ETUDE RETROSPECTIVE DE LA PRESCRIPTION
D'ORGARAN® AU CHU DE NANTES DANS LE CADRE DES
EVALUATIONS DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DU
CONTRAT DE BON USAGE DES MEDICAMENTS.**

Président : Monsieur le Professeur G.POTEL
Directeur de thèse : Madame le Docteur D.EL KOURI
Membres du jury : Monsieur le Professeur B. PLANCHON
Monsieur le Professeur H. AVET LOISEAU
Madame le Docteur C.TERNISIEN

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	5
PREMIERE PARTIE : DONNEES GENERALES SUR LES THROMBOPENIES.....	6
1. Définition et physiopathologie	7
2. Signes cliniques.....	8
3. Conduite à tenir diagnostique devant une thrombopénie de découverte fortuite ou symptomatique	9
3.1 Vérifier la thrombopénie	9
3.2 Evaluer le risque hémorragique.....	9
3.3 Rechercher des éléments cliniques d'orientation	9
3.4 Compléter le bilan sanguin.....	10
3.5 Préciser le mécanisme de la thrombopénie	10
3.6 Estimer la durée de vie plaquettaire	11
3.7 Mettre en évidence un mécanisme immunologique.....	11
3.8 Arbres diagnostiques	11
4. Etiologies des thrombopénies.....	13
4.1 Les thrombopénies centrales	13
4.2 Les thrombopénies périphériques.....	14
4.3 Les thrombopénies multifactorielles	15
DEUXIEME PARTIE : LES THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE	18
1. Définitions des thrombopénies induites par l'héparine	19
1.1 La TIH de type I	19
1.2 La TIH de type II.....	19
2. Epidémiologie de la TIH de type II.....	20
3. Mécanismes physiopathologiques de la TIH de type II	21
4. Manifestations biocliniques de la TIH de type II.....	23
4.1 Signes biologiques.....	23
4.2 Signes cliniques.....	23
5. Les différents tests de laboratoire aidant au diagnostic de TIH de type II.....	25
5.1 Les tests d'activation plaquettaire ou tests fonctionnels	25
5.2 Les tests immunoenzymatiques ou méthode Elisa	26
6. Démarche diagnostique devant une TIH de type II.....	27
6.1 Vérifier la thrombopénie	27
6.2 Estimer la probabilité du diagnostic de TIH	27
6.3 Arrêt de l'héparine	30
6.4 Réalisation des examens complémentaires biologiques.....	30
6.5 Conclusion diagnostique	31
6.6 Déclaration de pharmacovigilance	31
7. Moyens de prévention et de diagnostic précoce de la TIH de type II.....	33
7.1 Prévention primaire	33
7.2 Prévention secondaire.....	33
7.3 Diagnostic précoce de TIH.....	33
8. Moyens thérapeutiques disponibles en cas de TIH de type II.....	35
8.1 Médicaments de substitution en cas de suspicion de TIH.....	35
8.2 Thérapeutiques dangereuses.....	40

8.3 Autres moyens thérapeutiques	41
9. Stratégie d'utilisation des moyens thérapeutiques	43
9.1 Choix du traitement anticoagulant de substitution en milieu médical	44
9.2 Choix du traitement anticoagulant de substitution en milieu chirurgical.....	44
TROISIEME PARTIE : ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION D'ORGARAN® AU CHU DE NANTES.....	46
Préambule.....	47
1. Matériel et méthode.....	48
2. Résultats	50
2.1 Identité des patients.....	50
2.2 Données concernant l'hospitalisation.....	51
2.3 Données concernant l'héparine incriminée	52
2.4 Données clinicobiologiques concernant la suspicion de TIH	53
2.5 Les tests biologiques de diagnostic de TIH.....	56
2.6 Le traitement par Orgaran®	59
2.7 Information dans le dossier médical.....	61
2.8 Les cas de TIH de type II	63
3. Discussion	66
3.1 Difficultés rencontrées dans la démarche diagnostique de la TIH.....	66
3.2 Difficultés rencontrées lors de la pratique des examens complémentaires biologiques	67
3.3 Mésusages concernant la prescription d'Orgaran®	69
3.4 Le manque d'information concernant la suspicion de TIH.....	69
3.5 Mesures à mettre en œuvre afin d'optimiser la prise en charge des suspicion de TIH	70
CONCLUSION	72
ANNEXES	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	105

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Retentissement de la thrombopénie sur l'hémostase ⁽³⁾	7
Figure 2 - Orientation des examens biologiques devant une thrombopénie ⁽⁴⁾	12
Figure 3 - Diagnostic d'une thrombopénie chez l'adulte ⁽³⁾	12
Figure 4- Médicaments responsables de thrombopénies immunologiques ⁽⁹⁾	17
Figure 5 - Physiopathologie des TIH de type II ⁽¹⁹⁾	22
Figure 6 - Tests fonctionnels et immunologiques d'aide au diagnostic de TIH ⁽¹⁸⁾	26
Figure 7- Prise en charge d'un patient thrombopénique (plaquettes <150000/ μ L et/ou chute relative>40%) au cours d'un traitement par héparine ⁽²⁵⁾	28
Figure 8 - Score des 4T's proposé par T. Warkentin ⁽¹⁹⁾	29
Figure 9 - Scores cliniques de Sheridan et Greinacher ⁽¹⁸⁾	29
Figure 10- Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des TIH, d'après Pouplard 1999 ⁽¹⁵⁾	31
Figure 11 - Principales caractéristiques du danaparoiïde et de la lépirudine ⁽²⁵⁾	39
Figure 12 - Principes généraux de prise en charge de la TIH ⁽¹³⁾	43

INTRODUCTION

La thrombopénie induite à l'héparine (TIH) de type II, pathologie rare mais potentiellement grave, nécessite l'arrêt immédiat de tout traitement par héparine. Un traitement anticoagulant de substitution doit être envisagé. En France, deux types de traitement sont disponibles : le danaparoiïde sodique (Orgaran[®]) et les hirudines.

Devant une majoration de la prescription d'Orgaran[®] depuis le début de son utilisation au CHU de Nantes en 1998, le sous groupe du COMEDIMS (Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles), chargé de mettre en œuvre le programme d'évaluation des pratiques professionnelles du contrat de bon usage des médicaments, s'est interrogé sur les raisons de cette augmentation et sur les pratiques de prise en charge des TIH.

Cette étude rétrospective a pour objectif d'évaluer les prescriptions d'Orgaran[®] au CHU de Nantes, entre le 1er janvier et le 30 juin 2006, afin de cibler les actions à mettre en œuvre pour optimiser la prise en charge des suspicions de TIH et la prescription d'Orgaran[®].

PREMIERE PARTIE
DONNEES GENERALES SUR LES THROMBOPENIES

1. Définition et physiopathologie ^(1,2)

La thrombopénie, très fréquemment constatée en clinique, se définit par une diminution du nombre des plaquettes circulantes en dessous de 150 000/ μ L.

La découverte d'une thrombopénie peut être fortuite, lors d'un examen systématique, ou résulter de la pratique d'un hémogramme devant des signes hémorragiques.

Selon le mécanisme, on peut différencier les thrombopénies centrales et les thrombopénies périphériques.

Les premières sont liées à une insuffisance de la mégacaryocytopoïèse:

- soit par déficit quantitatif (mégacaryocytes absents ou diminués) avec insuffisance médullaire globale ou limitée à la lignée mégacaryocytaire, ou envahissement médullaire (leucémie, lymphome, métastases de cancer solide)
- plus rarement par déficit qualitatif (mégacaryocytes normaux ou augmentés), la thrombopoïèse étant inefficace.

Les thrombopénies périphériques peuvent être liées:

- à une hyperdestruction, le plus souvent immunologique; par fixation d'autoanticorps par leur fragment Fab, dirigés vers un antigène spécifique de la membrane plaquettaire, en particulier la GPIIbIIIa; ou par fixation de complexes immuns par leur fragment Fc. Les plaquettes sont alors phagocytées par les macrophages.
- à une consommation excessive, due à une activation plaquettaire ou à un déclenchement anormal de la coagulation. Elle est alors souvent associée à des anomalies de la coagulation plasmatique,
- à une répartition anormale, avec majoration du pool splénique,
- à une dilution, essentiellement lors des transfusions massives.

La thrombopénie entraîne une altération de l'hémostase primaire avec allongement du temps de saignement et diminution de la résistance capillaire, occasionnant un risque hémorragique et une extravasation sanguine vers le derme à l'origine du purpura (Figure 1).

<i>Retentissement de la thrombopénie sur l'hémostase</i> (très schématique)	
— Plaquettes	> 80 000/ m^3 : TS normal
— Plaquettes	{ < 80 000/ m^3 : TS généralement allongé
	{ > 50 000/ m^3 : allongé
	- possibilité d'hématomes,
	- pas d'hémorragie grave ni isolée.
— Plaquettes < 50 000/ m^3 :	TS toujours allongé (inutile de le vérifier) :
	- possibilité d'hématomes et purpura,
	- hémorragies graves possibles surtout si < 20 000/ mm^3 .

Figure 1 - Retentissement de la thrombopénie sur l'hémostase ⁽³⁾

2. Signes cliniques ^(4,5)

Le syndrome hémorragique secondaire à une thrombopénie associée à des degrés divers:

- un purpura d'apparition spontanée, ne s'effaçant pas à la vitro pression, avec des pétéchies, des ecchymoses, des vibices
- des gingivorragies
- des épistaxis
- des bulles ecchymotiques buccales
- des hémorragies rétinienes
- des ménorragies
- des hémorragies digestives et cérébro-méningées, engageant le pronostic vital.

Ces manifestations hémorragiques peuvent exister dès que la numération plaquettaire est inférieure à 100 000/ μ L si elles sont favorisées par une cause sous-jacente, alors qu'elles sont le seul fait de la thrombopénie pour des plaquettes inférieures à 50 000/ μ L et surtout 20 000/ μ L.

3. Conduite à tenir diagnostique devant une thrombopénie de découverte fortuite ou symptomatique

3.1 Vérifier la thrombopénie ⁽²⁾

En effet, il existe de fausses thrombopénies, soit par erreur de prélèvement : coagulation in vitro, à travers un cathéter partiellement coagulé, par ponction non franche, ou par agitation trop importante du tube; soit par agrégation in vitro: en présence d'EDTA ou en cas de population plaquettaire de taille anormale non lue par certains appareils. Le chiffre plaquettaire doit donc être vérifié sur lame, et éventuellement sur un autre prélèvement.

Les fausses thrombopénies à l'EDTA sont assez fréquentes (0,5% des prélèvements), la numération plaquettaire vérifiée sur un tube citraté ou sur un prélèvement au doigt est alors normale. Cette thrombopénie est une agrégation in vitro, liée le plus souvent à la fixation d'IgG aux plaquettes, en présence d'EDTA et indépendamment de la concentration en calcium, il s'agit parfois d'IgM, agglutinant en présence de calcium. Plus rarement, il s'agit de complexes immuns fixés sur les récepteurs Fc de la membrane plaquettaire. La signification pathologique reste imprécise.

3.2 Evaluer le risque hémorragique ^(2,5)

Le risque de complications hémorragiques dépend:

- du chiffre plaquettaire inférieur à 50 000/ μ L, le risque est important si les plaquettes sont inférieures à 20 000/ μ L
- de l'importance des signes cliniques: le caractère extensif du purpura, la présence de bulles hémorragiques buccales, l'existence d'hémorragies au fond d'œil, la notion de céphalées et de troubles neurologiques faisant évoquer une hémorragie cérébroméningée
- des facteurs aggravants: âge supérieur à 60 ans, hypertension artérielle, troubles de l'hémostase associés, thrombopathies associées, origine centrale de la thrombopénie, hyperthermie, splénomégalie, lésion viscérale susceptible de saigner.

3.3 Rechercher des éléments cliniques d'orientation ^(5,6)

A l'interrogatoire:

- ancienneté de la thrombopénie (hémogramme antérieur)
- prises médicamenteuses
- vaccinations récentes
- antécédents de transfusions sanguines
- alcoolisme chronique
- grossesse en cours
- facteurs de risque pour l'infection par le VIH
- signes orientant vers une connectivite: photosensibilité, syndrome de Raynaud, arthralgies, fausses couches spontanées répétées, alopecie, phlébites récidivantes.

A l'examen physique:

- température, tension artérielle
- état général
- adénopathies
- hépatomégalie, splénomégalie
- angine, éruption cutanée
- diarrhée
- conjonctivite, arthralgies
- syndrome infectieux sévère
- signes neurologiques
- signes d'hépatopathie chronique.

3.4 Compléter le bilan sanguin

L'hémogramme permet de préciser le caractère isolé ou non de la thrombopénie. En cas d'anémie, de leucopénie, de pancytopenie, d'hyperlymphocytose, d'hyperleucocytose, de macrocytose... la démarche diagnostique est celle de l'anomalie associée. L'étude cytologique permet la recherche de schizocytes, de réticulocytes, de cellules anormales, d'hématozoaires. ⁽⁵⁾

La détermination du groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières doivent être réalisées, en particulier en cas de risque hémorragique important. ⁽⁶⁾

L'exploration de l'hémostase (TP, TCA, fibrinémie, et selon résultats, PDF ou D-Dimères, complexes solubles) recherche des signes d'insuffisance hépatocellulaire, des signes de CIVD (coagulation intra vasculaire disséminée). Le temps de saignement (TS) n'a pas d'intérêt pour des plaquettes inférieures à 50 000/ μ L, par contre un TS augmenté avec des plaquettes supérieures à 50 000/ μ L doit faire rechercher une atteinte fonctionnelle plaquettaire associée. ⁽³⁾

Le bilan hépatique peut aider au diagnostic devant des signes cliniques évocateurs de cirrhose ou d'exogénose. ⁽⁴⁾

L'urémie et la créatininémie peuvent révéler une insuffisance rénale aiguë, orientant vers le diagnostic de microangiopathie thrombotique. ⁽²⁾

Selon le contexte et l'orientation diagnostique, les sérologies VIH, EBV, CMV, hépatites B et C, rubéole peuvent être effectuées, ainsi que la recherche d'anticorps (antiphospholipides, anti-noyaux, anti-DNA natif, anti-microsomes, anti-thyroperoxydase), le complément (C3, C4, CH50), et le test de Coombs plaquettaire. ^(5,6)

3.5 Préciser le mécanisme de la thrombopénie ⁽²⁾

L'étude du myélogramme, réalisé par ponction sternale, permet d'affirmer l'origine centrale ou périphérique de la thrombopénie et constitue donc un élément essentiel de la démarche diagnostique.

Le myélogramme doit être réalisé en urgence dans les cas suivants:

- numération plaquettaire inférieure à 50 000/ μ L
- syndrome hémorragique cutanéomuqueux important
- suspicion de leucémie aiguë avec signes de gravité (CIVD, signes neurologiques)
- et systématiquement avant traitement (corticothérapie, immunoglobuline intraveineuse polyvalente...)

Selon les résultats, on distingue:

- la thrombopénie centrale, avec diminution voire disparition des mégacaryocytes, éventuellement associée à des anomalies morphologiques témoignant d'un trouble de maturation des mégacaryocytes, présence possible de cellules anormales, possibilité de myélofibrose
- la thrombopénie périphérique, avec moelle de richesse normale, mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté, absence de cellules anormales.

La biopsie médullaire est réalisée uniquement lorsque le myélogramme ne permet pas de conclure, ou pour obtenir une étude qualitative de l'hématopoïèse plus précise. Ce geste peut être compliqué par la survenue d'un hématome et nécessite donc des précautions (transfusion de plaquettes, corticothérapie préalable). ⁽⁶⁾

3.6 Estimer la durée de vie plaquettaire ^(1,2,6)

Elle peut être utile dans les diagnostics difficiles, lorsque plusieurs mécanismes sont intriqués, et pour guider les indications thérapeutiques. Les plaquettes sont marquées avec un isotope (chrome 51 ou indium 111), la durée de vie isotopique des plaquettes est déduite de la mesure de la décroissance de la radioactivité.

En cas de thrombopénie centrale, la durée de vie des plaquettes est normale (environ 6 à 8 jours), elle est très raccourcie en cas de thrombopénie périphérique. Cet examen permet également de déterminer le lieu de destruction des plaquettes.

3.7 Mettre en évidence un mécanisme immunologique ^(1,2)

Les immunoglobulines à la surface des plaquettes peuvent être mise en évidence par plusieurs techniques, par exemple le radio-marquage, l'immunofluorescence, et plus récemment les méthodes immuno-enzymatiques. La recherche d'allo-anticorps recourt à d'autres méthodes: libération de sérotonine marquée, libération du facteur 4 plaquettaire, disponibilité du facteur 3 plaquettaire. Ces recherches sont facilitées par l'utilisation de la cytofluorométrie.

3.8 Arbres diagnostiques

La figure 2 représente la chronologie des examens biologiques de première intention utiles au diagnostic étiologique d'une thrombopénie, en fonction des résultats de l'hémostase.

La figure 3 donne une orientation des examens biologiques à réaliser selon les anomalies de l'hémogramme et du myélogramme.

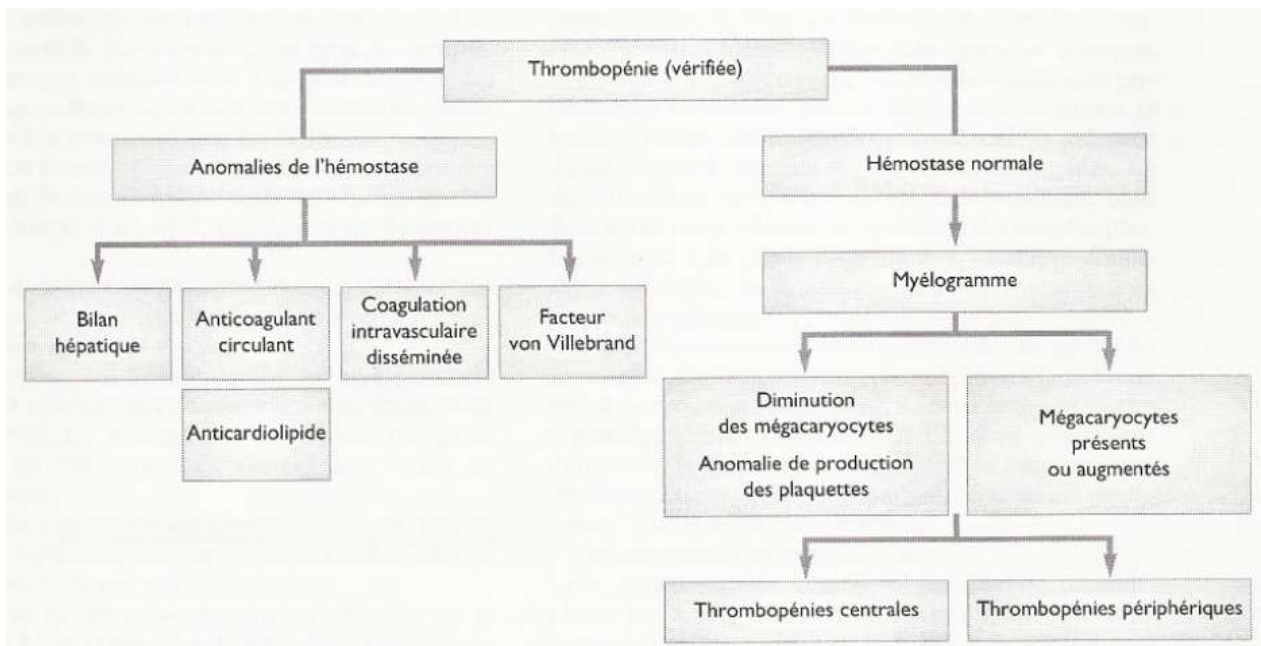


Figure 2 - Orientation des examens biologiques devant une thrombopénie ⁽⁴⁾

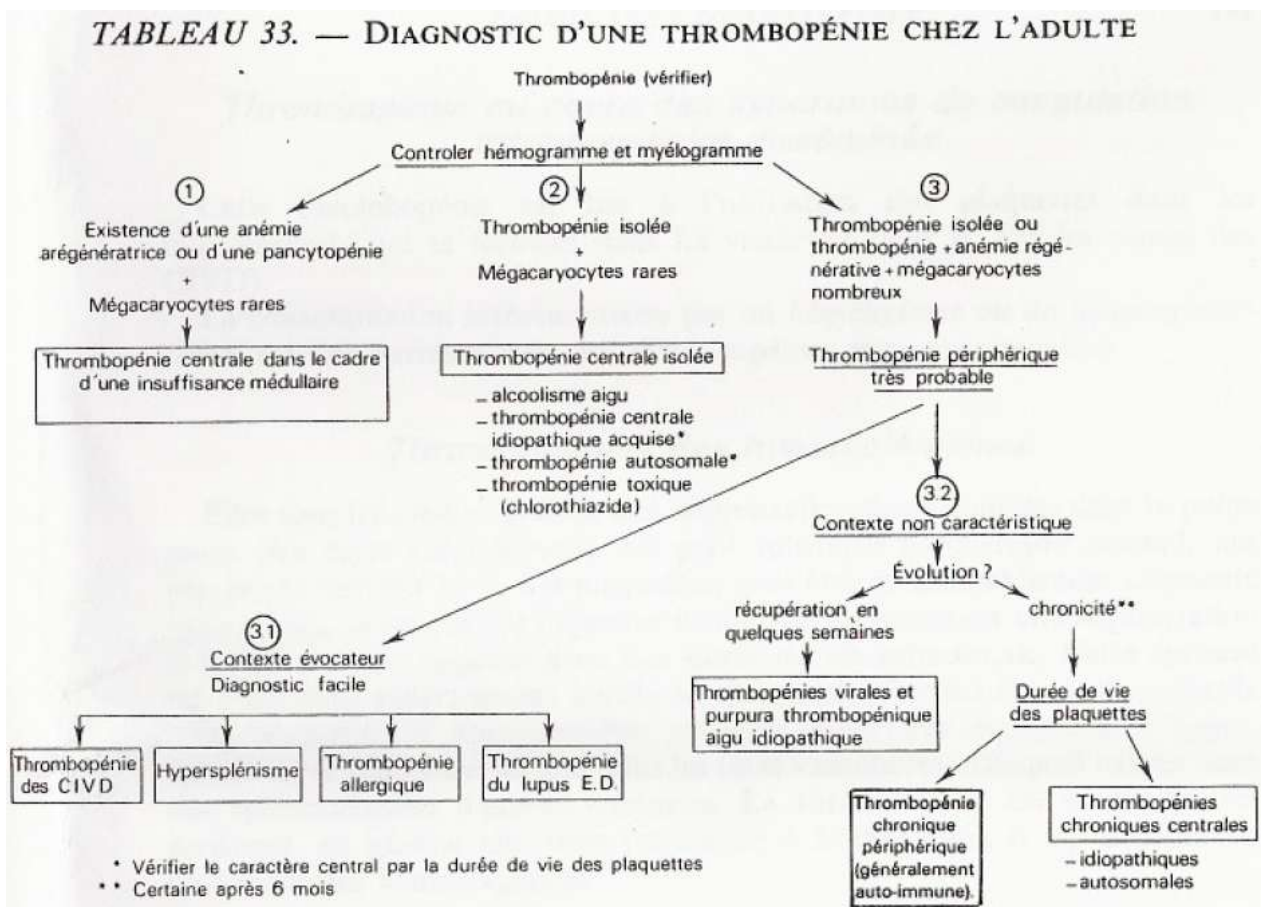


Figure 3 - Diagnostic d'une thrombopénie chez l'adulte ⁽³⁾

4. Etiologies des thrombopénies ⁽⁷⁾

4.1 Les thrombopénies centrales *

4.1.1 Thrombopénies constitutionnelles

- Sans thrombopathie marquée:
 - la thrombopénie de May-Hegglin
 - le syndrome de Fechtner
 - le syndrome de Sébastian
 - le syndrome d'Epstein
 - la thrombopénie avec aplasie radiale
 - des thrombopénies liées à des mutations du récepteur c-Mpl de la thrombopoïétine
 - d'autres thrombopénies familiales diverses.

- Avec thrombopathie marquée:
 - le syndrome de Bernard-Soulier*
 - la maladie de von Willebrand de type plaquettaire*
 - le syndrome de Montréal*
 - le syndrome des plaquettes grises*
 - les autres thrombopathies par atteintes des granules alpha (la thrombopénie Paris-Trousseau, le syndrome de Quebec)
 - le syndrome de Wiskott-Aldrich
 - la thrombopénie liée à l'X.

Ces thrombopénies constitutionnelles sont extrêmes rares voire exceptionnelles. Leur diagnostic permet d'effectuer une enquête familiale élargie, avec dans certains cas un diagnostic anténatal, et de faciliter le diagnostic différentiel avec d'autres thrombopénies plus fréquentes, comme le purpura thrombotique auto-immun.

Sur le plan thérapeutique, leur diagnostic précoce permet d'adopter des règles visant à diminuer l'allo-immunisation plaquettaire.

4.1.2 Thrombopénies acquises

- Insuffisances médullaires ou aplasies
 - idiopathiques
 - virales (VIH, hépatites...) ou bactériennes sévères
 - toxiques (dérivés du benzène)
 - radiques
 - médicamenteuses: chloramphénicol, chimiothérapies anticancéreuses (nitro-urées notamment) ⁽¹⁾

* thrombopénies ayant en outre un mécanisme périphérique

- Envahissement médullaire
 - hémopathies malignes (leucémie aiguë, leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, lymphome) ⁽¹⁾
 - métastases de tumeurs solides.
- Myélofibrose
 - idiopathique dans la myélofibrose maligne ou dans les syndromes myéloprolifératifs chroniques
 - leucémie à tricholeucocytes, mastocytose systémique
 - métastases de tumeurs solides.
- Thrombopoïèse inefficace
 - carence en vitamine B12 et acide folique, profonde et prolongée (rare)
 - myélodysplasie.

4.2 Les thrombopénies périphériques

4.2.1 Thrombopénies constitutionnelles

Un mécanisme périphérique par hyperdestruction peut accompagner certaines thrombopénies centrale avec thrombopathie (marquée d'une * au chapitre 4.1.1).

4.2.2 Thrombopathies acquises

- Consommation excessive des plaquettes
 - toute splénomégalie
 - CIVD quelle qu'en soit l'étiologie (infectieuse, toxique, immunologique, hématologique), coagulation intra-vasculaire localisée (prothèse cardiaque, angiomes: syndrome de Kasabach-Merritt)
 - infections virales ou bactériennes sévères, avec ou sans CIVD
 - micro-angiopathie thrombotique ou purpura thrombopénique thrombotique (PTT) ou syndrome de Moschowitz: ⁽⁸⁾

Il se caractérise par l'existence de thrombi plaquettaires dans la microcirculation, plusieurs mécanismes peuvent être associés: anomalie du système du complément, hyperagrégabilité plaquettaire, défaut du catabolisme du facteur von Willebrand de haut poids moléculaire, lésion endothéliale vasculaire.

De nombreuses étiologies peuvent être retrouvées: infectieuse, grossesse et post partum, toxique, cancer, allogreffe, maladies auto-immunes, formes idiopathiques (liées à une réduction de l'activité de l'ADAMTS 13), formes familiales (réduction de l'activité de l'ADAMTS 13, déficit en facteur plasmatique H).

Cliniquement, il associe fièvre, signes neurologiques centraux fluctuants et syndrome hémorragique habituellement modéré. Biologiquement, la thrombopénie est associée à une insuffisance rénale aiguë et une anémie hémolytique (réticulocytes, LDH et bilirubine libre élevés, haptoglobine effondrée, présence de schizocytes).

Il est important de reconnaître rapidement un PTT afin de mettre en route les moyens thérapeutiques. En effet, non traité, le PTT entraîne un taux élevé de décès (90%). Le traitement actuel associe échanges plasmatiques avec substitution par du plasma, jusqu'à normalisation des plaquettes pendant 48 heures, et corticothérapie afin de diminuer le risque de récurrence ou de rechute. Dans certains cas, le traitement immunosuppresseur doit être renforcé, avec utilisation du rituximab, du cyclophosphamide, de la vincristine ou de la ciclosporine.

Chez un patient en rémission, il est important de demander un bilan biologique devant tout symptôme évoquant une rechute.

- syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou syndrome de Gasser
 - Hellp syndrome (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count).
- Destruction immunologique
 - auto-anticorps: purpura thrombotique auto-immun (PTAI), purpura thrombocytaire chronique de l'adulte (PTIC), purpura thrombocytopénique idiopathique au cours de la grossesse, lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides, syndromes lymphoprolifératifs, déficits immunitaires ⁽²⁾
 - allo-anticorps: thrombopénie foeto-maternelle, purpura post-transfusionnel
 - immuno-allergiques: de nombreux médicaments peuvent être responsables de thrombopénies immunologiques (figure 4), les plus fréquents étant : céphalosporines, chlorothiazide, cimétidine, digitoxine, dépakine, dipyridamole, dyphényl-hydantoïne, héparines, quinidine, quinine, sels d'or, sulfamides, ticlopidine, triméthoprime-sulfaméthoxazole ⁽¹⁰⁾. La responsabilité d'un médicament est affirmée dans 10% des thrombopénies immunologiques. Leur début est brutal, avec généralement un syndrome hémorragique important. Dans 50% des cas, l'accident survient chez un sujet de plus de 60 ans et cinq fois plus souvent chez la femme. La thrombopénie se corrige en moins de 15 jours après l'arrêt du médicament. ⁽¹⁰⁾
 - Par destruction ou perte non immunologique
 - hémorragies ou hémolyses intenses avec transfusions massives de culots globulaires sans transfusion de plaquettes
 - exsanguino-transfusion.

4.3 Les thrombopénies multifactorielles

- Thrombopénies virales

Lors d'infection à virus à tropisme médullaire, plusieurs mécanismes s'associent: consommation excessive au niveau des foyers infectieux, mécanisme auto-immun, dysmégacaryocytopoïèse. C'est le cas des virus des hépatites, de l'herpès virus, du VIH...

- Cirrhose

La thrombopénie est modérée (50 000 à 100 000/ μ L), et liée à l'hypersplénisme et à une dysmégacaryocytopoïèse.

- Syndrome d'activation macrophagique

Ce syndrome peut survenir après certaines infections virales (CMV, herpès, EBV...), il comporte un syndrome fébrile et une hépatosplénomégalie, avec pancytopénie marquée surtout au niveau plaquettaire. La thrombopénie est liée à la splénomégalie et à une CIVD.

- Après greffe de moelle osseuse

La thrombopénie peut être rattachée à un processus auto-immun, à une dysmégacaryocytopoïèse, à une anomalie du tissu de soutien, à une micro-angiopathie, à une infection virale chronique (CMV), voire à certains médicaments.

Table 62.5: Drugs associated with immune thrombocytopenia*

Acetaminophen (358-360)
Acetazolamide (158,361-363)
Allopurinol (365)
Alprenolol (366)
Amiodarone (367)
Ampicillin (158,362)
Amrinone (368)
Antazoline (371-373)
Aspirin (158,374,375)
Carbamazepine (376-378)
Cephalexin (158,362)
Cephalothin (79-381)
Chlorothiazide (158,352,382-384)
Chlorpheniramine (385)
Chlorthalidone (58,386)
Cimetidine (362,387-393)
Diazepam (394,395)
Desipramine (396)
Digitoxin (397-399)
Digoxin (362,400)
Diltiazem (401,402)
Diphenylhydantoin (158,394,403,404)
Furosemide (88,405)
Gentamycin (406)
Gold salts (362,408,413)
Heparin (414)
Heroin (415,416)
Imipramine (158)
Iopanoic acid (417-419)
Lidocaine (420)
Meprobamate (158)
Methicillin (421)
Methyldopa (158,422-426)
Minoxidil (427)
Morphine (428)
Novobiocin (429)
Para-aminosalicylic acid (430-433)
Penicillin (362,434,435)
Phenylbutazone (36,437)
Procainamide (58,438-440)
Quinidine (158,352,362,441-445)
Quinine (158,362,446-448)
Ranitidine (449-453)
Rifampin (454-457)
Spironolactone (158)
Sulfisoxazole (362,394,458)
Trimethoprim-Sulfamethoxazole (362,459-463)
Valproic acid (464-467)
Vancomycin (468-470)

*There is in vivo and/or in vitro evidence to suggest that each of these drugs is associated with immune thrombocytopenia.

Figure 4- Médicaments responsables de thrombopénies immunologiques ⁽⁹⁾

DEUXIEME PARTIE
LES THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE

1. Définitions des thrombopénies induites par l'héparine

L'héparine est employée comme anticoagulant depuis plus de cinquante ans, mais les thrombopénies et thromboses induites par l'héparine (TIH) n'ont été réellement individualisées qu'au début des années 1970, bien que des observations de thromboses artérielles sous héparine aient été rapportées dès 1958 ⁽¹¹⁾. Il existe deux types de thrombopénies induites par l'héparine, avec des caractéristiques et des mécanismes bien distincts.

1.1 La TIH de type I

D'origine non immune, c'est une thrombopénie légère ($>100\ 000$ plaq/ μL), bénigne, s'observant chez 10% des malades héparinés. Elle est asymptomatique, n'entraîne ni thrombose ni hémorragie, apparaît précocement, avant le cinquième jour de traitement par héparine, et se corrige spontanément malgré la poursuite de l'héparine ⁽¹²⁾.

Sa physiopathologie n'est pas complètement élucidée, la TIH I résulte probablement d'une interaction directe de l'héparine avec les protéines de surface plaquettaires. L'héparine potentialise l'agrégation induite par l'ADP, cet effet proagrégant est plus important avec les fractions de haut poids moléculaires et d'origine bovine, et pourrait être lié à une augmentation de la fixation plaquettaire ADP-dépendante du fibrinogène ⁽¹¹⁾.

1.2 La TIH de type II

Elle s'oppose à la première sur de nombreux points : son mécanisme est indiscutablement immunologique, la thrombopénie est plus sévère, le taux de plaquettes est souvent inférieur à $100\ 000/\mu\text{L}$; plus grave, elle entraîne des manifestations thrombotiques et hémorragiques ; plus tardive, elle apparaît le plus souvent entre le cinquième et le vingtième jour de traitement par héparine. Contrairement à la TIH I, sa survenue impose l'arrêt de l'héparine. Elle est heureusement plus rare que la première, mais le diagnostic différentiel avec la TIH I est parfois difficile dans un premier temps. Son importance est liée à sa gravité potentielle ^(12, 13).

2. Epidémiologie de la TIH de type II

L'incidence des TIH II peut être évaluée à 3% ⁽¹⁴⁾, mais ce chiffre reste approximatif en raison de l'influence de nombreux paramètres :

- le type d'héparine administrée

La TIH II est plus fréquente avec l'utilisation des héparines non fractionnées (HNF), qu'avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Une étude randomisée en double aveugle comparant HNF versus HBPM en prophylaxie d'une chirurgie de hanche retrouve l'existence d'une TIH II chez 2,7% des patients sous HNF, alors qu'aucun des 333 patients sous HBPM n'a vu son taux de plaquettes chuter ⁽¹⁵⁾.

Une étude prospective réalisée chez des patients traités par HBPM, pour des raisons médicales, à dose curative et préventive, met en évidence l'apparition d'une TIH II chez 14 des 1754 patients, soit 0,80% ⁽¹⁶⁾.

Deux études réalisées en chirurgie orthopédique (Lee, 2001 et Warkentin, 1995) ont retrouvé une TIH chez 0,9% des patients traités par une HBPM ⁽¹⁷⁾.

- l'origine des HNF

Dans une étude menée par Warkentin en 1990 ⁽¹⁸⁾ le taux de TIH était de 5% chez les patients traités par HNF d'origine bovine à doses curatives, contre 1% chez les patients traités par HNF d'origine porcine. Actuellement en France, l'héparine bovine n'est plus commercialisée, seule l'héparine porcine est commercialisée, par un laboratoire pour la forme calcique, et par trois laboratoires pour la forme sodique.

- la dose d'héparine et la voie d'administration

Le risque de TIH II est plus faible lorsque l'héparine est utilisée en préventif qu'en curatif, l'étude de Warkentin en 1990 retrouve moins de 1% de TIH chez les patients recevant des doses prophylactiques d'héparine porcine, alors que le taux est de 1% et 5% pour des doses curatives d'héparine porcine et bovine ⁽¹⁸⁾.

La TIH II survient préférentiellement lors des traitements intraveineux. Une étude prospective a montré une incidence de TIH II variant de 1 à 30% chez les patients traités par fortes doses d'héparine intraveineuse, contre moins de 2% chez ceux recevant de faibles doses, par voie sous cutanée ⁽¹⁸⁾.

- le terrain et l'indication

La fréquence des TIH chez les patients traités par HNF est plus élevée en milieu chirurgical, 3% en moyenne, qu'en milieu médical, environ 1%. Elle est plus élevée en chirurgie orthopédique et cardiaque, pouvant atteindre une valeur de 5% ⁽¹³⁾.

La TIH II est donc une complication rare du traitement par héparine, mais sa connaissance est importante en raison de sa potentielle gravité.

3. Mécanismes physiopathologiques de la TIH de type II ^(11,17,19)

La TIH II est un modèle original de thrombopénie médicamenteuse dans la mesure où elle s'associe exceptionnellement à des hémorragies, mais au contraire à des manifestations thrombotiques.

Il s'agit d'une thrombopénie périphérique (nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes, durée de vie des plaquettes raccourcies), de mécanisme immunologique.

La TIH II est due au développement d'anticorps antiplaquettaires héparine-dépendants, le plus souvent d'isotype IgG. Ces anticorps entraînent une activation plaquettaire sans lyse cellulaire avec génération de thromboxane A2 et libération du contenu des granules denses et alpha.

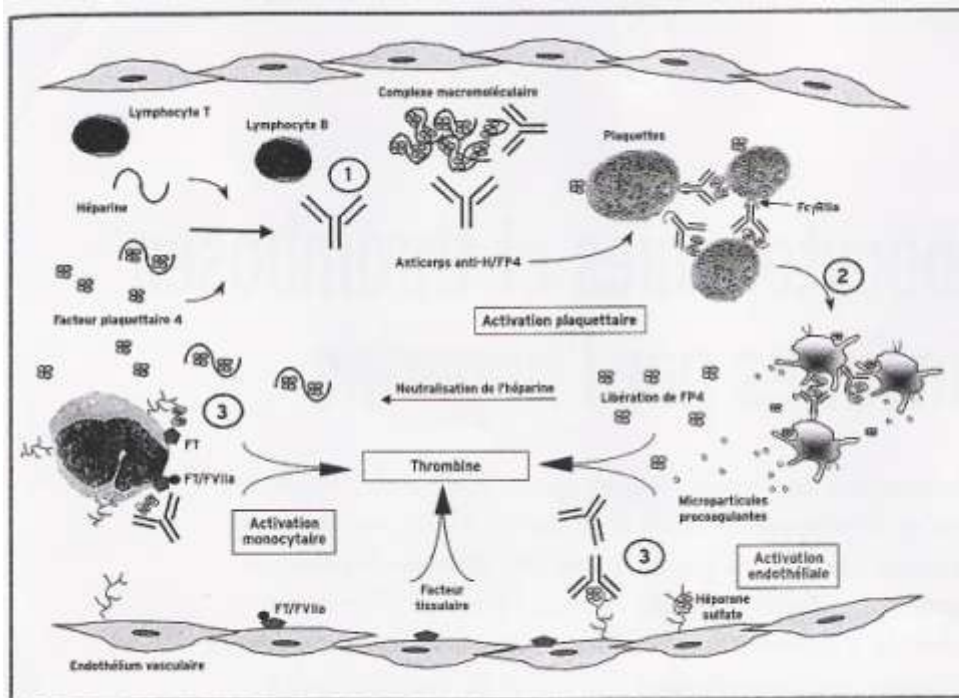
Les épitopes reconnus par les IgG sont exprimés par des complexes macromoléculaires associant l'héparine au facteur plaquettaire 4 (FP4) libéré par les granules alpha. L'héparine a une charge électrique négative en raison de la présence de groupement sulfate, expliquant son affinité élevée pour le FP4, riche en acides aminés basiques de charge positive. Ces complexes ne se forment néanmoins qu'en présence de concentrations optimales d'héparine et de FP4 (ainsi, lorsque les concentrations d'héparine sont trop élevées, les complexes sont dissociés ; ces thrombopénies sont donc plus fréquentes chez les malades pour qui une activation plaquettaire induit la libération de FP4, comme après une circulation extracorporelle).

Dans de rares cas, les anticorps sont d'isotypes IgM ou IgA, il arrive aussi que les anticorps soient dirigés contre l'interleukine 8 (IL8), ou le neutrophil activating factor-2 (NAP-2), ces différences expliquent que le diagnostic biologique soit parfois difficile.

Le fragment (Fab')₂ de l'IgG se lie au complexe macromoléculaire héparine-FP4, permettant au fragment Fc de se fixer à son récepteur (FcγRIIa) d'une plaquette. Cette interaction conduit à une activation plaquettaire et contribue à une élimination plus rapide des plaquettes par le système des phagocytes mononucléés.

Les complications thrombotiques veineuses et artérielles résultent probablement de l'activation plaquettaire, mais aussi d'une inefficacité relative du traitement anticoagulant secondaire à l'activité antihéparine du FP4 et à la génération massive de thrombine. Les plaquettes n'étant pas lysées mais puissamment stimulées, elles libèrent de nombreuses particules riches en phospholipides membranaires qui contribuent à activer la coagulation.

Par ailleurs, les anticorps héparine-dépendants pourraient aussi se fixer à l'endothélium ou activer les monocytes et induire ainsi la synthèse de facteur tissulaire, initiateur physiologique principal de la coagulation plasmatique, ce processus contribuant à la survenue de thromboses.



Physiopathologie des thrombocytopénies induites par l'héparine.

1. Les anticorps héparine-dépendants d'isotype immunoglobuline G (IgG) reconnaissent des épitopes exprimés par le facteur plaquettaire 4 (FP4) modifié par l'héparine.
 2. Lors de leur fixation aux plaquettes, le fragment Fc des IgG se fixe à FcγRIIIa et cette interaction induit l'activation plaquettaire.
 3. Les IgG peuvent aussi se fixer aux cellules endothéliales et aux monocytes, ces interactions pouvant induire une synthèse de facteur tissulaire et favoriser les thromboses.

Figure 5 - Physiopathologie des TIH de type II ⁽¹⁹⁾

4. Manifestations biocliniques de la TIH de type II

4.1 Signes biologiques

La TIH de type II se définit soit par une chute du taux de plaquettes en dessous de 100 000/ μ L, soit par une diminution de plus de 30 à 40% du taux de plaquettes initial, même si le chiffre plaquettaire reste normal ⁽²⁰⁾.

Cette chute des plaquettes survient en règle générale entre le cinquième et le vingtième jour du traitement par héparine et se corrige habituellement en 3 à 5 jours après l'arrêt de l'héparine.

Ce délai peut être raccourci chez des patients ayant été exposés à l'héparine dans les 3 mois précédents. Ainsi, une étude réalisée chez 243 patients sous héparine montre que dans 70% des cas, la thrombopénie survient après le quatrième jour, chez les 30% restants, les plaquettes chutent plus rapidement, avec une moyenne de 10,5 heures, tous ces patients avaient été exposés à un glycosaminoglycane (HNF ou HBPM) dans les 100 derniers jours ⁽²¹⁾.

Dans de rares cas, la thrombopénie peut aussi apparaître après un temps plus long, pouvant excéder trois semaines après l'arrêt de l'héparine, notamment avec les HBPM ⁽¹³⁾.

Après circulation extracorporelle (CEC), la chronologie est modifiée et le diagnostic est plus difficile à évoquer car le nombre de plaquettes diminue fréquemment après une chirurgie cardiaque, néanmoins, au cinquième jour postopératoire, les patients ont en général une numération plaquettaire normale, une rechute de celle-ci doit donc inciter à rechercher une TIH ⁽¹⁹⁾.

Dans 25% des cas, des anomalies de la coagulation sont présentes ⁽¹¹⁾, pouvant varier d'une simple élévation des produits de dégradation de la fibrine à un tableau complet de coagulation intra vasculaire disséminée dans 10 à 15% des cas de TIH II ⁽¹⁹⁾, ces signes biologiques n'éliminent pas le diagnostic et aggravent la thrombopénie.

D'autres anomalies biologiques, anémie hémolytique avec schizocytose ou éosinophilie, ont plus rarement été signalées ⁽¹¹⁾.

Une résistance à l'héparine, caractérisée par un raccourcissement inexplicable du TCA ou une diminution de l'héparinémie discordante avec les doses administrées, est un prodrome parfois observé 12 à 24 heures avant l'apparition de la thrombopénie ⁽¹²⁾.

4.2 Signes cliniques

Les manifestations cliniques sont dominées par les thromboses, contrairement aux autres thrombopénies médicamenteuses.

Les thromboses artérielles sont les plus typiques, quoique moins fréquentes que les thromboses veineuses. Elles concernent plus souvent l'aorte abdominale et ses branches, mais aussi les artères cérébrales, coronaires, mésentériques, rénales et les troncs artériels des membres supérieurs. Ces thromboses peuvent être multiples, extensives et emboligènes. Elles s'accompagnent parfois de prodromes douloureux des membres inférieurs et de l'abdomen.

Les thrombi extraits chirurgicalement sont blanchâtres, d'où l'appellation de « syndrome du caillot blanc » par Towne et al. ⁽¹¹⁾. Les thromboses artérielles sont à l'origine de la mortalité élevée des TIH, mais aussi d'une morbidité sévère, secondaire aux accidents vasculaires cérébraux, aux infarctus du myocarde et aux ischémies de membres inférieurs. Lors d'une étude sur 32 patients atteints de TIH avec complications thrombotiques, 5 décès ont été constatés, et 3 patients ont été amputés ⁽²²⁾.

Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires sont plus fréquentes, touchant 30 à 50% des patients ayant une TIH ⁽²²⁾. Elles ont longtemps été sous estimées car elles sont l'une des indications les plus fréquentes d'un traitement par l'héparine. Elles correspondent souvent à une extension ou à une récurrence de la thrombose initialement traitée. Une étude menée par Levine and co ⁽²³⁾ afin d'étudier la fréquence des manifestations thromboemboliques veineuses sous traitement héparinique associées à une TIH, a montré que chez 6219 patients traités par héparine (3792 par HNF, 2427 par HBPM), 386 patients ont présenté une manifestation thromboembolique veineuse, dont 14 cas en association avec une TIH en milieu chirurgical (9,1%), 6 cas en milieu médical (3,1%), 12 cas en pédiatrie. L'association de thrombose veineuse et de TIH est plus importante chez les patients traités par HNF (12,8%), avec une fréquence comparable pour les voies sous cutanée et intra veineuse ; contre 0,7% chez les patients traités par HBPM.

Les manifestations hémorragiques sont plus rares (moins de 20% des cas) et souvent bénignes (purpura, hémorragies cutanéomuqueuses) ⁽¹¹⁾.

D'autres manifestations sont atypiques : plaque érythémateuse au point d'injection, nécrose cutanée, et plus rarement : amnésie transitoire, insuffisance surrénale aiguë, frissons et dyspnée après injection intraveineuse d'héparine ⁽¹⁹⁾.

5. Les différents tests de laboratoire aidant au diagnostic de TIH de type II

La clinique est souvent insuffisante pour affirmer le diagnostic de TIH de type II, deux types de tests permettent de mettre en évidence les anticorps associés aux TIH.

5.1 Les tests d'activation plaquettaire ou tests fonctionnels ^(13,17,18,24)

Ils démontrent la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps IgG héparine-dépendants activant les plaquettes in vitro et donc provoquant l'agrégation. Les différentes méthodes de tests fonctionnels sont représentées dans la figure 6.

5.1.1 Le test d'agrégation plaquettaire

Dans la plupart des laboratoires spécialisés, ces tests reposent sur la méthode dite d'agrégation plaquettaire (AP), avec des plaquettes de volontaires sains en suspension dans le plasma du patient, en présence d'héparine. Ces tests sont de réalisation longue et délicate, la spécificité peut atteindre 80% si le test est réalisé avec au moins deux concentrations d'héparine ; l'une proche de celles obtenues en thérapeutique (entre 0,1 et 0,5U/ml), qui permet d'observer, en cas de TIH et en présence d'anticorps, une agrégation plaquettaire; l'autre concentration, beaucoup plus élevée (entre 10 et 100 U/ml), inhibe l'activation plaquettaire. La sensibilité du test est améliorée par l'utilisation de plaquettes de plusieurs sujets témoins, pouvant atteindre 91%.

5.1.2 Le test à la sérotonine radiomarquée

Cette méthode n'est réalisée que dans certains laboratoires car elle nécessite l'utilisation de réactifs radio marqués. Les plaquettes de volontaires sains sont lavées et marquées par de la sérotonine, mises en suspension dans le sérum du patient, en présence d'héparine (concentration entre 0,1 et 1,0 U/ml). En cas de TIH et en présence d'anticorps héparine-dépendants, les plaquettes sont activées et libèrent la sérotonine radio marquée contenue dans leurs granules, la concentration de sérotonine marquée est mesurée dans le surnageant. Comme pour le test d'AP, la libération est inhibée en présence de concentration d'héparine plus élevée. La sensibilité de ce test est supérieure à celle de l'AP mais n'atteint pas 100%, de plus, le SRA a une meilleure spécificité, voisine de 100%.

	Principle	Advantages and disadvantages
Functional assays		
Platelet aggregation test (PAT)	test plasma + donor PRP + heparin (low and high conc.): platelet aggregation	Advantages: easy to perform, specificity Disadvantages: variability due to the selection of platelet donors and controls
¹⁴ C-serotonin release assay (SRA)	test plasma + washed platelets + heparin (low and high conc.): ¹⁴ C-serotonin release from platelets	Advantages: sensitivity Disadvantages: use of radionuclide, selection of donors
Heparin-induced platelet activation (HiPA)	test plasma + washed platelets + heparin (low and high conc.): visual platelet agglutination under magnetic stirring	Advantages: sensitivity, easy to perform, assay of multiple samples Disadvantages: variability due to the selection of platelet donors of PRP and controls
Flow cytometric assay (FCA)	test plasma + donor PRP + heparin (low and high conc.): assay of fluorescent binding of annexin-V by flow cytometry	Advantages: easy to perform, fast Disadvantages: Selection of appropriate donors and controls, need of a flow cytometer
Immunoassays		
PF4/heparin ELISA	test plasma + PF4/heparin coated microtiter wells: assay of IgG/IgM against PF4/heparin complex by ELISA	Advantages: sensitivity, easy and fast to perform, platelet donor not required, assay of multiple samples Disadvantages: detects only antibodies against PF4/heparin

Figure 6 - Tests fonctionnels et immunologiques d'aide au diagnostic de TIH ⁽¹⁸⁾

5.2 Les tests immunoenzymatiques ou méthode Elisa ^(11,17,24)

Plus récente, cette méthode permet de quantifier la liaison d'anticorps héparine-dépendants d'isotype IgG, IgM ou IgA, sur du FP4 fixé en présence de l'héparine incriminée, dans les puits d'une microplaque. Le résultat est exprimé en densité optique, une densité inférieure à 0,4 est normale, une densité supérieure à 1 est en faveur d'une TIH, entre les deux valeurs, le diagnostic est douteux.

La sensibilité est supérieure à 97%, la spécificité varie entre 74 et 86%, la valeur prédictive positive peut être faible (10 à 93%), mais la valeur prédictive négative est élevée, supérieure à 95%. La spécificité est moins bonne chez les patients ayant eu une circulation extra corporelle (CEC), car dans ce contexte, des anticorps peuvent apparaître sans pour autant être responsable de la thrombopénie observée. Dans de rares cas, le test Elisa est négatif car la cible antigénique des anticorps n'est pas le FP4, mais l'IL8 ou plus rarement le NAP2.

6. Démarche diagnostique devant une TIH de type II ^(13,25)

Il est important de ne pas méconnaître le diagnostic de TIH et à l'inverse de ne pas conclure abusivement à ce diagnostic. Le diagnostic de TIH est souvent difficile à poser car les patients traités par héparine ont d'autres pathologies et reçoivent des traitements médicamenteux, qui sont d'autres causes potentielles de thrombopénie. La démarche diagnostique doit donc être rigoureuse, la conclusion ne peut être établie que plusieurs jours après la suspicion. Cette démarche est synthétisée dans la figure 7.

6.1 Vérifier la thrombopénie

Comme pour toute thrombopénie, il convient de vérifier la réalité de la thrombopénie, par contrôle sur lame et sur un autre prélèvement, sans EDTA.

6.2 Estimer la probabilité du diagnostic de TIH

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

- Chronologiques

Reconstitution de l'évolution de la numération plaquettaire par rapport à l'administration ou la réadministration de l'héparine. Pour être en faveur d'une TIH, le délai entre la thrombopénie et le début du traitement par héparine doit être de cinq à vingt jours, sauf en cas de traitement par héparine dans les trois mois précédents, le délai peut alors être inférieur à cinq jours.

La normalisation de la numération plaquettaire à l'arrêt de l'héparine est un élément capital du diagnostic, malgré son caractère rétrospectif. La réascension des plaquettes en cas de TIH débute dès la 48^e heure et le temps moyen de correction au dessus de 150 000/ μ L est de 4 à 7 jours, il peut être plus long, jusqu'à 2 semaines, chez les patients avec une thrombopénie profonde et/ou en présence d'une CIVD.

- Séméiologiques

L'existence d'une thrombose artérielle ou veineuse récente ou de l'extension d'une thrombose préexistante, l'existence d'une réaction cutanée ou systémique lors de l'injection d'héparine et l'absence de contexte clinique pouvant expliquer la chute des plaquettes sont des arguments en faveur du diagnostic de TIH.

- Biologiques

Le caractère isolé de la thrombopénie sur la numération (sans anémie ou leucopénie associée), le caractère modéré de la thrombopénie ($>20\ 000/\mu$ L) sauf en cas de CIVD associée, l'absence de signes biologiques en faveur d'une autre cause de thrombopénie sont d'autres arguments en faveur d'une TIH.

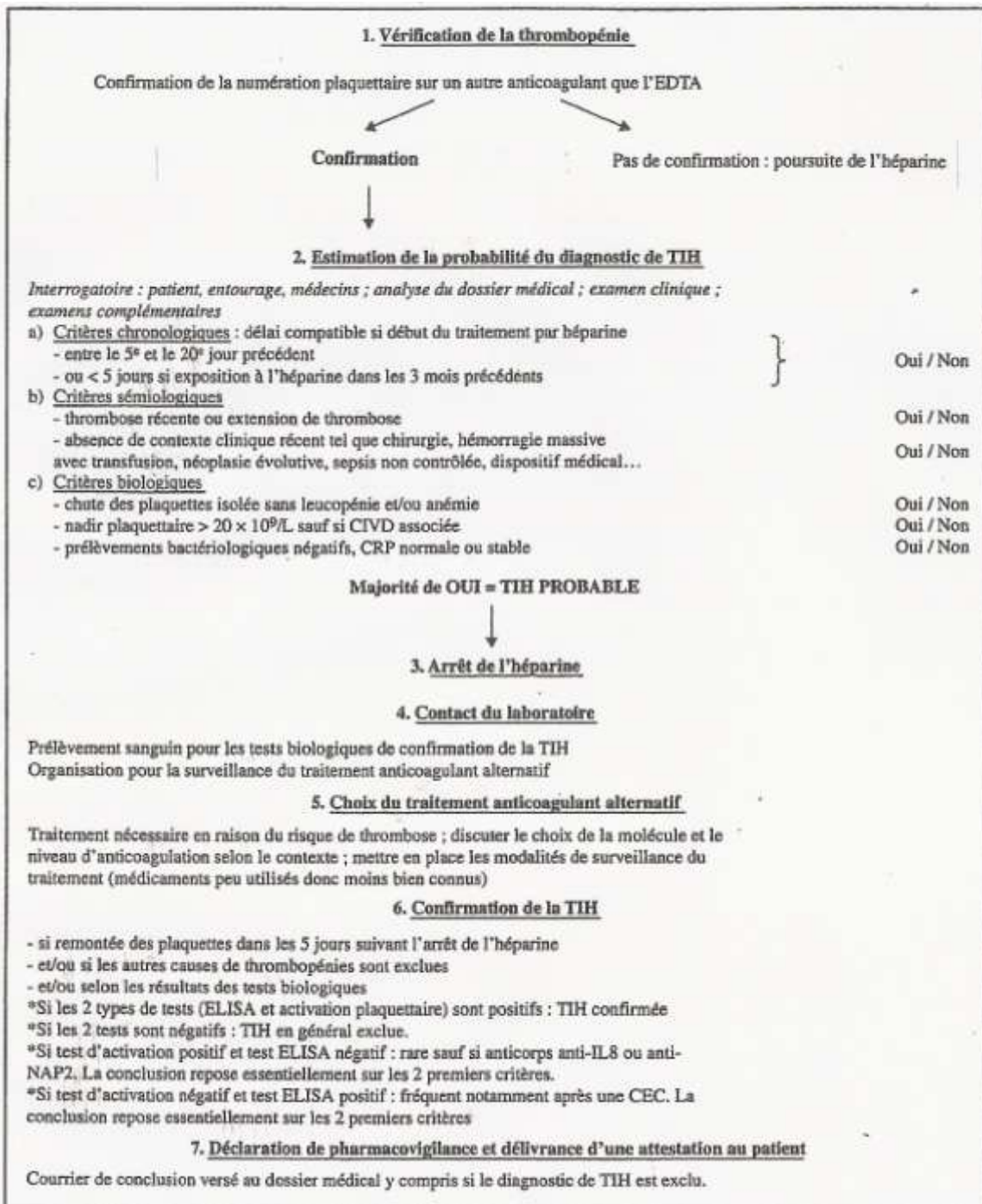


Figure 7- Prise en charge d'un patient thrombopénique (plaquettes <150000/ μ L et/ou chute relative >40%) au cours d'un traitement par héparine ⁽²⁵⁾

Il existe plusieurs scores cliniques aidant au diagnostic de TIH, et orientant la prescription d'examen complémentaires. Celui utilisé en France est le score des 4T's (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis and other cause of thrombocytopenia). D'autres scores plus détaillés sont disponibles, comme ceux de Sheridan et Greinacher (figures 8 et 9).

	2	1	0
Thrombocytopénie	Diminution supérieure à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 20 et 100 G/L	Diminution de 30 à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19 G/L	Diminution de moins de 30 % de la numération plaquettaire ou plaquettes inférieures à 10 G/L
Délai de survenue de la thrombocytopénie	Thrombocytopénie survenue 5 à 10 jours après le début du traitement ou au 1 ^{er} jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombocytopénie survenant après le 10 ^e jour de traitement	Thrombocytopénie survenant avant 5 jours de traitement et sans héparinothérapie dans les 100 jours précédents la suspicion de thrombocytopénie induite par l'héparine
Thromboses ou autres complications	Nouvelle complication thrombotique, ou réaction cutanée, ou réaction systémique	Récidive ou extension de la thrombose	Pas de complication
Autre cause de thrombocytopénie (médicament...)	Aucune autre cause évidente de thrombocytopénie	Autre cause possible de thrombocytopénie	Autre cause certaine de thrombocytopénie

Score 0-3 : faible probabilité, 4-5 : probabilité intermédiaire, 6-8 : forte probabilité

Figure 8 - Score des 4T's proposé par T. Warkentin (19)

Clinical features	Score	
	(Sheridan ²²)	(Greinacher ²¹)
Decrease in platelet count between 30-40%	+1	+1
Decrease in platelet count > 50%	-	+2
Decrease in platelet count after 5 days of therapy	-	+2
Arterial or venous thrombosis	+1	+2
Cutaneous reaction	-	+2
Characteristic acute arterial thrombosis	+4	-
Characteristic arterial thrombosis with prothrombotic cofactors	+2	-
Venous thrombosis	+2	-
Previous thrombosis	-	-1
Other causes of thrombocytopenia (infection, drug, chemotherapy etc)	0 (drug) -2 (others)	-1
Exclusion of other causes of thrombocytopenia	+4	-
Improvement in platelet count after heparin withdrawal	+2	+2
Lack of improvement in platelets after heparin withdrawal	-2	-
Improvement in platelet count during heparin continuation	-2	-
Improvement of thrombocytopenia after re-exposure		
Heparin withdrawal and relapse after re-exposure	+4	-
HIT II unlikely	< 4	0-3
HIT II probable	4-6	4-6
HIT II definite or highly probable	> 6	> 6

Figure 9 - Scores cliniques de Sheridan et Greinacher (18)

6.3 Arrêt de l'héparine

La décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate doit être prise dès la suspicion de TIH.

6.4 Réalisation des examens complémentaires biologiques

Le délai de réalisation des tests et d'obtention des résultats doit être le plus court possible, mais le prélèvement sanguin doit préférentiellement être effectué 24 heures après l'arrêt de l'héparine. Les anticorps restent détectables dans les 4 à 6 semaines suivant l'arrêt de l'héparine, mais leur concentration diminue rapidement.

Les deux types de tests sont complémentaires, la stratégie de prescription des examens biologiques est résumée dans la figure 10.

Il est nécessaire d'effectuer systématiquement une recherche immunologique d'anticorps anti-FP4 et un test fonctionnel (AP ou SRA).

- Si les deux tests sont positifs, le diagnostic de TIH est très probable.
- Si les deux tests sont négatifs, le diagnostic de TIH est peu probable. Cependant si la probabilité clinique de TIH est assez élevée, le diagnostic de TIH ne peut être formellement exclu.
- Plus rarement, un seul des tests est positif, il faut donc compléter le bilan par la réalisation d'un autre test fonctionnel. Si les deux tests fonctionnels sont positifs et le test Elisa est négatif, il s'agit probablement d'une TIH avec anticorps d'une autre spécificité (anti IL8 ou NAP2). Si les deux tests fonctionnels sont négatifs et le test Elisa est positif, le diagnostic de TIH est peu probable, mais il peut s'agir d'une vraie TIH liée à la présence d'anticorps de classe IgA ou IgM qui n'activent pas in vitro les plaquettes. Toutefois après chirurgie cardiaque avec CEC un résultat positif du seul test Elisa n'est pas suffisant pour retenir le diagnostic de TIH. Si un des deux tests fonctionnels est positif et que le test Elisa est positif, le diagnostic de TIH est probable.

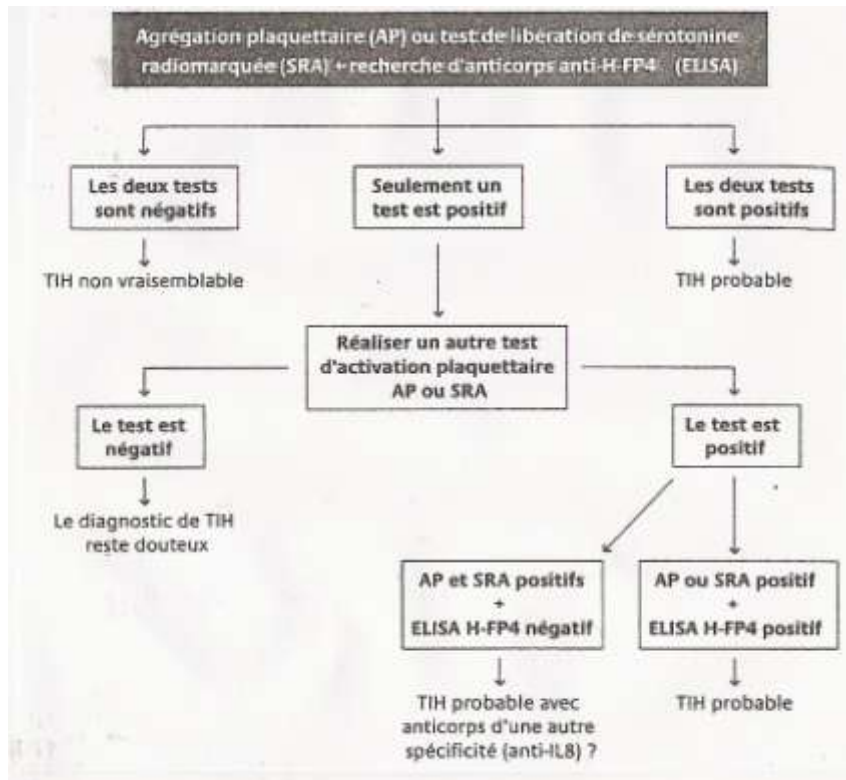


Figure 10- Stratégie de prescription des examens biologiques pour le diagnostic des TIH, d'après Pouplard 1999 ⁽¹⁵⁾

6.5 Conclusion diagnostique

Au terme de l'épisode, il est important d'aboutir à une conclusion diagnostique claire qui prenne en compte tous les éléments y compris l'évolution de la numération plaquettaire. La conclusion diagnostique doit apparaître de façon claire dans le dossier médical du patient et dans le compte-rendu d'hospitalisation, y compris si le diagnostic de TIH est exclu. Le patient doit être informé du diagnostic, une attestation de TIH doit lui être délivrée si ce diagnostic est retenu.

6.6 Déclaration de pharmacovigilance

Il est obligatoire de déclarer au centre régional de pharmacovigilance toute suspicion de TIH. Pour toute déclaration (annexe 2), le service de pharmacovigilance calcule un score d'imputabilité ⁽²⁶⁾. La méthode d'imputabilité envisage séparément l'imputabilité intrinsèque, qui concerne exclusivement la possibilité d'une relation de cause à effet entre chaque médicament pris par un patient et la survenue d'un événement clinique ou paraclinique déterminé, et l'imputabilité extrinsèque, seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque repose :

- sur des critères chronologiques :
 - le délai d'administration du médicament (très suggestif, compatible, incompatible)
 - l'évolution de l'effet à l'arrêt du médicament (suggestive, non concluante, non suggestive)
 - la séquence des événements à la réadministration du médicament (récidive, pas de récurrence, absence de réadministration).

- sur des critères sémiologiques :
 - la sémiologie proprement dite (évocatrice -mécanisme lié à la pharmacodynamie du médicament -, ou autre éventualité sémiologique)
 - l'existence ou non de facteurs favorisants
 - l'existence ou non d'une autre explication possible
 - les examens complémentaires spécifiques fiables ne sont plus pris en compte.

Dans le cas particuliers des suspicions de TIH de type II, la présence de tests diagnostiques positifs est considérée comme critère sémiologique proprement dit.

7. Moyens de prévention et de diagnostic précoce de la TIH de type II

7.1 Prévention primaire

La prévention primaire des TIH s'articule autour de trois grands axes ⁽¹³⁾ :

- utilisation des héparines uniquement dans les indications validées
- durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par AVK
- utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées.

Ces trois axes peuvent être complétés à partir de la dernière conférence de consensus Nord Américaine ⁽²⁷⁾ :

- utilisation préférentielle des HBPM en chirurgie orthopédique (recommandation de grade 1A)
- utilisation préférentielle des HNF d'origine porcine et des HBPM chez les patients ayant une pathologie thrombotique (recommandation de grade 1A)
- pour la chirurgie cardiaque, utilisation préférentielle des héparines d'origine porcine pour l'anticoagulation peropératoire (recommandation de grade 1B).

7.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire passe par l'établissement pour chaque patient d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH.

7.3 Diagnostic précoce de TIH

Le diagnostic précoce de TIH repose sur la surveillance de la numération plaquettaire ⁽¹³⁾.

- cette surveillance s'applique à tous les patients recevant de l'héparine, quelque soit son poids moléculaire, sa dose et sa voie d'administration (intraveineuse, sous-cutanée, purge de cathéter, cathéter ou circuit pré-enduit d'héparine)
- un comptage des plaquettes doit être fait avant le début du traitement par héparine, puis, à partir du 5^e jour, au moins deux fois par semaine pendant au minimum le premier mois du traitement par héparine
- chez les patients chirurgicaux, les numérations plaquettaires en périodes préopératoire et postopératoire immédiates servent de référence ; elles permettent de détecter l'absence de ré-ascension des plaquettes ou leur diminution de 40% après leur ré-ascension
- chez les patients ayant reçu de l'héparine dans les 3 mois précédents, une surveillance des plaquettes s'impose dès les premières heures suivant la réintroduction de l'héparine
- la recherche de TIH doit être faite quelque soit l'évolution de la numération plaquettaire chez tous les patients présentant une thrombose ou une aggravation de thrombose préexistante sous traitement héparinique.

Bien que la surveillance de la numération plaquettaire avant et pendant le traitement par héparine soit obligatoire dans les RCP, la dernière conférence de consensus Nord-Américaine⁽²⁷⁾ propose une surveillance différente selon les cas :

- les patients traités par héparine avec un risque de TIH >0,1% doivent avoir une surveillance plaquettaire (grade 1C)
- chez les patients traités par héparine dans les 100 derniers jours ou chez qui l'exposition est incertaine il est recommandé de contrôler la numération plaquettaire avant le début du traitement et dans les 24 heures suivant le début du traitement (grade 2C)
- chez les patients ayant une réaction systémique dans les 30 minutes suivant l'administration intraveineuse d'un bolus de HNF un contrôle plaquettaire immédiat est recommandé (grade 1C)
- chez les patients traités par doses curatives d'HNF, la surveillance plaquettaire est recommandée tous les deux jours jusqu'au 14e jour de traitement (grade 2C) ;
- chez les patients traités par HNF à dose préventive en postopératoire (risque de TIH >1%), la surveillance est recommandée un jour sur deux du 4e au 14e jour postopératoire (grade 2C)
- chez les patients de médecine et d'obstétrique traités par HNF à dose préventive, chez les patients traités par HBPM à dose préventive en postopératoire, chez les patients ayant une héparinisation de cathéter par HNF en post opératoire, et chez les patients de médecine et d'obstétrique traités par HBPM après un premier traitement par HNF (risque de TIH entre 0,1 et 1%), la surveillance est recommandée tous les deux ou trois jours du 4e au 14e jour (grade 2C)
- chez les patients de médecine et d'obstétrique traités par HBPM uniquement, chez les patients de médecine ayant une héparinisation de cathéter par HNF (risque de TIH <0,1%), il n'est pas recommandé de surveillance de la numération plaquettaire.

8. Moyens thérapeutiques disponibles en cas de TIH de type II

Dès que le diagnostic de TIH est suspecté, toute administration d'héparine, si minime soit-elle (sur un cathéter par exemple) est à proscrire. Un traitement de substitution doit être envisagé, même en cas de thrombopénie isolée, car le risque de thrombose ultérieure est élevé, compris entre 5 et 10% par patient et par jour ; selon Warkentin et al ⁽²⁸⁾, presque 50% des patients auront une complication thrombotique dans les 30 jours suivant l'arrêt de l'héparine si aucune alternative thérapeutique n'est envisagée.

8.1 Médicaments de substitution en cas de suspicion de TIH

En France, deux types de traitements sont disponibles : un héparinoïde, le danaparoïde sodique et des inhibiteurs directs de la thrombine humaine, les hirudines.

8.1.1 Le danaparoïde sodique : Orgaran[®] (13,15,25,28,29,30)

- Le danaparoïde sodique est un héparinoïde de bas poids moléculaire extrait de la muqueuse intestinale de porc, mélangeant 84% de sulfate d'héparane, 12% de sulfate de dermatane et 4% de sulfate de chondroïtine. Son activité antithrombotique semble principalement liée à son activité anti-Xa médiée par l'antithrombine III, associée à une faible activité anti-IIa, le rapport d'activité anti-Xa / anti-IIa est supérieur à 20.
- Le danaparoïde sodique est utilisé depuis une dizaine d'années au Canada, en Europe et en Australie, mais n'est pas disponible aux Etats-Unis. C'est un médicament soumis à prescription hospitalière exclusive.
- La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa est d'environ 25 heures et celle de l'activité anti-IIa est plus courte, environ 7 heures. Le danaparoïde sodique s'éliminant principalement par le rein, cette demi-vie d'élimination est allongée en cas d'insuffisance rénale, avec donc un risque hémorragique accru.
- Le danaparoïde sodique peut être administré par voie sous-cutanée, en 2 ou 3 injections par jour, sa biodisponibilité est alors proche de 100%, ou par voie intraveineuse continue, le plus souvent précédée d'un bolus.
- Son principal inconvénient est lié à sa structure chimique proche de celle de l'héparine, avec un risque rare mais réel de réaction croisée avec les anticorps de TIH. Cette réaction croisée est observée in vitro dans 5 à 10% des cas, mais les conséquences cliniques (persistance de la thrombopénie et /ou thrombose) sont exceptionnelles. Une étude faite sur 230 patients traités par Orgaran[®] dans le cadre d'une TIH ⁽³¹⁾ montre un succès de cette thérapeutique dans 93,6% des cas. Le taux de réactivité croisée entre l'HNF et l'Orgaran[®] est dans cette étude de 10%. Les 6,4% d'échec sont liés pour 0,8% des patients à une hémorragie, pour 3,9% des patients à l'apparition ou la persistance d'une thrombopénie, et pour 1,7% des patients à une complication thromboembolique. Sur les 59 décès, 7 ont été attribués à l'Orgaran[®].

- Il est donc recommandé de rechercher une réaction croisée in vitro avec le danaparoïde sodique ⁽³²⁾, le traitement peut être débuté sans attendre les résultats, en revanche il convient de surveiller la numération plaquettaire de manière quotidienne jusqu'à normalisation du chiffre plaquettaire. La surveillance est ensuite au moins bihebdomadaire pendant les deux premières semaines du traitement. Si la numération des plaquettes ne remonte pas, a fortiori si le malade présente une thrombopénie et/ou une thrombose sous danaparoïde sodique, il faut évoquer une réaction croisée, arrêter le danaparoïde et envisager la prescription de lépirudine.
- Le danaparoïde sodique est indiqué :
 - dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique (en dehors de toute TIH)
 - dans le traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH II aiguë sans complication thromboembolique, et chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH II nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale
 - dans le traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH II aiguë ou ayant des antécédents documentés de TIH II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.
- La posologie varie en fonction de la situation clinique médicale ou chirurgicale. Des protocoles adaptés à chaque situation ont été établis, les principaux sont résumés dans la figure 11. Les posologies utilisées en pédiatrie et les protocoles adaptés pour le cathétérisme cardiaque, l'angioplastie coronaire, l'embolectomie artérielle, le pontage vasculaire périphérique, la chirurgie cardiopulmonaire, l'hémodialyse périodique, la dialyse quotidienne et l'hémofiltration continue sont détaillés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) fourni par le dictionnaire Vidal (annexe 3).
- Les contre-indications de l'Orgaran[®] sont les suivantes :
 - affection hémorragique grave, sauf en cas de TIH avec aucune autre alternative thérapeutique
 - situation hémorragique non contrôlable
 - accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aiguë
 - insuffisances rénale ou hépatique sévères, sauf en cas de TIH sans autre alternative thérapeutique
 - hypertension artérielle sévère, avec notamment rétinopathie grave
 - ulcère gastroduodéal évolutif, sauf s'il est la cause de l'intervention chirurgicale
 - rétinopathie diabétique
 - endocardite bactérienne aiguë
 - hypersensibilité au danaparoïde ou aux sulfites
 - test d'agrégation plaquettaire in vitro positif avec le danaparoïde chez les patients ayant des antécédents de TIH.
- La surveillance biologique, recommandée en cas de traitement curatif et/ou d'insuffisance rénale, repose sur la mesure de l'activité anti-Xa. Selon le RCP, l'activité anti-Xa souhaitée pour le traitement d'une thrombose constituée est comprise entre 0,5 et 0,8 U/mL. Elle ne doit pas dépasser 0,4 U/mL lors de traitement prophylactique. Une étude réalisée sur 45 patients ⁽³³⁾ montre que l'activité anti-Xa semble mieux corrélée aux doses préventives qu'au traitement intraveineux curatif.

Dans le cas de la dialyse, l'activité anti-Xa doit être maintenue entre 0,5 et 0,8 U/mL⁽³¹⁾. En cas de risque hémorragique, elle peut être diminuée entre 0,2 et 0,6 U/mL⁽³¹⁾.

- En cas de surdosage, la conduite à tenir n'est pas clairement définie, le danaparoïde doit être arrêté, la protamine neutralise très mal son activité anticoagulante. En cas de saignement grave, la transfusion de plasma frais ou de plaquettes est possible. Si l'hémorragie devient incontrôlable, une plasmaphérèse peut être envisagée.

8.1.2 La lépirudine : Refludan® (13,15,19,25,28,34)

- L'hirudine naturelle, produite à l'état de traces par la sangsue *Hirudo medicinalis*, est un inhibiteur direct de la thrombine humaine qui bloque toutes les actions de cette enzyme, notamment la transformation du fibrinogène en fibrine et l'activation plaquettaire. La lépirudine est une hirudine recombinante dérivée des cellules de levure.
- La lépirudine est disponible aux Etats-Unis et en Europe depuis plusieurs années. Elle est, en France, réservée à l'usage hospitalier.
- La lépirudine est essentiellement éliminée par le rein, avec une demi-vie plasmatique comprise entre 0,8 et 1,7 heure.
- La voie d'administration est uniquement intraveineuse.
- L'avantage majeur la lépirudine est l'absence de réaction croisée avec les anticorps de la TIH.
- L'inconvénient majeur de la lépirudine est lié au risque de réaction anaphylactique fatale, ce qui implique d'informer les patients du traitement reçu. De plus, la lépirudine a un risque hémorragique plus important que le danaparoïde, surtout en cas d'insuffisance rénale, de traitement thrombolytique associé, de chirurgie ou de cathétérisme récent. Jusqu'à 45% des malades fabriquent des anticorps anti-hirudine qui ne semblent pas réduire l'efficacité mais diminuent la clairance du médicament.
- La lépirudine est indiquée pour l'inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints de TIH de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Il est spécifié dans les RCP du Vidal que le diagnostic de TIH doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou par un test équivalent.
- La posologie recommandée est de 0,4mg/kg de poids corporel en bolus intraveineux suivi de 0,15mg/kg /h en perfusion intraveineuse continue, la posologie sera ensuite adaptée en fonction des tests biologiques. En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft). Certains auteurs préconisent de diminuer systématiquement de moitié le bolus initial, mesure qui semble raisonnable chez les sujets âgés ou dans les situations à risque hémorragique.

- Les contre-indications du Refludan® sont les suivantes
 - Absolues : hypersensibilité connue aux hirudines ou aux autres composants, femme enceinte (tératogène) ou qui allaite.
 - Relatives : il est recommandé d'évaluer au cas par cas le risque hémorragique lié à l'administration de la lépirudine, par rapport au bénéfice escompté. Les principaux facteurs de risque à considérer sont : 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 terminale ; diathèse hémorragique ; intervention chirurgicale majeure récente ; hémorragie récente ou signes hémorragiques manifestes.
- La surveillance biologique repose sur l'évaluation initiale de la fonction rénale, l'adaptation de la posologie est indispensable étant donné la grande variabilité intra- et interindividuelle de l'action anticoagulante de la lépirudine. Le TCA est préconisé par le RCP, mais ce test est peu sensible pour dépister un surdosage, certains auteurs proposent donc soit d'utiliser le temps d'écarine (ECT) sur plasma ou sur sang total, soit de mesurer l'activité antithrombotique plasmatique par une méthode chromogénique. Compte tenu de l'importance et des difficultés de la surveillance biologique des malades traités par la lépirudine, il est recommandé de transférer ces patients dans des centres spécialisés ayant l'expérience de ce traitement.
- La conduite à tenir en cas de surdosage n'est, comme pour le danaparöide, pas clairement définie, les experts ne peuvent recommander de solution sinon que la lépirudine doit être arrêtée. Selon le RCP, en cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital et de suspicion de concentrations excessives de lépirudine, des cas cliniques et des données obtenues in vitro suggèrent qu'une hémofiltration ou une hémodialyse peut être utile.

8.1.3 La désirudine : Revasc®^(13,35)

- C'est une hirudine recombinante réservée à l'usage hospitalier.
- Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures et l'élimination urinaire atteint 40 à 50% de la dose administrée.
- La désirudine ne peut être administrée que par voie sous-cutanée.
- La désirudine n'a l'AMM que dans la prévention de la thrombose veineuse après prothèse de hanche et de genou (en dehors de toute TIH). Ce médicament n'a pas été étudié pour les TIH en phase aiguë, mais peut être proposé en prophylaxie thromboembolique en chirurgie orthopédique pour les patients ayant des antécédents de TIH.
- La posologie est de 15mg deux fois par jour sans adaptation au poids, mais doit être adaptée à la fonction rénale et à la fonction hépatique.

- Les contre-indications du Revasc® sont :
 - antécédents d'hypersensibilité aux hirudines, qu'elles soient naturelles ou recombinantes
 - hémorragie et/ou troubles irréversibles de la coagulation
 - insuffisance rénale et/ou hépatique sévère
 - hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou endocardite bactérienne subaiguë
 - femme enceinte.
- La surveillance biologique est recommandée pour les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, ou en cas de risque hémorragique accru. Elle repose sur la mesure du TCA, dont le ratio ne doit pas dépasser 2 au pic, c'est-à-dire 1 à 3 heures après l'injection.
- En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote et la désirudine doit donc être arrêtée.

	Danaparoïde sodique (Orgaran®)	Lépirudine (Refludan®)
Origine	Glycosaminoglycane extraits de la muqueuse intestinale de porc	Recombinante
Réaction croisée avec l'héparine	Risque rare mais réel	Non
Indication dans la TIH	Traitement prophylactique ou curatif des thromboses	Traitement curatif des thromboses
Action antithrombotique	Via l'antithrombine Anti-Xa/anti-IIa > 20	Anti-IIa spécifique, directe et irréversible
Posologie		
en préventif	-TIH aiguë sans thrombose : voie SC : 750U x 3 (si < 90 kg) ou 1250U x3 (si > 90 kg) -ATCD de TIH : voie SC 750U x2 (si < 90 kg) ou 1 250 Ux2 (si > 90 kg)	* Pas d'indication
en curatif	Bolus de 2500 U (ou 1 250 U si < 55 kg ou 3 750 U si > 90 kg) puis : - perfusion IV 400 U/h x 4 heures, puis 300 U/h x 4 heures puis 150-200 U/h à ajuster en fonction de l'anti-Xa - En sous-cutanée 2000 U x 2/jour ou 1500 U x 2 si < 55 kg, 1750 X 3 si > 90 kg	Bolus 0,4 mg/kg puis perfusion de 0,15 mg/kg/h à ajuster pour atteindre une concentration plasmatique de lépirudine de 0,15 à 1,5 µg/ml. Compte tenu du risque hémorragique, des réductions de posologie sont en cours de discussion [12]
Surveillance biologique	Anti-Xa si traitement curatif et/ou insuffisance rénale. -Curatif anti-Xa : 0,5 à 0,8 U/ml -Préventif : 0,2 à 0,4 U/ml	Obligatoire : théoriquement par le temps de céphaline + activateur. En pratique, souvent temps d'écarine ou activité anti-IIa
Demi-vie d'élimination	Anti-Xa : environ 25 h Génération de thrombine : 7 h	< 2 h
Élimination	Par voie rénale	Par voie rénale
Attitude en cas de surdosage	Pas d'antidote	Pas d'antidote Hémofiltration avec filtres appropriés (polysulfone haut flux)
Effets indésirables	-Risque de réaction croisée -Accumulation en cas d'IR	-Réaction anaphylactique -Anticorps chez 40 % des patients (diminution de l'élimination)
Précaution particulière	Surveillance plaquettaire pendant toute la durée du traitement	Information des patients (administration de lépirudine)

* certains auteurs préconisent l'utilisation du danaparoïde à dose curative en cas de TIH aiguë sans thrombose, en raison du risque de complication thrombotique.

Figure 11 - Principales caractéristiques du danaparoïde et de la lépirudine (25)

8.1.4 Le fondaparinux ou pentasaccharide : Arixtra[®](36)

C'est une molécule de synthèse ayant une action anti-Xa pure et indirecte, qui se lie sélectivement à l'antithrombine et qui ne se fixe pas au FP4. Le fondaparinux est sans effet sur les plaquettes.

Disponible en France, l'Arixtra[®] a l'AMM en prévention des événements thromboemboliques en médecine et en chirurgie orthopédique, et en traitement curatif des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires.

Ce traitement ne nécessite pas de surveillance plaquettaire selon le résumé des caractéristiques du produit du dictionnaire Vidal. Cependant, un cas de thrombopénie imputable au fondaparinux vient récemment d'être décrit (37). Il n'existe pas de réaction croisée avec le sérum des patients atteints de TIH mais l'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été testées dans le cadre des TIH.

8.1.5 L'argatroban : Novastan[®] (13,28)

Cette molécule n'est disponible qu'en Amérique du Nord et au Japon. L'argatroban est un analogue synthétique d'arginine, de faible poids moléculaire, ayant une action antithrombine directe. Sa demi-vie est courte (40 à 50 minutes), et son élimination est hépatique, ce qui constitue un avantage majeur en cas de patients insuffisants rénaux. L'argatroban a obtenu l'autorisation d'utilisation dans ces pays pour la prise en charge des TIH.

8.1.6 Le ximelagatran (13)

C'est une autre antithrombine directe active par voie orale, retirée du marché en raison de la survenue d'hépatites aiguës. Son utilisation thérapeutique dans les TIH n'avait pas encore été rapportée.

8.1.7 La bivalirudine Angiomax[®] (25)

La bivalirudine a elle aussi une activité antithrombine directe, elle est utilisée aux Etats-Unis pour les coronarographies chez les patients ayant une TIH en phase aiguë ou des antécédents de TIH. Son élimination est rénale (20%) et enzymatique (80%). Comme pour les autres antithrombines directes, le risque hémorragique n'est pas négligeable.

8.2 Thérapeutiques dangereuses (13)

Certaines thérapeutiques ne doivent pas être utilisées lors de la phase aiguë de TIH :

Les HBPM sont formellement contre-indiquées lors d'une TIH avec l'HNF, et inversement.

Les transfusions de plaquettes peuvent majorer le risque de thrombose ou le processus de consommation, et ne sont donc pas recommandées, d'autant plus que les manifestations hémorragiques graves sont exceptionnelles lors d'une TIH. Elles sont cependant envisageables en cas de saignement grave.

Les AVK ne doivent jamais être utilisés seuls car peuvent augmenter le risque de thrombose et entraîner des nécroses cutanées.

8.3 Autres moyens thérapeutiques ^(13,15,27)

8.3.1 Les antagonistes de la vitamine K (AVK)

Ils peuvent être introduits au plus tôt lorsque la correction de la thrombopénie est confirmée, avec un taux de plaquettes supérieur à 100 000/ μ L, et préférentiellement supérieur à 150 000/ μ L. Ils doivent être mis en route sous couvert d'un traitement anticoagulant efficace (danaparoïde ou hirudine), pendant au moins 5 jours (recommandation de grade 1C). Le relais nécessite des précautions particulières, explicitées par le RCP.

8.3.2 Les agents antiplaquettaires

Comme les AVK, ils ne peuvent pas être utilisés seuls. L'intérêt de l'association d'agents antiplaquettaires et d'anticoagulants peut être discuté lors des TIH avec complications thrombotiques artérielles.

L'association de l'aspirine à un anticoagulant augmente le risque hémorragique, l'efficacité de cette association n'a pas été validée.

L'iloprost (Ilomedine[®]) et l'ésoprosténol (Flolan[®]) induisent un risque d'hypotension et ne sont pas indiqués en dehors éventuellement d'une chirurgie cardiovasculaire avec CEC.

Les antagonistes des récepteurs GPIIb-IIIa ont été utilisés avec succès dans de rares cas d'occlusion coronaire aiguë post angioplastie au cours de TIH. Le tirofiban (Agrastat[®]) a été administré avec succès chez quelques malades pour la réalisation d'une chirurgie avec CEC.

8.3.3 Les thrombolytiques

Ils peuvent être utilisés lors de complications thrombotiques graves de la TIH (thromboses artérielles ou embolies pulmonaires).

8.3.4 Les immunoglobulines polyvalentes et plasmaphèreses

Ces thérapeutiques ont été exceptionnellement utilisées, leur intérêt pratique n'est donc pas démontré.

8.3.5 L'interruption cave

L'interruption cave par pose de filtre peut être proposée en cas d'embolie pulmonaire grave associée à un risque hémorragique élevé.

8.3.6 La chirurgie

La pratique de la thrombolectomie chirurgicale est exceptionnelle, elle se justifie lorsque l'ischémie menace le pronostic fonctionnel du ou des membre(s) et/ou le pronostic vital.

9. Stratégie d'utilisation des moyens thérapeutiques

La conférence de consensus Nord-américaine ⁽²⁷⁾ recommande l'utilisation d'une anticoagulation chez les patients avec forte suspicion de TIH, qu'ils aient ou non des complications thrombotiques, avec de la lépirudine (grade 1C+), de l'argatroban (grade 1C), de la bivalirudine (grade 2C), ou du danaparoïde (grade 1B).

En France, les molécules disponibles ne sont pas les mêmes, le choix repose essentiellement entre le danaparoïde et la lépirudine, mais il n'existe pas d'étude randomisée comparant ces deux traitements ⁽²⁵⁾. Le choix doit se faire selon le patient, les caractéristiques de chaque traitement et les moyens de surveillance biologique à disposition. La conférence d'experts de 2002 ⁽¹³⁾ propose différentes stratégies selon le contexte, résumées dans la figure 12.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE PRISE EN CHARGE
<p>1. Patients présentant des antécédents de TIH et nécessitant un traitement anticoagulant</p> <ul style="list-style-type: none">- D'une façon générale, il convient d'éviter la réintroduction d'héparine sous quelque forme ou dose que ce soit en particulier dans les trois premiers mois après une TIH et s'il persiste des anticorps détectables en Elisa. Exceptionnellement pour une CEC en chirurgie cardiaque un traitement par HNF seule, en l'absence d'anticorps détectable, ou sous couvert d'un traitement antiplaquettaire (iloprost ou époprosténol) s'il persiste des anticorps détectables est envisageable uniquement pendant la période peropératoire.- Le danaparoïde sodique est recommandé par voie sous-cutanée pour la prophylaxie médicale ou chirurgicale, à l'exception possible de la chirurgie de la prothèse de hanche et du genou où la désirudine peut être préférée.
<p>2. Patients à la phase aiguë d'une TIH</p> <p>Pour tous les patients il convient dès la suspicion de TIH :</p> <ul style="list-style-type: none">• D'arrêter immédiatement toute administration d'héparine y compris sous forme de purge de cathéter.• De supprimer toutes les lignes intravasculaires pré-enduites d'héparine.• D'hospitaliser le patient dans une unité de soins intensifs.• De contacter un laboratoire d'hémostase spécialisé.• De rechercher systématiquement une thrombose veineuse profonde.• De rechercher par l'examen clinique quotidien une complication thromboembolique artérielle ou veineuse. <p>Si le patient ne présente pas d'indication de traitement anticoagulant à doses dites curatives</p> <ul style="list-style-type: none">• Il convient de mettre en route de façon systématique un traitement par danaparoïde sodique à doses au moins prophylactiques au minimum jusqu'à correction de la numération plaquettaire et d'envisager le relais par AVK en cas de prévention prolongée.• La lépirudine, étudiée dans cette situation chez un nombre moins important de patients semble être aussi efficace. Bien qu'il n'existe pas de comparaison directe randomisée le risque hémorragique serait plus grand avec la lépirudine qu'avec le danaparoïde sodique. La lépirudine ne dispose pas en France d'AMM dans cette indication. <p>Si le patient présente une thrombose artérielle ou veineuse</p> <ul style="list-style-type: none">• Il convient de mettre en route un traitement par danaparoïde sodique ou lépirudine à doses dites curatives. Ces deux médicaments semblent avoir une efficacité voisine. Bien qu'il n'existe pas de comparaison directe randomisée le risque hémorragique serait plus grand avec la lépirudine qu'avec le danaparoïde sodique.• Pour les deux médicaments il est fondamental de prendre en compte la fonction rénale et d'adapter la dose en fonction de la surveillance biologique.• Si le pronostic fonctionnel du membre et/ou le pronostic vital sont engagés, une thrombolyse médicamenteuse ou un geste chirurgical ou radiologique sous danaparoïde sodique ou lépirudine peuvent être réalisés.

Figure 12 - Principes généraux de prise en charge de la TIH ⁽¹³⁾

9.1 Choix du traitement anticoagulant de substitution en milieu médical ⁽¹³⁾

Les stratégies thérapeutiques varient selon les situations :

- Traitement anticoagulant à visée curative :

C'est le cas du traitement de la maladie thromboembolique veineuse, de l'insuffisance coronaire aiguë et des cardiopathies avec arythmies.

La lépirudine et le danaparoïde peuvent être utilisés, le choix repose sur le terrain (risque hémorragique, insuffisance rénale) et sur les possibilités de surveillance biologique.

- Traitement anticoagulant prophylactique de la maladie thromboembolique :

L'usage préférentiel du danaparoïde est recommandé, la lépirudine n'a pas l'AMM en prophylaxie.

- Radiologie interventionnelle :

L'utilisation du danaparoïde est possible mais la lépirudine est recommandée.

- Epuration extra-rénale : hémodialyse séquentielle :

Le danaparoïde peut être utilisé sous couvert d'une surveillance biologique étroite. La lépirudine peut aussi être utilisée mais elle nécessite l'utilisation de membrane à faible perméabilité, et comporte un risque hémorragique accru. Certains centres expérimentés utilisent le citrate de sodium ou la prostacycline.

- Hémofiltration :

Le danaparoïde est utilisé en première intention.

- Héparinisation des cathéters :

Pour les cathéters, la perméabilité est maintenue soit sans médicament, soit avec du citrate de sodium, soit avec de la coumadine. Pour les chambres implantables, l'absence d'anticoagulation, le citrate de sodium et le danaparoïde peuvent être envisagés.

- Femme enceinte :

Le danaparoïde ne passe pas la barrière placentaire, c'est donc le seul médicament utilisable, la lépirudine étant contre-indiquée.

- Enfant :

Les deux molécules peuvent être utilisées, avec adaptation des doses et surveillance biologique adaptée.

9.2 Choix du traitement anticoagulant de substitution en milieu chirurgical ⁽¹³⁾

- En chirurgie cardiaque

Chez le patient ayant une TIH, si la chirurgie n'est pas urgente, il est conseillé d'attendre la disparition des anticorps, la conduite à tenir est alors celle décrite ci-dessous pour les patients ayant des antécédents de TIH ; si la chirurgie ne peut être différée, on peut utiliser l'HNF et

un antiplaquettaire puissant, ou la lépirudine (avec hémofiltration si insuffisance rénale), voire le danaparoïde.

Chez le patient ayant des antécédents de TIH, il faut rechercher la présence d'anticorps anti-FP4-héparine, si la recherche est positive, le traitement est le même que chez le patient ayant une TIH ; si la recherche est négative, l'HNF peut être utilisée seule pendant l'intervention, mais ne doit cependant pas être utilisée en pré et postopératoire, le relais postopératoire est fait par danaparoïde ou lépirudine.

En cas de revascularisation coronaire sans CEC, le danaparoïde peut être utilisé.

- En dehors de la chirurgie cardiaque

En chirurgie vasculaire, certaines interventions artérielles proximales ne nécessitent pas d'anticoagulant, pour les autres interventions, le protocole de la chirurgie cardiaque peut être appliqué.

En cas de thrombose artérielle, la thrombolyse et la désobstruction chirurgicale doivent être discutées.

Chez les patients aux antécédents de TIH, le danaparoïde est indiqué en traitement préventif, avec possibilité d'utiliser la désirudine pour les chirurgies de prothèses de hanche ou de genou. Si un traitement curatif est nécessaire, le danaparoïde est utilisé en première intention.

Chez les patients ayant une TIH, en l'absence de thrombose, le danaparoïde est indiqué, en présence de thrombose, la lépirudine et le danaparoïde peuvent être utilisés.

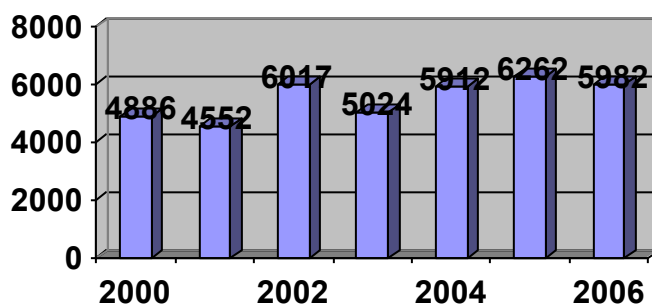
TROISIEME PARTIE
ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION D'ORGARAN® AU CHU DE
NANTES

Préambule

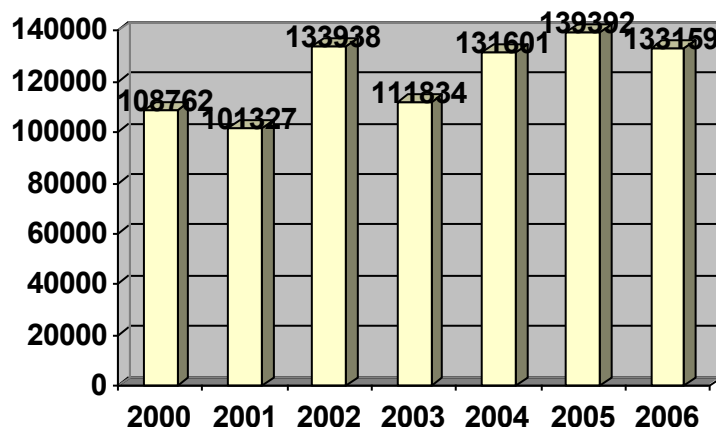
L'Orgaran® est disponible à la pharmacie du CHU de Nantes depuis le 01/01/1998.

Le sous groupe de la COMEDIMS chargé de mettre en œuvre le programme d'évaluation des pratiques professionnelles du contrat de bon usage des médicaments a constaté une augmentation de la prescription d'Orgaran® depuis le début de son utilisation et s'est interrogé sur les raisons de cette majoration et sur les pratiques de prise en charge des thrombopénies induites à l'héparine.

Evolution de la consommation d'Orgaran® (en nombre d'ampoules)



Evolution du cout annuel (en euros)



L'objectif de cette étude est donc d'évaluer par consultation rétrospective des dossiers médicaux les pratiques en rapport avec l'utilisation de l'Orgaran®.

Le but est de cibler les actions à mettre en œuvre afin d'optimiser la prise en charge des suspicions de TIH de type II et la prescription d'Orgaran®.

1. Matériel et méthode

Le principe général de cette étude rétrospective correspond à la consultation du dossier médical de tout patient ayant bénéficié, lors de son hospitalisation au CHU de Nantes, d'un traitement par Orgaran® entre le 1er janvier et le 30 juin 2006.

Le champ d'application comporte quatre sites du CHU de Nantes :

- l'Hôtel Dieu, à l'exception des services de pédiatrie, de gynécologie et d'obstétrique, qui n'ont pas prescrit d'Orgaran® pendant cette période,
- l'hôpital Laennec,
- l'hôpital Saint Jacques,
- l'hôpital Jean Monnet.

Cet ensemble représente environ 2300 lits, et abrite les spécialités suivantes :

- cardiologie et chirurgie cardiothoracique,
- neurologie et neurochirurgie,
- pneumologie,
- endocrinologie,
- dermatologie,
- hépatogastroentérologie,
- urgences et médecine polyvalente d'urgence,
- médecine interne,
- oncologie et hématologie,
- gériatrie,
- soins de suite et rééducation,
- psychiatrie,
- chirurgie orthopédique et traumatologique,
- chirurgie digestive,
- ophtalmologie, stomatologie et ORL,
- urologie et néphrologie,
- réanimation médicale et chirurgicale.

La liste des patients ayant bénéficié d'un traitement par Orgaran® entre le 1er janvier et le 30 juin 2006 a été établie à partir des données des pharmacies de chaque site (ordonnances nominatives). Cette liste a été confrontée à celle des patients ayant eu un test de laboratoire de diagnostic de TIH sur cette même période, ce qui a permis de retrouver quelques patients qui avaient reçu de l'Orgaran® stocké dans la pharmacie des services.

Afin d'extraire le maximum d'informations, et de manière la plus homogène possible, nous avons établi une fiche de recueil de données (annexe 4), en accord avec deux médecins internistes, un médecin du laboratoire d'hémostase et les pharmaciens. Cette fiche comporte les renseignements suivants :

- signalétique du malade : nom, prénom, âge, poids, sexe,
- service d'hospitalisation ayant prescrit l'Orgaran®,
- données cliniques générales concernant l'hospitalisation,
- données thérapeutiques concernant la prescription d'héparine mise en cause,
- données thérapeutiques concernant la prescription d'Orgaran®,

- données cliniques et biologiques concernant le diagnostic de TIH : complications thrombotiques et hémorragiques, cinétique des plaquettes, test d'agrégation plaquettaire, test Elisa, test à la sérotonine marquée, score des 4Ts,
- données sur la conduite tenue au terme de la démarche diagnostique et thérapeutique : déclaration au centre de pharmacovigilance, notification dans le courrier de sortie,
- conclusion diagnostique retenue et évaluation de la pertinence de la prescription d'Orgaran®.

La conclusion diagnostique de TIH ou non a été établie a posteriori, à partir des données du dossier, en concertation avec un médecin interniste (Dr El Kouri et un médecin du laboratoire d'hémostase (Dr Ternisien). L'évaluation de la prescription d'Orgaran® (gestion correcte ou non) a été effectuée avec ces mêmes médecins, en tenant compte de l'indication de la prescription, du maintien à bon escient ou non de l'Orgaran® en fonction de la cinétique des plaquettes et du résultat des tests de confirmation biologique.

2. Résultats

Durant les six mois de l'étude, soixante huit patients ont reçu du danaparoïde lors de leur hospitalisation au CHU de Nantes. Les données concernant les dossiers de ces soixante huit patients sont synthétisées dans 5 tableaux (annexe 5).

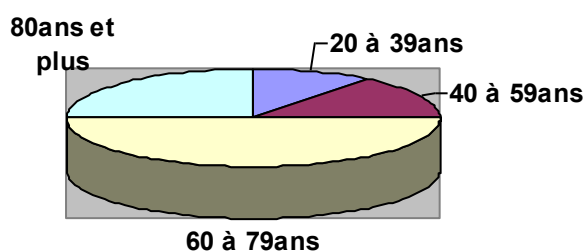
Le patient 59 a bénéficié d'un traitement par Orgaran® à deux reprises, dans deux services différents, ces deux prescriptions sont analysées séparément pour cette étude (patient 59 et 59 bis).

2.1 Identité des patients

2.1.1 Répartition en fonction de l'âge

L'âge moyen de ces 68 patients est de 66,7ans, avec des extrêmes allant de 22 à 98 ans. 7 patients sont âgés de 20 à 39 ans (soit 10,3%), 10 ont de 40 à 59 ans (soit 14,7%), 34 ont de 60 à 79 ans (soit 50%) et 17 patients ont plus de 80 ans (soit 25%).

Répartition en fonction de l'âge



2.1.2 Répartition en fonction du sexe

Parmi les 68 patients ayant reçu du danaparoïde, 45,6% sont des femmes et 54,4% sont des hommes.

2.1.3 Les décès

8 malades sont décédés lors de leur hospitalisation (patients 7, 17, 46, 55, 56, 61, 64 et 65), l'un d'entre eux présentait une TIH (patient 56).

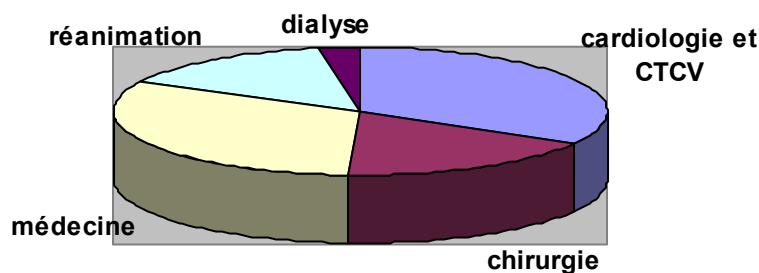
Parmi ces 7 patients, 1 avait moins de 39 ans, 4 avaient entre 60 et 79 ans et 2 avaient plus de 80 ans.

2.2 Données concernant l'hospitalisation

2.2.1 Répartition des patients en fonction du service ayant prescrit le danaparoïde

- 23 prescriptions de danaparoïde ont été initiées dans un service de cardiologie, de chirurgie cardiovasculaire ou thoracique (soit 33,3%),
- 12 prescriptions ont été initiées dans un service de chirurgie (autre que la CTCV) (soit 17,4%),
- 22 prescriptions ont été initiées dans un service de médecine (soit 31,9%),
- 10 prescriptions ont été initiées dans un service de réanimation, chirurgicale ou médicale (soit 14,5%),
- 2 prescriptions ont été initiées par le service d'hémodialyse (soit 2,9%).

Répartition selon le service prescripteur



2.2.2 Données concernant les antécédents des patients

Parmi les 68 patients, 23 avaient un antécédent de thrombopénie :

- 6 avaient dans leur dossier la notion d'une TIH; les résultats des tests ELISA ont été retrouvés dans deux des dossiers et étaient positifs, pour ces deux dossiers, les tests d'agrégation plaquettaire n'ont pas été retrouvés.
- 14 patients avaient un antécédent de thrombopénie autre, dont 3 en rapport avec une pathologie cancéreuse ou hématologique, 6 en rapport avec une cirrhose alcoolique, 1 en péripartum, 1 sous immunosuppresseur et 3 dont l'étiologie n'était pas précisée.
- 3 patients avaient à la fois des antécédents de thrombopénie sous héparine (sans test retrouvé) et de thrombopénie d'autre étiologie (hématologique, lupus et cirrhose alcoolique).

10 des 68 patients n'avaient jamais reçu de traitement héparinique avant l'hospitalisation en cours.

2.2.3 Données concernant le motif d'hospitalisation

3 des patients avaient pour motif d'hospitalisation la suspicion d'une TIH (patients 11, 14 et 22).

Les autres motifs sont variés, dominés par les pathologies cardiovasculaires (remplacement valvulaire, pontage).

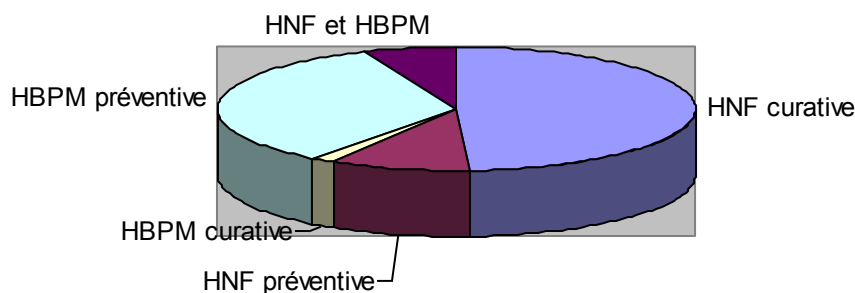
Pour les parties 2.3, 2.4 et 2.5, on ne tiendra pas compte des 6 patients ayant un antécédent de TIH connu, chez qui la prescription d'Orgaran® était systématique (patients 9, 10, 30, 36, 37 et 45).

2.3 Données concernant l'héparine incriminée

2.3.1 Répartition des patients selon l'héparine utilisée

- 37 patients ont reçu une héparine non fractionnée, dont 31 à doses curatives et 6 à doses préventives,
- 22 patients ont reçu une héparine de bas poids moléculaire, dont 1 à doses curatives et 21 à doses préventives,
- 4 patients ont reçu successivement une héparine non fractionnée et une héparine de bas poids moléculaires.

Répartition selon l'héparine incriminée



2.3.2 Voie d'administration

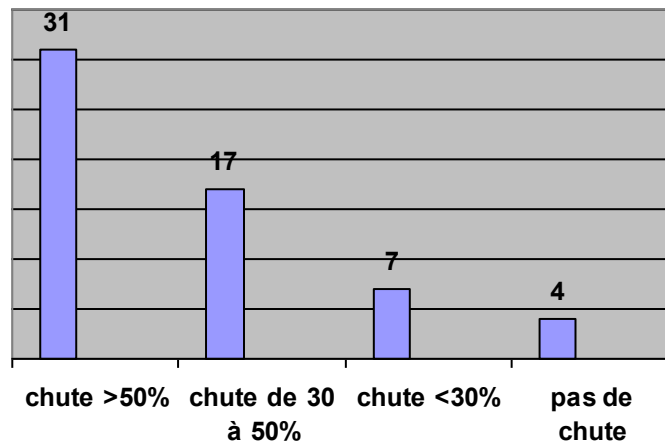
La voie d'administration la plus utilisée est la voie sous cutanée, avec 50 cas contre 12 pour la voie intraveineuse, 1 patient a reçu de l'héparine successivement par voie sous cutanée puis intraveineuse.

2.4 Données clinicobiologiques concernant la suspicion de TIH

2.4.1 La chute des plaquettes

- Avant le début du traitement par héparine, 23 patients présentaient déjà une thrombopénie ; avec moins de 100000 plaq/ μ L pour 10 d'entre eux (patients 2, 7, 13, 18, 27, 31, 34, 38, 59 et 63).
3 patients n'ont pas eu de taux de plaquettes de référence avant le début de l'héparine (patients 39, 42 et 60) ; pour l'un d'entre eux, le prélèvement effectué retrouvait des agrégats plaquettaires mais n'a pas été contrôlé sur tube citraté (patient 60).
- Le jour de l'arrêt de l'héparine :
 - 1 patient avait un taux de plaquettes $<10000/\mu$ L,
 - 48 patients avaient un taux de plaquettes entre 20000 et 100000/ μ L,
 - 8 patients avaient plus de 100000 plaquettes,
 - 5 patients n'avaient pas de thrombopénie (patients 11, 18, 22, 41 et 62),
 - 1 patient avait des agrégats plaquettaires, prélèvement non contrôlé sur tube citraté (patient 65).Le taux de plaquettes moyen à l'arrêt de l'héparine est de 85000/ μ L.
- Le taux de chute des plaquettes entre la numération de référence et le taux de plaquettes à l'arrêt de l'héparine est en moyenne de 54,1% :
 - 31 patients ont vu leurs plaquettes chuter de 50% ou plus,
 - 17 de 30 à 49%,
 - 7 de moins de 30% (patients 7, 11, 31, 38, 57, 62 et 63),
 - 4 patients n'ont pas eu de chute de leurs plaquettes (patients 18, 22, 27 et 59).Pour 4 patients, le taux de chute n'a pas pu être calculé (patients 39, 42, 60 et 65) soit par absence de taux de référence, soit en raison d'agrégats plaquettaires.
- Parmi les 4 patients n'ayant ni thrombopénie, ni chute significative de leurs plaquettes (patients 11, 18, 22 et 62), un seul présentait une majoration de thrombose justifiant la mise sous Orgaran[®] (patient 62) ; pour le patient 11, la thrombopénie s'est corrigée spontanément alors que le patient était toujours sous HBPM, il s'agissait probablement d'une TIH de type I ; pour les patients 18 et 22, le motif de la suspicion de TIH n'a pas pu être identifié d'après les éléments disponibles dans le dossier.
- Parmi les patients qui présentaient une thrombopénie antérieure au début de l'héparine, 7 ont reçu de l'Orgaran[®] sans que le taux de chute des plaquettes soit significatif (patients 7, 27, 31, 38, 57, 59 et 63). Pour aucun d'entre eux le diagnostic de TIH n'a été retenu, et la prescription d'Orgaran[®] a été considérée comme non justifiée.

Taux de chute des plaquettes

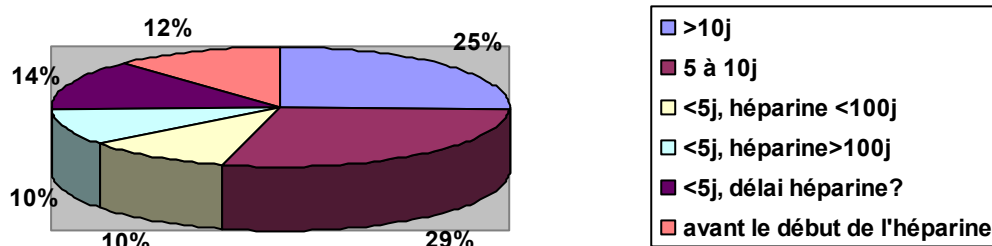


2.4.2 Le délai d'apparition de la thrombopénie par rapport au début de l'héparine

Le délai moyen est de 8 jours.

- Dans 15 cas, le délai était supérieur à 10 jours.
- Dans 17 cas, le délai était de 5 à 10 jours.
- Pour 20 patients, le délai était inférieur à 5 jours, 6 d'entre eux ayant reçu de l'héparine au cours des 100 derniers jours, 6 autres ont eu un traitement par héparine, mais datant de plus de 100 jours, pour les 8 autres, le délai du dernier traitement par héparine n'a pas pu être précisé.
- Pour 7 patients, la thrombopénie était antérieure à la mise sous héparine et ne s'est pas aggravée de façon significative.
- Dans 3 cas, le délai n'a pas pu être calculé, et pour 1 patient, le motif de la mise sous Orgaran® n'était pas une thrombopénie mais une majoration de thrombose.

Délai d'apparition de la thrombopénie



2.4.3 Eléments cliniques de suspicion de TIH

- 54 patients n'ont présenté ni complication thrombotique, ni complication hémorragique.
 - 3 patients ont présenté des complications hémorragiques (patients 16, 20 et 46).
 - 1 patient a présenté une thrombose veineuse (patient 66), 3 une pathologie thrombotique artérielle (patients 32, 38 et 62), pour le patient 62, la majoration de thrombose était l'argument principal de suspicion de TIH puisque ce patient n'a eu ni thrombopénie, ni chute de ses plaquettes.
 - 2 patients ont présenté à la fois des complications hémorragiques et thrombotiques (patients 56 et 67).

Parmi les patients ayant eu des complications thrombotiques ou hémorragiques, un seul avait effectivement une TIH (patient 56).

- Dans 11 des dossiers, aucune autre cause possible de thrombopénie n'a été trouvée. Pour les autres, les causes possibles sont variées et souvent multiples, réparties comme suit :
 - infectieuses : 21
 - chimiothérapies anticancéreuses : 6
 - médicamenteuses autres : 20
 - hémorragies : 8
 - carences en folates : 4
 - alcool, cirrhoses : 10
 - CEC : 6
 - CIVD : 3
 - cancérologiques : 13
 - maladie de système : 2

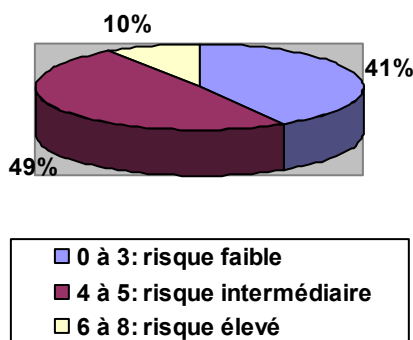
Pour 5 patients (40, 41, 46, 53 et 65), l'Orgaran® a été prescrit alors qu'il existait une autre cause évidente de thrombopénie.

2.4.4 Le score de probabilité clinique de TIH

Le score des 4Ts (annexe 1) a pu être calculé pour chaque patient a posteriori à partir des données clinicobiologiques des dossiers.

26 patients traités par Orgaran® avaient un score compris entre 0 et 3, c'est-à-dire avec faible risque de TIH, 31 avaient un score entre 4 et 5 (risque intermédiaire de TIH), seulement 6 patients avaient un risque élevé de TIH (score entre 6 et 8).

Score des 4Ts



2.4.5 Cinétique des plaquettes à l'arrêt de l'héparine

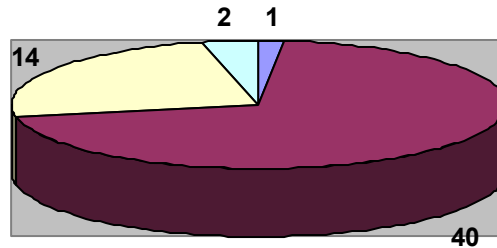
La cinétique des plaquettes à l'arrêt de l'héparine est un argument a posteriori pour le diagnostic de TIH. Pour 17 patients, l'arrêt de l'héparine n'a pas été suivi d'une remontée des plaquettes (pour aucun d'entre eux le diagnostic de TIH n'a été retenu), 1 patient n'avait pas de thrombopénie, les 45 autres ont vu leurs plaquettes se normaliser dans les 10 jours suivant l'arrêt de l'héparine.

2.5 Les tests biologiques de diagnostic de TIH

2.5.1 Prescription des tests

- 6 patients ont reçu de l'Orgaran® sans que les tests de diagnostic de TIH n'aient été prescrits. Pour deux d'entre eux, il s'agit d'une erreur de prescription d'examen biologique, puisque des tests de recherche d'IgG associées aux plaquettes par cytométrie de flux ont été effectués à la place de la recherche dans le sang d'anticorps antiplaquettaires héparine-dépendant.
- Le prélèvement sanguin doit être réalisé de façon optimale entre 24 et 72 heures après l'arrêt de l'héparine (après 24 heures afin d'augmenter la sensibilité des tests, et avant 72 heures afin de ne pas retarder le diagnostic).
Parmi les 57 patients pour qui les tests ont été réalisés, 40 bilans ont été prélevés entre 24 et 72 heures suivant l'arrêt de l'héparine ; 1 bilan a été prélevé avant les 24 heures recommandées, et 16 bilans ont été prélevés plus de 3 jours après l'arrêt de l'héparine. Pour 2 des patients dont les tests ont été prélevés tardivement, il s'agit d'une erreur du laboratoire, pour les 14 autres, il s'agit d'un retard de prescription.

Délai de prélèvement des tests biologiques

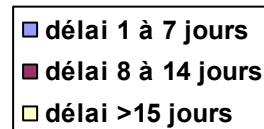
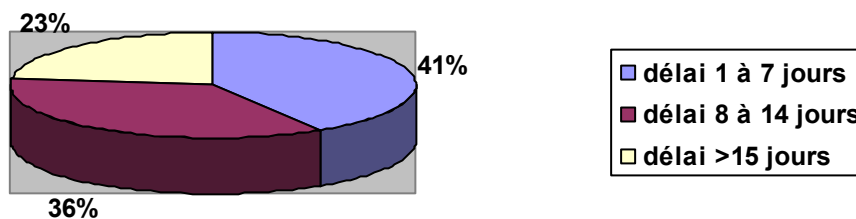


2.5.2 Délai de réponse des examens complémentaires

Le délai de réponse des résultats des tests est en moyenne de 10,36 jours, avec des extrêmes allant de 1 à 30 jours. Pour 1 patient, les tests n'ont pas été réalisés par le CHU de Nantes, le délai de réponse n'est donc pas connu, il s'agit d'un patient ayant été transféré secondairement au CHU.

- Pour 23 patients, les résultats ont été obtenus dans la semaine suivant le prélèvement.
- Pour 20 patients, le délai de réponse allait de 8 à 14 jours.
- Pour 13 patients, ce délai était supérieur à 15 jours, retardant le diagnostic de TIH et prolongeant la durée du traitement par Orgaran®.

Délai de réponse des résultats des tests



2.5.3 Résultats des tests

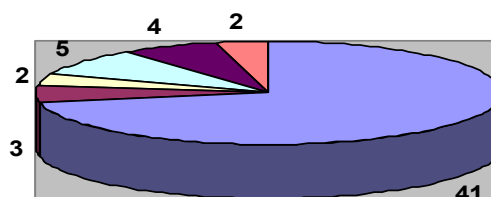
- Résultats des tests d'agrégation plaquettaire (AP):
 - 49 patients ont eu un test d'agrégation plaquettaire négatif
 - 3 ont eu un test positif
 - 4 patients ont eu un test douteux ou ininterprétable
 - 1 patient a eu un test élisa sans test d'agrégation plaquettaire.

- Résultats des tests élisa :
 - 41 patients ont eu un test élisa négatif.
 - 8 patients ont eu un résultat positif (densité optique >1,000) pendant l'hospitalisation, les patients ayant un antécédent de TIH avec élisa positif ne sont pas pris en compte (patient 36 et 37).
 - Pour les 8 autres, le test est douteux, la densité optique étant comprise entre 0,400 et 1,000.
 - 1 patient a eu le test d'agrégation plaquettaire (résultat négatif) sans test élisa associé (patient 17), la conclusion diagnostique a pu cependant être émise, ne retenant pas l'hypothèse d'une TIH de type II.
- Résultats des tests à la sérotonine marquée (SRA) :
 Ce test est indiqué lorsque les résultats des deux autres tests sont discordants et ne permettent pas de conclure. Dans cette étude, 11 patients ont eu des résultats discordants, avec un test négatif ou douteux, et l'autre positif :
 - pour 4 patients, le test n'a pas été prescrit (patients 40,41, 65 et 68)
 - pour le patient 59 bis, le test SRA n'a pas été prescrit puisqu'il avait été réalisé 3 semaines avant et était positif (patient 59)
 - pour 4 patients dont le test SRA a été prescrit, le laboratoire a oublié d'envoyer le prélèvement (patients 43, 58, 64 et 66) dans le laboratoire habilité (Tours)
 - les 2 autres patients ont eu un test SRA positif (patients 14 et 59).

Le patient 3 a eu un test SRA alors que les 2 autres tests étaient négatifs et que la suspicion clinique de TIH était intermédiaire. Le test est revenu négatif.

Pour les 2 patients qui n'ont eu qu'un seul des deux tests, le test SRA n'a pas été prescrit (patients 17 et 22).

Résultats des tests biologiques



■ AP et élisa négatifs	■ AP et élisa positifs
□ AP et élisa discordants, SRA positif	□ AP et élisa discordants, SRA non prescrit
■ AP et élisa discordants, oubli d'envoi du SRA	■ 1 test sur 3 réalisé

2.5.4 Corrélation entre les résultats des tests et les conclusions diagnostiques

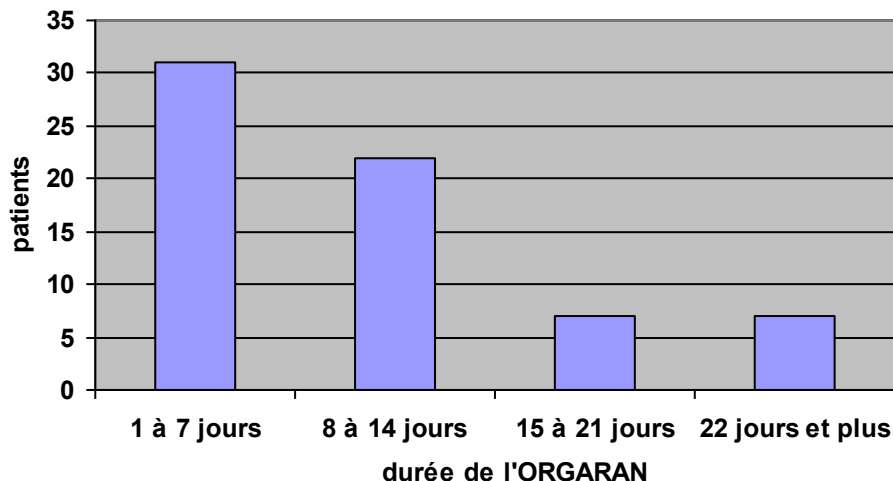
- Les 41 patients ayant eu des tests négatifs n'avaient pas de TIH.
- Les 3 patients ayant eu un test d'AP et un test élisa positifs avaient effectivement une TIH de type II (patients 8, 44 et 56).

- Deux des patients ayant eu des tests discordants et un test SRA positif avait une TIH (patients 14 et 59)
- Pour les 4 patients dont le SRA était indiqué mais n'a pas été prescrit, le diagnostic de TIH n'a pas été retenu ; pour les 4 patients dont le prélèvement pour le test SRA n'a pas été envoyé, aucune conclusion quant au diagnostic de TIH n'a pu être émise.
- Les 2 patients ayant eu un seul des tests n'avaient pas de TIH.

2.6 Le traitement par Orgaran®

2.6.1 Durée du traitement

La durée moyenne du traitement par Orgaran® est de 9,91 jours, pour 2 patients, la durée n'a pas pu être calculée car il s'agit de patients hospitalisés régulièrement pour hémodialyse, et ayant une TIH diagnostiquée plusieurs années auparavant. Pour les autres, la durée du traitement se répartit comme suit :

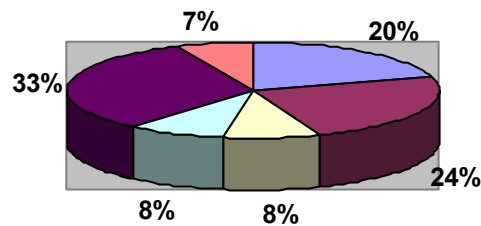


2.6.2 Motif de l'arrêt de l'Orgaran®

Pour cette partie, les patients ayant une TIH de type II ou un antécédent de TIH sont exclus (patients 8, 9, 10, 14, 30, 36, 37, 44, 45 et 56).

- Le motif le plus fréquent d'arrêt de l'Orgaran® est la sortie d'hospitalisation, concernant 19 patients.
- Les résultats des tests biologiques (AP, éliasa et SRA) sont à l'origine de l'arrêt de l'Orgaran® dans 12 cas.
- Pour 14 patients, l'Orgaran® a été suspendu pour une raison clinique.
- 5 fois, l'Orgaran® a été arrêté car les AVK étaient équilibrés, et pour 5 patients, il s'agissait d'un motif biologique autre que les résultats des tests.
- Dans 4 dossiers, le motif d'arrêt n'a pas été identifié.

Motif de l'arrêt de l'ORGARAN



■ résultats des tests	■ motif clinique	□ AVK équilibrés
□ motif biologique autre	■ sortie d'hospitalisation	■ non identifié

2.6.3 Délai entre les résultats des tests et l'arrêt de l'Orgaran®

Sont exclus les patients ayant une TIH et les patients n'ayant pas eu de test.

- Pour 30 patients, l'Orgaran® a été arrêté avant que les résultats des tests ne soient connus, les tests n'ont donc pas influencé la décision de poursuivre ou non le traitement. Le délai moyen précédent le résultat des tests est de 8,2 jours.
- Pour les 22 patients chez qui l'Orgaran® a été arrêté après les résultats des tests, le délai moyen est de 3,45 jours.

2.6.4 Durée justifiée du traitement par Orgaran®

Sont exclus les 2 patients d'hémodialyse pour qui la durée n'a pas pu être calculée, mais dont l'indication était justifiée.

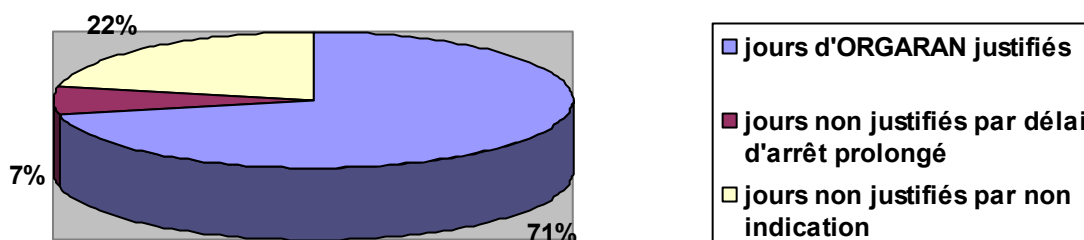
Après analyse de chaque dossier, la durée justifiée d'Orgaran® a été calculée pour chaque patient, en tenant compte des arguments cliniques et biologiques de suspicion de TIH, du motif et du délai d'arrêt de l'Orgaran®.

- Pour 44 patients, la durée totale du traitement par Orgaran® semble justifiée.
- Pour les autres, on distingue 3 cas :
 - la durée du traitement n'est pas justifiée en raison du délai entre l'obtention des résultats des tests et l'arrêt de l'Orgaran®. Ainsi, 7 patients ont reçu de l'Orgaran® après que les tests aient infirmé le diagnostic de TIH, représentant un total de 32 jours non justifiés de traitement par Orgaran®.
 - la prescription initiale d'Orgaran® n'est pas justifiée, soit parce que la cinétique des plaquettes n'est pas en faveur d'une TIH, soit parce qu'il existe une autre cause évidente de thrombopénie. Après relecture des dossiers, on retrouve 14 cas où l'Orgaran® n'aurait pas du être prescrit, ce qui représente un total de 134 jours de traitement.

- pour 1 patient les 2 causes sont mêlées, puisque l'indication n'est pas justifiée et que l'Orgaran® a été poursuivi malgré les résultats négatifs des tests, ce cas représente 24 jours de traitement non justifiés.

Au total, 190 jours d'Orgaran® ne semblent pas justifiés, sur une durée cumulée de 664 jours, soit 28,6% des prescriptions d'Orgaran® auraient pu être évitées.

Durée d'ORGARAN justifiée et non justifiée



2.7 Information dans le dossier médical

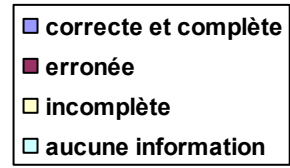
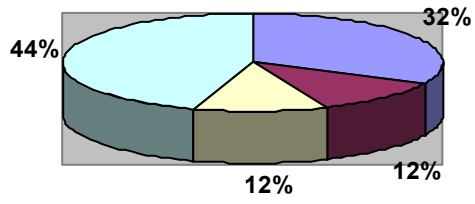
2.7.1 Déclaration de pharmacovigilance

La déclaration au centre de pharmacovigilance de toute suspicion de TIH est une étape obligatoire de la prise en charge. Dans cette étude, 4 cas ont été déclarés, 2 d'entre eux avaient une TIH de type II confirmée (patients 44 et 56), pour les deux autres, ce diagnostic n'a pas été retenu (patients 20 et 41).

2.7.2 Compte-rendu d'hospitalisation

- Dans cette étude, pour 31 patients aucune information n'est faite dans le courrier d'hospitalisation.
- Pour 22 patients, les résultats et la conclusion diagnostique sont signalés dans le courrier de sortie, de façon complète et correcte.
- Pour 8 patients, l'information dans le courrier de sortie est erronée, dans les 8 cas, il s'agit d'une erreur par excès, le courrier comportant comme conclusion le diagnostic de TIH alors que pour 7 patients, la thrombopénie n'est pas attribuable à l'héparine, et pour 1 patient, il n'est pas possible de conclure.
- Pour 8 patients, le compte rendu d'hospitalisation est incomplet, sans résultat biologique ou sans conclusion diagnostique précise.

Information dans le courrier de sortie



2.8 Les cas de TIH de type II

Durant les six mois de cette étude, 5 cas de TIH de type II ont été diagnostiqués :

- Patient 8

Il s'agit d'une femme âgée de 80 ans hospitalisée pour un problème de maintien à domicile, qui a présenté après 6 jours d'HBPM à dose préventive une thrombopénie à 109000 plaquettes, soit une chute de 87%. Son score des 4Ts était à 5. Les tests, tous les deux positifs, ont été réalisés précocement, avec une réponse du laboratoire rapide (2 jours). L'information dans le courrier de sortie était complète et juste. Ce cas n'a pas été signalé au centre de pharmacovigilance.

- Patient 14

Cette femme de 85 ans a été transférée au CHU pour une suspicion de TIH alors qu'elle était hospitalisée à Ancenis pour la pose d'une prothèse de hanche, avec suspicion en post opératoire d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. La thrombopénie (109000 plaquettes, soit une chute de 59%) est survenue après 3 jours d'HNF à dose curative. Le score des 4Ts était à 6. L'hypothèse de l'embolie pulmonaire avec phlébite a été infirmée. Les tests, réalisés après 4 jours d'arrêt de l'héparine, étaient discordants, avec un test d'agrégation négatif, un test ELISA douteux (DO 0,873). Le test SRA, positif, a permis de retenir le diagnostic de TIH de type II. Le courrier de sortie comportait les éléments diagnostiques, mais la déclaration au centre de pharmacovigilance n'a pas été faite.

- Patient 44

Il s'agit d'un homme âgé de 66 ans hospitalisé pour un remplacement valvulaire, ayant présenté une thrombopénie à 41000/ μ L (73% de chute) sous HNF à dose curative. Le score des 4Ts était à 6. Les tests réalisés 2 jours après l'arrêt de l'héparine étaient positifs, la réponse a été rapide (2 jours). Le diagnostic de TIH a été noté dans le courrier de sortie et a été déclaré au centre de pharmacovigilance.

- Patient 56

Cette femme de 72 ans, hospitalisée pour un double pontage coronarien a présenté dans les suites opératoires une thrombopénie à 40000/ μ L (chute de 81%) après 9 jours d'HNF à dose curative, avec complications hémorragiques et thrombotiques (ischémies des membres inférieurs, ischémies splénique, rénale et colique). Le score des 4Ts était donc à 7, les tests, tous les deux positifs, ont été prélevés dans un délai satisfaisant (2 jours), mais la réponse du laboratoire a été longue (17 jours). L'Orgaran® a été interrompu après 16 jours en raison d'une suspicion d'allergie croisée, finalement infirmée. La patiente est décédée des suites des complications thrombotiques et hémorragiques. Le courrier de décès contenait les informations relatives au diagnostic de TIH, la déclaration au centre de pharmacovigilance a été faite.

- Patient 59

L'histoire clinicobiologique de ce patient est particulière. Hospitalisé pour une jejunostomie sur cancer de l'œsophage, cet homme de 72 ans présentait une thrombopénie à 87000/ μ L avant le début du traitement par héparine, le taux de plaquettes le premier jour de l'HNF (dose curative) est à 60000, avec une remontée à 124000 après 6 jours sous HNF, puis rechute à 101000 le jour d'arrêt de l'héparine. Les tests prélevés le lendemain sont discordants, avec un test d'agrégation ininterprétable, et un test élisa positif (DO 1,822) ; le test SRA est donc réalisé, et revient positif. Le score des 4Ts est à 1, et la cinétique de la thrombopénie est compatible avec la chimiothérapie anticancéreuse. La suspicion clinique de TIH est donc faible, alors que les tests biologiques sont en faveur de ce diagnostic. L'Orgaran[®] a ensuite été interrompu et remplacé par une prophylaxie par HBPM, les plaquettes étaient alors à 135000/ μ L. Après 8 jours d'HBPM, leur taux a chuté de 41%, le score des 4Ts à ce moment là était à 5. Les tests d'agrégation et élisa ont été recontrôlés, avec à nouveau un test d'agrégation ininterprétable, le test élisa était lui douteux, avec une DO à 0,500). Les plaquettes se sont normalisées à l'arrêt de l'HBPM. La conclusion diagnostique pour ce patient est double, le premier épisode de thrombopénie n'est pas attribuable à l'héparine, par contre, pour le deuxième épisode, le diagnostic de TIH de type II a été retenu, sur des arguments biologiques et cliniques (cinétique des plaquettes).

Pour 2 des 6 patients ayant un antécédent de TIH, le diagnostic a été vérifié :

- Patients 36 et 37

Leur histoire est similaire puisqu'il s'agit de deux femmes âgées de 72 et 79 ans, hospitalisées de façon itérative pour hémodialyse, pour qui la prescription d'Orgaran[®] est justifiée par la notion d'un antécédent de TIH, avec notification des résultats des tests dans le dossier médical.

Pour 4 patients de cette étude, le diagnostic de TIH n'est pas vérifiable :

- Patients 9, 10, 30 et 45

Il s'agit de patients pour qui le diagnostic de TIH est signalé antérieurement dans le dossier médical, sans que les résultats des tests biologiques ou l'histoire clinique n'apparaissent. La prescription d'Orgaran[®] est donc inévitable, le diagnostic de TIH ne peut être ni confirmé ni infirmé.

Dans 5 cas, aucune conclusion n'a pu être émise :

- Patient 43

Cette femme de 67 ans hospitalisée pour remplacement valvulaire et pontage a vu son taux de plaquettes chuter de 79%, alors qu'elle était sous HNF à dose curative. La thrombopénie a débuté le jour même de la mise sous héparine, jour de son intervention chirurgicale avec CEC. Le score des 4Ts à 2 est peu en faveur d'une TIH. Les tests, prélevés 9 jours après l'arrêt de l'héparine, étaient discordants, avec un test d'agrégation négatif, et un test élisa positif à 2,243 (dans les suites d'une CEC). Le test SRA qui aurait pu permettre de conclure n'a pas été envoyé par le laboratoire. La patiente n'a pas présenté de complication thrombotique ni

hémorragique, les plaquettes se sont normalisées en 7 jours. Le compte rendu d'hospitalisation est incomplet et erroné puisque les résultats des tests n'apparaissent pas et la conclusion retenue est celle d'une TIH de type II, alors que la cinétique des plaquettes et les tests sont aussi compatibles avec une thrombopénie liée à la CEC.

- Patient 49

Il s'agit d'un homme âgé de 76 ans, opéré sous CEC pour un remplacement valvulaire et qui a présenté le jour même (sous HNF depuis moins de 24 heures) une thrombopénie à 86000/ μ L. L'Orgaran[®] a été prescrit pendant 7 jours, sans que les tests biologiques n'aient été réalisés. Les plaquettes se sont corrigées en 8 jours. La conclusion de ce dossier est donc impossible, hors, le courrier de sortie comportait comme conclusion le diagnostic de TIH de type II.

- Patient 58

Il s'agit d'un homme de 73 ans, hospitalisé pour remplacement valvulaire et pontage sous CEC. La thrombopénie a débuté le jour de la CEC qui est aussi le premier jour du traitement par HNF à dose curative, pour atteindre 54000 plaq/ μ L 2 jours après. Les plaquettes se sont ensuite normalisées en 6 jours. Les tests, prélevés 2 jours après l'arrêt de l'HNF, étaient discordants (AP douteux, élisa 2,293), et le test SRA n'a pas été envoyé par le laboratoire. Il n'est donc pas possible de conclure ce dossier. Le courrier de sortie comprenait la notion d'une suspicion de TIH, sans que les résultats des tests ne soient notés.

- Patient 64

Cet homme de 85 ans était hospitalisé dans les suites d'un infarctus du myocarde avec OAP (œdème aigu pulmonaire), traité médicalement. Son taux de plaquettes a chuté à 96000/ μ L après 11 jours d'HBPM à dose préventive, puis s'est normalisé en 4 jours. Le score de probabilité clinique était à 5. Le test d'AP est revenu négatif, avec un test ELISA positif à 1,438 DO, le test SRA n'a pas été envoyé par le laboratoire. Le patient est décédé un mois plus tard, d'un nouvel OAP. Le courrier ne contenait pas d'information sur la suspicion de TIH.

- Patient 66

Il s'agit d'une femme de 55 ans hospitalisée pour infarctus du myocarde avec pose de stent, compliquée d'abord d'une hémorragie ayant nécessité la ligature de l'artère circonflexe, puis d'une sténose du stent. L'HNF à dose curative a été arrêtée après 13 jours en raison d'une thrombopénie à 71000/ μ L (contrôlée sur tube citraté car le premier tube contenait des agrégats). Cette patiente a eu des complications thrombotiques (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs), la suspicion clinique de TIH est donc forte, le score des 4Ts est en faveur de cette hypothèse (score à 7) et les plaquettes se sont normalisées en 7 jours. Pourtant, les deux tests, prélevés 2 jours après l'arrêt de l'héparine, sont douteux (élisa 0,670 DO). La réponse du laboratoire a été tardive (28 jours), et le test SRA n'a pas été envoyé. Les arguments cliniques sont donc en faveur d'une TIH, mais les tests ne permettent pas de conclure. Dans le courrier de sortie, la conclusion retenue est celle d'une TIH probable, avec résultats des tests en attente ; lors de la réception des résultats, il n'a pas été fait de courrier complémentaire.

3. Discussion

L'étude des dossiers des 68 patients ayant bénéficié d'un traitement par Orgaran® entre le 1er janvier et le 30 juin 2006 a permis de mettre en évidence que 28,6% des prescriptions d'Orgaran® auraient pu être évitées.

En effet, pour 22 patients, la prescription d'Orgaran® est discutable, soit parce que l'indication n'est pas justifiée (pour 14 patients), soit parce que l'Orgaran® a été poursuivi alors que les tests diagnostiques n'étaient pas en faveur d'une TIH de type II (pour 7 patients), soit pour les 2 motifs (pour 1 patient).

Il semble donc intéressant d'identifier les pratiques ayant conduit à ces prescriptions non justifiées afin de mettre en œuvre les actions adéquates.

3.1 Difficultés rencontrées dans la démarche diagnostique de la TIH

3.1.1 Cinétique des plaquettes

Cette cinétique ne peut pas être correctement évaluée si l'on ne dispose pas de taux de plaquettes de référence, la surveillance des plaquettes avant et après le traitement par héparine est d'ailleurs obligatoire dans les RCP. Dans cette étude, on constate que 2 patients n'ont pas eu de taux de plaquettes de référence. Par ailleurs, contrairement aux recommandations de la conférence d'experts ⁽¹³⁾, le patient 60, pour qui le premier prélèvement contenait des agrégats plaquettaires, n'a pas eu de contrôle sur tube citraté.

Le deuxième constat concerne les patients chez qui la thrombopénie est antérieure à la mise en route de l'héparine ; en effet, la suspicion de TIH dans ce cas est justifiée si l'on observe une chute d'au moins 30% des plaquettes suite au traitement héparinique. Dans cette étude, on retrouve 7 patients chez qui la thrombopénie préexistait et ne s'est pas aggravée de façon significative.

Par ailleurs, 3 autres patients ont été traités par Orgaran® alors qu'ils n'ont eu ni thrombopénie, ni taux de chute significatif, ni motif clinique identifié justifiant la suspicion de TIH. Pour ces patients, le taux de plaquettes a chuté temporairement mais s'est corrigé spontanément malgré la poursuite de l'héparine, une telle cinétique n'est pas compatible avec une TIH de type II.

Dans 8 dossiers, le délai d'apparition de la thrombopénie n'a pas pu être interprété car les antécédents de traitement par HNF ou HBPM n'étaient pas connus.

La cinétique des plaquettes à l'arrêt de l'héparine est un argument a posteriori pour le diagnostic de TIH, mais ne peut pas être utilisé seul pour décider de la poursuite ou non du traitement par Orgaran®.

3.1.2 Arguments cliniques

Dans cette étude, l'existence de complications thrombotiques ou hémorragiques a influencé la prescription d'Orgaran® chez un seul patient (patient 62). En effet pour ce patient, le seul motif de suspicion de TIH était la majoration d'une thrombose artérielle, en peropératoire, malgré une héparinothérapie bien conduite, sans que le taux de plaquettes ne chute. Le diagnostic de TIH chez ce patient a finalement été infirmé.

L'existence d'autres causes possibles de thrombopénie est un élément important de la démarche diagnostique de TIH.

Dans cette étude, 5 patients ont été traités par Orgaran® pour une suspicion de TIH alors que la cinétique des plaquettes et le contexte clinicobiologique étaient en faveur d'une autre étiologie à la thrombopénie. Ainsi, l'existence d'anomalies biologiques associées, comme une leucopénie ou une anémie, n'est pas en faveur du diagnostic de TIH.

3.1.3 Score de probabilité clinique

Le score de probabilité clinique de TIH (ou score des 4Ts) est une aide au diagnostic.

Pourtant, dans cette étude, le score des 4Ts n'apparaissait dans aucun des dossiers médicaux, le laboratoire d'hématologie l'avait calculé pour 10 des 57 patients ayant eu un test d'agrégation plaquettaire ou élisa. Pour les besoins de l'étude, le score a donc été calculé a posteriori pour chaque patient, en fonction des données des dossiers médicaux.

Parmi les 10 patients pour qui le score avait été calculé par le laboratoire d'hématologie, le score calculé a posteriori était différent pour 4 d'entre eux (patients 4, 33, 47 et 53).

Pour les 15 patients chez qui l'indication de l'Orgaran® est considérée comme non justifiée, le score des 4Ts était majoritairement faible (12 scores entre 0 et 3 ; 3 scores entre 4 et 5).

3.2 Difficultés rencontrées lors de la pratique des examens complémentaires biologiques

- Choix des tests

Concernant la prescription des examens biologiques, le choix opéré par le laboratoire d'hématologie du CHU de Nantes est de réaliser dans un premier temps deux tests, un test d'agrégation plaquettaire (test fonctionnel) et un test élisa (méthode immunoenzymatique). En cas de discordance entre les résultats de ces deux tests, un prélèvement est envoyé au laboratoire de Tours pour réalisation d'un test à la sérotonine marquée (SRA).

Afin que la démarche soit optimale, le délai de réalisation des tests et d'obtention des résultats doit être le plus court possible.

Dans cette étude, on constate que 6 patients traités par Orgaran® n'ont pas eu les tests adéquats. Pour deux d'entre eux, il s'agit d'une erreur dans le choix des examens complémentaires, des tests immunologiques de recherche d'anticorps anti-plaquettes ayant été réalisés.

Ces tests sont de deux types.

- Le coombs plaquettaire direct (méthode de Dixon) : c'est une recherche d'IgG associées aux plaquettes (PAIg) par cytométrie de flux. Le prélèvement doit être fait sur tube EDTA et envoyé au laboratoire d'immunologie, les plaquettes du malade sont isolées et lavées, les éventuels anticorps sont révélés avec un anti IgG humaine marqué au fluorochrome.
- Le coombs plaquettaire indirect : c'est une recherche d'anticorps antiplaquettes sériques, réalisée par le laboratoire d'immunologie, sur un prélèvement sur tube sec. Les plaquettes du témoin sont incubées avec le sérum du malade, les éventuels anticorps antiplaquettes sont révélés avec un anti IgG humaine marqué au fluorochrome.

Ces tests, réalisés par le laboratoire d'immunologie, ne sont pas indiqués dans la suspicion de TIH, puisque, contrairement aux tests fonctionnels et au test élisa, réalisés par le laboratoire d'hématologie, ils ne sont pas spécifiques des anticorps anti-plaquettes héparine-dépendant.

- Délai de prélèvement

Le délai de prélèvement est un élément important pour la rapidité du diagnostic. Dans cette étude, un seul patient a eu un prélèvement trop précoce, avec un délai entre l'arrêt de l'héparine et le prélèvement inférieur à 24 heures, ce qui diminue la sensibilité du test en raison de la demi vie d'élimination de l'héparine dans le sang du malade. Le problème plus fréquemment rencontré est celui d'un délai excédant 3 jours, retardant ainsi le diagnostic de TIH. Ce délai est le plus souvent dû à un retard de prescription par le médecin en charge du patient (14 cas), dans 2 cas, les tests ont été prescrits dans un délai acceptable, le retard venait d'une erreur de réalisation du laboratoire.

- Délai de réponse

La rapidité de la réponse du laboratoire est également un élément essentiel de la prise en charge des suspicions de TIH. De façon optimale, la réponse devrait être obtenue dans les 3 jours, mais ce délai est difficile à respecter en pratique car les tests sont de réalisation longue et délicate, et les demandes sont variables et parfois difficile à regrouper. Durant l'étude, le temps de réponse moyen était de 10,36 jours, avec des extrêmes allant de 1 à 30 jours. 59% des résultats ont été rendus avec un délai supérieur à 7 jours. Depuis, le laboratoire d'hématologie du CHU de Nantes a amélioré son temps de réponse en réalisant les tests une fois par semaine.

- Réalisation du test SRA

Le test SRA n'est pas réalisé au CHU de Nantes car il nécessite l'utilisation de réactifs radiomarqués. Il est indiqué en cas de résultats discordants des tests fonctionnels et immunoenzymatiques, afin d'aider à l'établissement d'une conclusion diagnostique.

Dans l'étude, ce test, indiqué chez 10 patients n'a été réalisé que chez 2 d'entre eux, et s'est avéré positif.

Les 8 autres patients n'ont pas eu le test : dans 4 cas par absence de prescription par le médecin du service, pour ces 4 patients, le diagnostic de TIH de type II n'a finalement pas été retenu ; dans les 4 autres cas, par oubli d'envoi du prélèvement par le laboratoire d'hématologie, pour ces patients, l'absence de test SRA a été une entrave à la conclusion diagnostique.

3.3 Mésusages concernant la prescription d'Orgaran®

La posologie de l'Orgaran® n'a pas pu être utilisée pour cette étude puisque le poids des patients n'est que rarement noté dans les dossiers, il n'a donc pas été possible de savoir si les posologies prescrites correspondent à des doses curatives ou préventives.

Si la rapidité de la réponse du laboratoire est essentielle, la durée entre les résultats des tests et l'arrêt de l'Orgaran® est elle aussi un élément important. En effet, cette étude retrouve 7 patients pour qui l'Orgaran® a été poursuivi malgré des tests négatifs et l'absence de forte suspicion clinique. Si la prescription d'arrêt de l'Orgaran® avait été faite le jour de la réponse du laboratoire, 32 jours de traitements auraient pu être évités (soit 7% des prescriptions d'Orgaran® sur la durée de l'étude).

3.4 Le manque d'information concernant la suspicion de TIH

La conférence d'expert de 2002 insiste sur l'importance d'une conclusion diagnostique claire, qui doit apparaître dans le dossier médical du patient et dans le compte-rendu d'hospitalisation, y compris si le diagnostic de TIH de type II est exclu.

De plus, si le diagnostic de TIH de type II est retenu, le patient doit en être informé et un certificat médical attestant la TIH doit lui être remis, afin de permettre une prévention secondaire adéquate.

L'importance de ces démarches est mise en évidence par les dossiers 9, 10, 30 et 45. En effet, ces patients sont étiquetés comme ayant des antécédents de TIH, sans que ce diagnostic soit vérifiable puisque les résultats des tests et la démarche diagnostique n'apparaissent nulle part, la prescription d'Orgaran® est dans ce cas inévitable, mais pas forcément justifiée. Ces 4 cas représentent 37 jours de traitement par Orgaran®.

Dans cette étude, seulement 22 patients (soit 32% des patients ayant reçu de l'Orgaran®) ont dans leur compte-rendu d'hospitalisation une information juste et complète concernant la conclusion diagnostique. 4 des 5 patients chez qui une TIH de type II a été diagnostiquée durant l'étude en font partie.

Pour 44% des patients, aucune donnée concernant la suspicion de TIH n'apparaît dans le courrier de sortie, hors, pour le patient 59bis, le diagnostic de TIH a été retenu ; pour le patient 64, la suspicion de TIH n'est pas élucidée puisqu'il manque le test SRA pour affirmer ou infirmer l'hypothèse de TIH de type II. Pour le patient 30, qui a un antécédent de TIH non vérifiable, rien n'est signalé, ni dans les antécédents, ni dans la conclusion. Les 28 autres patients n'avaient pas de TIH.

Dans 8 cas, l'information est erronée, le courrier concluant à une TIH de type II alors que pour 7 d'entre eux, le diagnostic de TIH est réfuté. Pour le huitième, la conclusion est impossible puisque aucun test biologique n'a été effectué.

Pour les 8 autres patients, le courrier est incomplet, sans conclusion claire, sans résultat biologique. Lorsque les résultats des tests sont parvenus après la sortie du patient, il n'a pas été fait de compte-rendu supplémentaire.

Le problème pour ces patients ayant dans leur compte-rendu une information incomplète ou erronée se posera en cas de nécessité d'une héparinothérapie ultérieure, tout antécédent de TIH injustifié entraînant une prescription d'Orgaran® abusive.

L'établissement d'un certificat médical remis au patient, attestant du diagnostic de TIH, n'a pas été vérifié dans cette étude rétrospective, mais il ne figurait trace d'un tel certificat dans aucun des dossiers consultés.

Par ailleurs, la déclaration de toute suspicion de TIH au centre de pharmacovigilance est obligatoire. Durant cette étude, 4 cas ont été déclarés au centre de pharmacovigilance du CHU, dont 2 avaient effectivement une TIH de type II. Il semble difficile d'obtenir une déclaration pour toute suspicion de TIH, cependant, cette déclaration est nécessaire pour toute TIH confirmée, lorsque la conclusion diagnostique n'est pas possible, ou lorsque la thrombopénie a des conséquences graves.

3.5 Mesures à mettre en œuvre afin d'optimiser la prise en charge des suspicions de TIH

Les dysfonctionnements rencontrés au cours de cette étude sur la prescription d'Orgaran® peuvent être résumés comme suit :

- erreurs concernant l'étude de la cinétique des plaquettes sous héparine
- manque de prise en compte des autres causes possibles de thrombopénie
- absence de réalisation du score de probabilité clinique de TIH
- erreurs de prescriptions d'examen complémentaires
- délai de prélèvement des examens complémentaires et délai de réponse du laboratoire trop long
- oubli d'envoi des prélèvements pour le test SRA par le laboratoire
- latence entre la parution des résultats et l'arrêt de l'Orgaran®
- erreurs de conclusion dans les comptes-rendus d'hospitalisation
- absence de déclaration au centre de pharmacovigilance.

Les usages ayant conduit à des prescriptions non justifiées d'Orgaran® peuvent être attribués soit aux médecins prescripteurs, soit au laboratoire d'hématologie. Cette distinction est importante pour pouvoir cibler les actions à mettre en place pour améliorer la prise en charge des TIH de type II.

Pour optimiser la prise en charge des suspicions de TIH de type II dans les services médicaux ou chirurgicaux, nous avons établi une fiche de synthèse sur la démarche diagnostique et sur la prescription d'Orgaran® (annexe 6), qui sera remise aux médecins prescripteurs, en association avec la pharmacie de l'hôpital, pour toute délivrance d'Orgaran®.

Cette fiche reprend notamment :

- l'importance de l'étude de la cinétique des plaquettes sous héparine
- l'importance de la recherche d'autres causes possibles de thrombopénie

- l'utilité du score de probabilité clinique de TIH de type II, qui pourra être calculé en association avec le laboratoire d'hématologie
- les modalités de prescription et de réalisation des examens complémentaires
- la nécessité d'arrêter l'Orgaran® dès la réception des résultats d'examens complémentaires s'ils infirment le diagnostic de TIH
- l'importance d'une information bien conduite dans les comptes-rendus d'hospitalisation, et de la déclaration au centre de pharmacovigilance.

De plus, cette fiche contient les coordonnées du laboratoire d'hématologie, du centre de pharmacovigilance et de la pharmacie, afin de faciliter le dialogue entre les intervenants.

En parallèle, des actions doivent être menées au niveau du laboratoire d'hématologie :

- La première mesure intéresse le score de probabilité clinique de TIH de type II, qui devrait être fait pour chaque patient pour qui des tests diagnostiques sont demandés, avec la participation du médecin ayant prescrit les tests.
- Le second point concerne le raccourcissement du délai de réponse des tests d'agrégation plaquettaire et élisa. Cette mesure a déjà été mise en œuvre depuis la fin de cette étude puisque le laboratoire d'hématologie a augmenté la fréquence de réalisation des tests, actuellement à une fois par semaine.
- Concernant les oublis d'envoi des tests SRA au laboratoire de Tours, la solution proposée est la mise en place dans le cahier de récapitulation des résultats des tests utilisé par le laboratoire, d'une partie spécifique pour le test SRA, qui devrait être complétée et vérifiée régulièrement.
- Par ailleurs, un appel téléphonique du laboratoire au service ayant prescrit les tests permettrait de s'assurer que le médecin prescripteur a pris connaissance des résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, et de discuter avec lui de la conduite à tenir en cas de résultats douteux.
- Lorsque les résultats des tests paraissent après la sortie d'hospitalisation du patient, il semblerait bénéfique que les résultats soient transmis avec un courrier du laboratoire au médecin prescripteur, mais aussi au médecin généraliste qui suit le patient, et en cas de transfert du patient dans un autre service, au médecin de ce service.
- Pour mettre en œuvre ces pratiques, il serait préférable qu'une personne (médecin biologiste ou interne) soit désignée responsable de la prise en charge des dossiers de suspicion de TIH, afin qu'aucune information ne s'égaré.

Pour que ces actions puissent être efficaces, il est essentiel que la prise en charge des suspicions de TIH de type II soit pluridisciplinaire, en effet, cette pathologie est rare mais potentiellement grave, et la démarche diagnostique n'est pas toujours aisée. Ainsi, les médecins du laboratoire d'hématologie qui s'occupent des dossiers de TIH, les médecins du centre de pharmacovigilance et les pharmaciens chargés de la délivrance de l'Orgaran® peuvent être d'une grande aide pour la conduite à tenir devant une suspicion de TIH dans des services où cette pathologie n'est pas habituelle.

Afin de favoriser les déclarations au centre de pharmacovigilance, il pourrait être envisageable de joindre à la délivrance d'Orgaran® le formulaire de déclaration (annexe 3), que le médecin prescripteur remplirait en coordination avec la pharmacie et la pharmacovigilance, lorsque le diagnostic de TIH est confirmé, ou lorsque la conclusion est impossible.

CONCLUSION

Au terme de cette étude portant sur les 68 patients traités par Orgaran® entre le 1er janvier et le 30 juin 2006 au CHU de Nantes, il apparaît qu'un tiers des prescriptions auraient pu être évitées, soit parce que l'indication était discutable, soit parce que le traitement a été poursuivi de façon non justifiée.

Plusieurs facteurs ayant conduit à ces abus de prescription ont pu être identifiés : difficultés dans la démarche diagnostique d'une suspicion de TIH de type II, erreurs de prescription ou de réalisation des examens complémentaires, manque d'information dans les dossiers ou les courriers de sortie d'hospitalisation et absence de déclaration de pharmacovigilance.

Afin d'améliorer la prise en charge des TIH de type II, plusieurs actions peuvent être proposées : élaboration d'une fiche d'aide au diagnostic de TIH de type II et à la prescription d'Orgaran®, amélioration des délais de réalisation des examens complémentaires, encouragement à une prise en charge pluridisciplinaire avec les équipes du laboratoire d'hématologie, de la pharmacie et de la pharmacovigilance, rappel de la nécessité d'une information claire dans les dossiers afin de permettre une prise en charge ultérieure optimale.

ANNEXES

Annexe 1 - Score de probabilité clinique de TIH.....	74
Annexe 2 - Déclaration de pharmacovigilance	75
Annexe 3 - Orgaran. Résumé des caractéristiques du produit. Dictionnaire Vidal 2007.....	77
Annexe 4 - Fiche de recueil des données	86
Annexe 5 - Tableaux de synthèse des données	87
Annexe 6 - Fiche d'aide à la prescription d'Orgaran	104

Annexe 1 - Score de probabilité clinique de TIH

Score de probabilité clinique de TIH	
Nom	Service
Prénom	Date d'inclusion
DDN	
Thrombopénie:	
Diminution de plus de 50% de la numération plaquettaire Ou plaquettes entre 20 G/L et 100 G/L	+2
Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire Ou plaquettes entre 10 et 20 G/L	+1
Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire Ou plaquettes < 10 G/L	0
Délai de survenue	
Chute de la numération plaquettaire (ou thrombose) 5 à 10 jours après le début de l'héparine ou dans un délai de 24 heures si héparinothérapie récente (moins de 100 jours)	+2
Chute de la numération plaquettaire après plus de 10 jours d'héparinothérapie ou délai compatible avec une immunisation (absence de numération antérieure)	+1
Thrombopénie survenant avant 5 jours de traitement sans héparinothérapie antérieure	0
Thromboses / Clinique	
Nouvelle thrombose ou nécrose cutanée ou réaction systémique après injection d'héparine	+2
Extension d'une thrombose préexistante ou suspicion de thrombose non confirmée ou érythème cutané après injection d'héparine.	+1
Aucun événement	0
Autre diagnostic de thrombopénie	
Aucune autre cause évidente de thrombopénie	+2
Autre cause possible de thrombopénie	+1
Autre cause certaine de thrombopénie	0

Probabilité clinique de TIH (pré-test)

Score 0 – 3 : Faible risque de TIH

Score 4 – 5 : Risque intermédiaire de TIH

Score 6 – 8 : Risque élevé de TIH

Annexe 2 - Déclaration de pharmacovigilance

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

cerfa
N° 10011*01



DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 805-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

PHARMACOVIGILANCE

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3	Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N°	
Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot	
--	--

Effet Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
---	---	---

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5144.19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

- toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

- toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

- tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

* **ORGARAN®**

danaparoïde sodique

FORMES et PRÉSENTATIONS

Solution injectable à 750 U anti-Xa/0,6 ml : Ampoules de 1 ml remplies à 0,6 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

	<i>p amp</i>
Danaparoïde sodique (DCI)	750 U anti-Xa

Excipients : sulfite de sodium anhydre, chlorure de sodium et/ou acide chlorhydrique qsp pH 7, eau ppi.

DC INDICATIONS

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique.

Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.

Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

1 ml de solution contient 1 250 unités amidolytiques anti-facteur Xa de danaparoïde sodique. L'unité anti-Xa est définie à partir du standard international d'héparine dans un système tampon contenant de l'antithrombine III.

Le danaparoïde est compatible avec les solutions injectables de sérum 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. 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 par une technique chromogénique (amidolytique) et d'utiliser le danaparoïde comme standard pour établir la courbe d'étalonnage. 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 les héparines de bas poids moléculaire.

Patient âgé : adapter la dose en fonction, le cas échéant, du degré d'insuffisance rénale associée.

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique (patients sans antécédents de TIH) :

Le danaparoïde est habituellement administré par voie sous-cutanée à la dose de 750 unités anti-Xa, 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Le traitement sera institué en préopératoire, en veillant à ce que la dernière dose soit administrée 1 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

Surveillance biologique :

En dehors de cas particuliers, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.

Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques (patients atteints de TIH aiguë, sans thrombose, ou ayant des antécédents de TIH) :

Patients atteints de TIH aiguë sans thrombose :

- Poids \leq 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.
- Poids $>$ 90 kg : 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Patients ayant des antécédents de THH :

- Poids \leq 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.
- Poids $>$ 90 kg : 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour, pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Surveillance biologique :

- Surveillance de la numération plaquettaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Mesure de l'activité anti-Xa : en dehors de cas particuliers (insuffisants rénaux ou patients pesant plus de 90 kg), un contrôle systématique de l'activité anti-Xa n'est habituellement pas nécessaire. Lorsque celui-ci est néanmoins pratiqué, les taux plasmatiques généralement obtenus atteignent 0,2 unité/ml le 1^{er} jour et 0,2 à 0,4 unité/ml le 5^e jour (prélèvement effectué à mi-temps entre 2 injections, soit 6 heures après la dose du matin lorsque le produit est administré 2 fois par jour). Les taux plasmatiques ne doivent pas dépasser 0,4 unité/ml. L'état d'équilibre est normalement atteint après 4 à 5 jours de traitement.

Cas particuliers :

Dans le cadre de la prévention des complications thromboemboliques, il est parfois nécessaire d'obtenir immédiatement des taux plasmatiques efficaces.

Dans ce cas, compte tenu de la demi-vie d'élimination du produit (demi-vie liée à l'activité anti-Xa égale à 25 heures), administrer préalablement au traitement une injection d'un bolus intraveineux de 2500 unités dans la plupart des cas. Il en est ainsi dans les indications suivantes :

Procédures interventionnelles :

Cathétérisme cardiaque :

- Poids \leq 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention.
- Poids $>$ 90 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention.

Surveillance biologique :

Aucune surveillance biologique spécifique n'est nécessaire.

Angioplastie coronaire transluminale percutanée, contre-pulsion par ballonnet intra-aortique :

- Poids \leq 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention, puis immédiatement après l'intervention 150 à 200 unités anti-Xa/h en perfusion intraveineuse pendant 1 à 2 jours.
Remarque : si une angioplastie est effectuée dans les 6 heures suivant un cathétérisme cardiaque pour lequel ce schéma d'administration a déjà été instauré, ne pas répéter la dose de charge.
Les patients pourront ensuite soit recevoir un traitement anticoagulant par voie orale, soit recevoir 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 à 3 fois par jour.
- Poids $>$ 90 kg : la dose initiale administrée sera de 3750 unités anti-Xa en bolus intraveineux, juste avant l'intervention.

Surveillance biologique :

En cas de contrôle de l'activité anti-Xa spécifique, les valeurs habituellement recommandées sont comprises entre 0,5 et 0,7 unité/ml 5 à 10 minutes après le bolus intraveineux et entre 0,5 et 0,8 unité/ml pendant la perfusion.

Situations chirurgicales :

Embolectomie artérielle :

- Poids \leq 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant clampage vasculaire puis, en respectant un intervalle de 6 heures au moins après celle-ci, administrer 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour.
- Poids $>$ 90 kg ou si le risque de rethrombose est élevé : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant l'intervention puis, 150 à 200 unités/h en perfusion intraveineuse pendant 5 à 7 jours, en respectant un intervalle de 6 heures au moins après l'intervention. Puis, les patients pourront soit recevoir un traitement anticoagulant par voie orale, soit être traités à la dose de 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 à 3 fois par jour.

Surveillance biologique :

En cas de contrôle de l'activité anti-Xa spécifique, les valeurs habituellement recommandées sont comprises :

- entre 0,5 et 0,7 unité/ml 5 à 10 minutes après le bolus intraveineux ;
- entre 0,25 et 0,35 unité/ml à partir du 2^e ou du 3^e jour du traitement postopératoire par voie sous-cutanée ;

- entre 0,5 et 0,8 unité/ml lorsque le patient reçoit une perfusion.

Pontage vasculaire périphérique :

- 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux juste avant clampage vasculaire puis, en respectant un intervalle de 6 heures au moins après le pontage, administrer 150 à 200 unités/h en perfusion intraveineuse pendant 5 à 7 jours.
- Après plusieurs jours de traitement administré par voie intraveineuse, les patients pourront soit recevoir un traitement anticoagulant par voie orale, soit être traités à la dose de 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 à 3 fois par jour.

Surveillance biologique :

En cas de contrôle de l'activité anti-Xa spécifique, les valeurs habituellement recommandées sont comprises :

- entre 0,5 et 0,7 unité/ml 5 à 10 minutes après le bolus intraveineux ;
- entre 0,5 et 0,8 unité/ml pendant la perfusion.

Chirurgie cardiopulmonaire :

- L'utilisation du danaparoïde pour ce type d'intervention n'est conseillée que lorsqu'il existe une contre-indication à l'utilisation d'héparine non fractionnée et après élimination d'une réactivité croisée positive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- La dose totale se décompose en :
 - 125 unités anti-Xa/kg en bolus intraveineux administrées au patient juste après l'incision thoracique et avant les canulations ;
 - et 3 unités anti-Xa/ml dans le liquide d'amorçage (priming fluid).

Au-delà d'une heure d'intervention, une perfusion continue supplémentaire sera initiée en même temps que la CEC, à raison de 7 unités anti-Xa/kg/h. L'administration sera arrêtée avant la fin de la CEC.

Surveillance biologique et clinique :

- Pendant la CEC, l'activité anti-Xa spécifique plasmatique doit être comprise entre 1,5 et 2 unités/ml.
- Cliniquement, l'apparition de caillots ou de filaments de fibrine dans le circuit doit faire pratiquer l'injection dans le circuit de CEC d'un bolus de 750 unités anti-Xa si le patient pèse moins de 55 kg et de 1250 unités anti-Xa si son poids est supérieur à 55 kg. Dans la mesure du possible, cette injection ne devra pas être pratiquée moins d'une heure avant la fin prévisible de l'intervention de façon à éviter une majoration du risque hémorragique.

En fin d'intervention, le sang contenu dans le circuit peut être partiellement réinfusé. Toutefois, ce sang contient des concentrations de danaparoïde élevées pouvant être à l'origine de saignements périopératoires. Il sera alors préférable soit d'autotransfuser le patient avec du sang prélevé avant l'intervention, soit de laver, par l'intermédiaire d'un récupérateur de cellules, le sang récupéré dans le circuit de CEC avant de le réinjecter au patient.

L'administration de danaparoïde en postopératoire ne sera nécessaire que lorsqu'il existe une situation à risque thrombotique élevé (par exemple : valve mécanique). Elle s'effectuera, le cas échéant, selon le protocole suivant :

- soit 150 à 200 unités/h en perfusion ;
- soit 1250 unités par voie sous-cutanée 2 fois par jour (ou 750 unités 3 fois par jour), pouvant être ramenées à 750 unités 2 fois par jour si nécessaire.

Situations avec insuffisance rénale :

Insuffisance rénale :

Chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance de l'activité anti-Xa spécifique devra être instaurée.

Si les taux augmentent et/ou si la créatininémie s'élève au-dessus de 220 µmol/l, la dose journalière de danaparoïde sera diminuée afin de maintenir le taux plasmatique d'activité anti-Xa désiré.

Dans le cas d'une insuffisance rénale plus sévère, cf « Hémodialyse » et « Hémofiltration ».

Hémodialyse périodique :

Les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à des séances d'une durée moyenne de 4 à 6 heures. En cas de durée plus longue ou de nécessité d'allonger la séance de dialyse, une mesure de l'activité anti-Xa sera effectuée afin d'adapter éventuellement la posologie.

- Séance d'hémodialyse effectuée tous les 2 jours ou moins fréquemment :
 - Poids \leq 55 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel juste avant chacune des deux premières séances d'hémodialyse, puis 2000 unités anti-Xa avant les séances ultérieures, en veillant à ce qu'il n'y ait pas de dépôts de fibrine dans les filtres et pièges à bulles.
 - Poids $>$ 55 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel juste avant chacune des deux premières séances d'hémodialyse, puis 3000 unités anti-Xa avant les séances ultérieures, en veillant à ce qu'il n'y ait pas de dépôts de fibrine dans les filtres et pièges à bulles.

Surveillance biologique :

Avant la deuxième séance d'hémodialyse et avant chaque séance ultérieure, un échantillon de plasma devra être prélevé pour le dosage de l'activité anti-Xa spécifique (ce dosage servira à calculer la dose de danaparoiïde à administrer lors de la troisième séance d'hémodialyse et des séances ultérieures).

Si l'activité anti-Xa plasmatique est inférieure à 0,3 unité/ml, la dose de danaparoiïde à injecter lors de la troisième séance d'hémodialyse ou des séances ultérieures devra être de :

- 2000 unités pour les patients pesant moins de 55 kg ;
- 3000 unités pour les patients pesant plus de 55 kg.

Si l'activité anti-Xa plasmatique est comprise entre 0,3 et 0,35 unité/ml, la dose devra être de :

- 1500 unités pour les patients pesant moins de 55 kg ;
- 2500 unités pour les patients pesant plus de 55 kg.

Si l'activité anti-Xa plasmatique est comprise entre 0,35 et 0,4 unité/ml, la dose devra être de :

- 1500 unités pour les patients pesant moins de 55 kg ;
- 2000 unités pour les patients pesant plus de 55 kg.

Si l'activité anti-Xa plasmatique est supérieure à 0,4 unité/ml, il ne faudra pas administrer de danaparoiïde avant la dialyse ; cependant, si des dépôts de fibrine se forment dans les filtres et pièges à bulles, 1500 unités devront être administrées dans le circuit artériel quel que soit le poids du patient. Pendant la dialyse, l'activité anti-Xa plasmatique doit être comprise entre 0,5 et 0,8 unité/ml.

- Cas particulier : dialyse quotidienne :
 - Poids \leq 55 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel immédiatement avant la première séance d'hémodialyse, puis 2000 unités anti-Xa immédiatement avant la deuxième séance d'hémodialyse.
 - Poids $>$ 55 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel immédiatement avant la première séance d'hémodialyse, puis 2500 unités anti-Xa immédiatement avant la deuxième séance d'hémodialyse.

Surveillance biologique :

Avant la deuxième séance d'hémodialyse et avant chaque séance ultérieure, un échantillon de plasma devra être prélevé pour le dosage de l'activité anti-Xa spécifique (ce dosage servira à calculer la dose de danaparoiïde à administrer lors de la troisième séance d'hémodialyse et des séances ultérieures).

Si l'activité anti-Xa plasmatique est supérieure à 0,4 unité/ml, il ne faudra pas administrer de danaparoiïde avant la dialyse. Cependant, si des dépôts de fibrine se forment dans les filtres et pièges à bulles, 1500 unités devront être administrées dans le circuit artériel quel que soit le poids du patient.

Si, pour une dialyse donnée, il ne faut pas administrer de danaparoiïde en raison d'une activité anti-Xa plasmatique pré-dialytique trop élevée, la dose choisie pour la dialyse suivante sera la même que celle administrée pour la dialyse précédente.

Hémofiltration continue :

- Poids \leq 55 kg : 2000 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel, suivies d'une perfusion dans le circuit artériel de 400 unités/h pendant 4 heures ; instaurer ensuite un traitement d'entretien de 150 à 400 unités/h de manière à ce que l'activité anti-Xa plasmatique se maintienne entre 0,5 et 1 unité/ml.
- Poids $>$ 55 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus dans le circuit artériel, suivies d'une perfusion dans le circuit artériel de 600 unités/h pendant 4 heures, puis de 400 unités/h pendant les 4 heures suivantes ; instaurer ensuite un traitement d'entretien de 200 à 600 unités/h de manière à ce que l'activité anti-Xa plasmatique se maintienne entre 0,5 et 1 unité/ml.

Utilisation en pédiatrie (patient < 17 ans et < 55 kg) :

Bien que l'expérience soit limitée chez ce type de patients, deux protocoles peuvent être proposés :

- Prévention des complications thromboemboliques :
Dans les cas où la voie sous-cutanée est possible, administrer 10 unités anti-Xa par kg de poids corporel, 2 fois par jour.
- Dialyse rénale :
 - Enfant de moins de 10 ans : 30 unités anti-Xa par kg de poids corporel en bolus intraveineux plus 1000 unités immédiatement avant la première et la deuxième dialyse.
 - Enfant entre 10 et 17 ans : 30 unités anti-Xa par kg de poids corporel en bolus intraveineux plus 1500 unités immédiatement avant la première et la deuxième dialyse.

Surveillance biologique :

Les doses de danaparoiïde lors de la troisième séance d'hémodialyse et des séances ultérieures seront calculées en fonction de l'activité anti-Xa spécifique plasmatique mesurée avant la dialyse précédente.

Si elle est supérieure ou égale à 0,5 unité/ml, il ne faudra pas administrer de danaparoiïde lors de la dialyse suivante.

Si elle est comprise entre 0,3 et 0,5 unité/ml, la dose totale devra être réduite de 250 unités.

Si elle est inférieure à 0,3 unité/ml, il faudra administrer la dose qui avait été retenue pour la dialyse précédente.

Relais par les anticoagulants oraux :

Le relais par les anticoagulants oraux est possible après administration sous-cutanée ou après administration intraveineuse de danaparoiïde. Toutefois, il est recommandé de n'instituer ce traitement que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par le danaparoiïde, soit 5 à 7 jours après le début du traitement (quand les plaquettes sont remontées au-delà de 100 000/mm³) :

- Lorsque le danaparoiïde est administré à la dose de 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 ou 3 fois par jour, le traitement anticoagulant oral doit être instauré au minimum 72 heures avant le retrait du danaparoiïde, retrait à réaliser lorsque l'INR (International Normalized Ratio) se situe dans les zones thérapeutiques 2 jours de suite. Le contrôle de l'INR doit être réalisé avant l'injection de danaparoiïde le matin, le contrôle de l'INR n'étant pas fiable dans les 5 heures suivant l'injection de danaparoiïde.
- Lorsque le danaparoiïde est administré à la dose de 1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 ou 3 fois par jour, il convient de ramener cette dose à 750 unités par voie sous-cutanée 2 fois par jour et de suivre la procédure préconisée ci-dessus avant de commencer l'anticoagulant oral.
- Lorsque le patient est sous perfusion intraveineuse de danaparoiïde, un transfert à la voie sous-cutanée sera d'abord réalisé avant le relais par les anticoagulants oraux (cf supra).

Traitement curatif des manifestations thromboemboliques (chez des patients atteints de TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH) :

Patients atteints d'une TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH :

- poids \leq 55 kg : 1250 unités anti-Xa en bolus intraveineux,
- poids $>$ 55 kg et \leq 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux,
- poids $>$ 90 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus intraveineux,

suivies d'une administration en perfusion intraveineuse ou par voie sous-cutanée :

- schéma IV : perfusion de 400 unités/h pendant 4 heures, puis 300 unités/h pendant les 4 heures suivantes, puis perfusion d'entretien de 150 à 200 unités/h pendant 5 à 7 jours.
Ce schéma thérapeutique est particulièrement recommandé chez les patients qui présentent un risque élevé d'extension de la thrombose, ainsi que chez les patients pesant plus de 90 kg ;
- schéma SC :
 - 1500 unités anti-Xa 2 fois par jour pour les patients avec un poids \leq 55 kg,
 - 2000 unités anti-Xa 2 fois par jour pour les patients avec un poids $>$ 55 kg et \leq 90 kg,
 - 1750 unités anti-Xa 3 fois par jour pour les patients avec un poids $>$ 90 kg en cas d'impossibilité à utiliser la voie IV ;

à administrer pendant 5 à 7 jours.

La survenue de signes d'intolérance locale par voie sous-cutanée (cf Effets indésirables) fera diviser le volume total à injecter et préférer 2 sites d'injection.

Voir modalités de relais par les anticoagulants (ci-dessous). En cas d'impossibilité (situation exceptionnelle), le traitement par Orgaran sera poursuivi aux doses curatives prescrites initialement.

Surveillance biologique :

Surveillance de la numération plaquettaire : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Mesure de l'activité anti-Xa : en général, la surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH et recevant Orgaran pour le traitement des manifestations thromboemboliques n'est pas nécessaire. Une surveillance peut être envisagée dans certaines situations cliniques, en particulier en cas de surpoids, de cachexie, d'insuffisance rénale ou de risque hémorragique élevé.

- Schéma IV : l'activité plasmatique anti-Xa doit être comprise entre 0,5 et 0,7 unité/ml lorsqu'elle est mesurée 5 à 10 minutes après le bolus ; elle ne doit pas dépasser 1 unité/ml pendant la phase d'ajustement et doit être comprise entre 0,5 et 0,8 unité/ml pendant le traitement d'entretien (soit 3 à 5 jours après le début du traitement).
- Schéma SC : l'activité anti-Xa plasmatique, mesurée au 3^e jour de traitement, doit être comprise entre 0,4 et 0,8 unité/ml ; elle sera effectuée à mi-chemin entre 2 injections.

Utilisation en pédiatrie (patient < 17 ans et < 55 kg) :

Bien que l'expérience soit limitée chez ce type de patient, le protocole suivant peut être proposé : 30 unités anti-Xa/kg en bolus intraveineux suivies d'une perfusion de 1,2 à 2 unités/kg/heure selon la sévérité de la thrombose.

Surveillance biologique :

A l'état d'équilibre, l'activité anti-Xa plasmatique doit être comprise entre 0,4 et 0,6 unité/ml (0,5 à 0,8 unité/ml pour les doses les plus élevées).

Une surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique est recommandée immédiatement après le bolus intraveineux ainsi qu'à l'état d'équilibre (à partir du 3^e jour).

Relais par les anticoagulants oraux :

Le relais par les anticoagulants oraux est possible après l'administration sous-cutanée ou après administration intraveineuse de danaparoiide. Toutefois, il est recommandé de n'instituer ce traitement que lorsque le risque thromboembolique est bien contrôlé par le danaparoiide, soit 5 à 7 jours après le début du traitement (quand les plaquettes sont remontées au-delà de 100 000/mm³) :

- Le traitement anticoagulant oral doit être instauré au minimum 72 heures avant le retrait du danaparoiide, retrait à réaliser lorsque l'INR (International Normalized Ratio) se situe dans les zones thérapeutiques 2 jours de suite. Le contrôle de l'INR doit être réalisé avant l'injection de danaparoiide le matin, le contrôle de l'INR n'étant pas fiable dans les 5 heures suivant l'injection de danaparoiide.
- Lorsque le patient est sous perfusion IV de danaparoiide, un transfert à la voie SC sera d'abord effectué avant le relais par AVK.
Lors de ce relais, les patients recevront une posologie SC plus faible pour limiter le risque hémorragique :
 - poids < 55 kg : 750 unités SC 2 fois par jour,
 - poids > 55 kg et ≤ 90 kg : 1000 unités SC 2 fois par jour,
 - poids > 90 kg : 1250 unités SC 2 fois par jour.

DC CONTRE-INDICATIONS

- Affection hémorragique grave, par exemple hémophilie et purpura thrombocytopenique idiopathique, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.
- Accident vasculaire cérébral hémorragique à la phase aiguë.
- Situation hémorragique non contrôlable.
- Insuffisances rénale ou hépatique sévères, sauf si le patient présente une TIH et qu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.
- Hypertension artérielle sévère, avec notamment rétinopathie grave.
- Ulcère gastroduodénal évolutif, sauf si cet ulcère est la cause de l'intervention chirurgicale.
- Rétinopathie diabétique.
- Endocardite bactérienne aiguë.
- Hypersensibilité au danaparoiide.
- Test d'agrégation plaquettaire in vitro positif en présence de danaparoiide chez les patients ayant des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine ou par un anticoagulant apparenté.
- Hypersensibilité aux sulfites.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Ce produit ne doit pas être administré par voie intramusculaire.
- Il contient du sulfite de sodium. L'hypersensibilité aux sulfites peut entraîner un bronchospasme ou un choc anaphylactique, en particulier chez les patients asthmatiques.

Précautions d'emploi :

Le risque de réactivité croisée in vitro entre le danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine existe (entre 5 % et 10 %).

Afin de limiter ce risque :

- un test d'agrégation plaquettaire avec le danaparoïde devra si possible être pratiqué avant l'instauration du traitement afin de vérifier l'absence de réaction croisée in vitro. Le traitement pourra cependant être entrepris sans attendre le résultat de ce test. Mais il devra être arrêté si le test s'avère positif ;
- l'administration du danaparoïde se fera sous surveillance plaquettaire quotidienne ;
- au vu des éléments cliniques (apparition d'une nouvelle thrombose artérielle ou veineuse, ou extension d'une thrombose préexistante) et/ou biologiques (aggravation de la thrombopénie) faisant suspecter une réactivité croisée, arrêter le traitement si nécessaire ;
- au moindre doute, pratiquer un test de réactivité croisée in vitro.

Le danaparoïde sera utilisé avec précaution chez les patients :

- atteints d'insuffisance rénale ;
- atteints d'insuffisance hépatique modérée associée à des troubles de l'hémostase ;
- présentant des lésions ulcératives du tube digestif ou toute autre affection qui pourrait conduire à une augmentation du risque hémorragique au niveau d'un organe vital ;
- devant subir une chirurgie cardiopulmonaire (cf Posologie/Mode d'administration).

DC INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Le danaparoïde peut être utilisé en association aux anticoagulants oraux, aux médicaments interférant avec l'activité plaquettaire (tels que l'aspirine et les AINS) ou aux médicaments à potentialité ulcérogène (tels que les corticostéroïdes), mais la prudence reste nécessaire du fait de l'augmentation du risque hémorragique.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

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

Bien que le danaparoïde ait pu être utilisé avec succès dans un petit nombre de grossesses, les informations disponibles sont encore insuffisantes pour en recommander l'utilisation ; cependant, si aucun traitement antithrombotique de substitution n'est envisageable (par exemple chez les patientes présentant une TIH), il est possible d'utiliser le danaparoïde.

Dans les 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.

Allaitement :

Aucune donnée concernant l'excrétion du danaparoïde dans le lait maternel n'étant disponible, l'utilisation de ce produit pendant l'allaitement est déconseillée.

DC EFFETS INDÉSIRABLES

Une majoration des saignements ou des hématomes peut se produire au niveau du site opératoire. Des ecchymoses, des hématomes ou des douleurs aux points d'injection ont été rapportés, notamment lors de l'utilisation par voie sous-cutanée dans l'indication curative, en raison du volume important injecté.

Des manifestations cutanées et des réactions d'hypersensibilité locale ou générale ont également été décrites.

Lors du traitement par danaparoïde, de rares cas de thrombopénie analogue à celle causée par l'héparine non fractionnée ou par les héparines de bas poids moléculaire ont été observés, mais seulement chez des patients déjà sensibilisés soit à l'héparine non fractionnée, soit aux héparines de bas poids moléculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE

En cas d'hémorragie grave (autre que celle liée à un problème chirurgical), le traitement par le danaparoïde devra être interrompu et il faudra déterminer s'il est nécessaire de pratiquer une transfusion sanguine ou de recourir à l'administration de

plasma frais congelé ou de plaquettes. Si l'hémorragie est incontrôlable, une plasmaphérèse pourra être envisagée. Bien que la protamine neutralise partiellement l'activité anticoagulante du danaparoiide, le bien-fondé de son utilisation n'est pas établi ; on ne peut donc pas en recommander l'usage.

PP PHARMACODYNAMIE

Antithrombotique, groupe de l'héparine (B01AB09 : sang et organes hématopoïétiques).

Le danaparoiide sodique est un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés de bas poids moléculaire extraits de la muqueuse intestinale de porc et renfermant du sulfate d'héparane, du sulfate de dermatane et une faible quantité de sulfate de chondroïtine.

L'efficacité antithrombotique du danaparoiide sodique a été démontrée aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Aux doses thérapeutiques, le danaparoiide sodique a un effet minime sinon nul sur la formation du clou hémostatique et sur les fonctions et l'agrégabilité plaquettaires, et aucun effet significatif sur le temps de saignement. Occasionnellement, après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée de doses élevées, on a pu observer un allongement du temps de saignement.

L'activité anticoagulante du danaparoiide sodique mesurée à l'aide de tests de coagulation comme le temps de prothrombine, le temps de céphaline plus activateur, le temps de céphaline-kaolin et le temps de thrombine, est faible et caractérisée par une courbe dose-réponse très aplatie, même après traitement par des doses relativement élevées.

D'une façon générale, le danaparoiide n'entraîne qu'une faible augmentation du risque hémorragique aux doses thérapeutiques. L'ultime étape de la coagulation sanguine - la transformation du fibrinogène en fibrine - dépend essentiellement de la génération de thrombine, à laquelle participent dans une large mesure le facteur Xa et la thrombine elle-même.

Le profil anticoagulant du danaparoiide sodique est caractérisé par un rapport d'activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé (supérieur à 20), d'où une inhibition efficace de la formation de thrombine et, par voie de conséquence, de la formation du thrombus. L'activité anti-Xa s'exerce par l'intermédiaire de l'antithrombine III et n'est pas inactivée par les facteurs endogènes de neutralisation de l'héparine. La faible activité antithrombine s'exerce par l'intermédiaire du second cofacteur de l'héparine et de l'antithrombine III. Lors d'expérimentations chez l'animal, il a été montré que la fraction de sulfate d'héparane qui a une faible affinité pour l'antithrombine III et qui est dépourvue in vitro d'effet significatif sur les facteurs de la coagulation Xa et IIa, contribue fortement à l'activité antithrombotique par un mécanisme encore inexpliqué.

Le risque de réactivité croisée du danaparoiide vis-à-vis de l'anticorps héparine-dépendant existe (entre 5 % et 10 %) ; ceci s'explique par l'absence de molécule d'héparine (ou d'un de ses fragments) dans sa composition et par son faible degré de sulfatation, ainsi que par une plus faible densité de charge (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

PP PHARMACOCINÉTIQUE

Les études de pharmacocinétique ont été conduites à partir de la cinétique d'action anticoagulante du danaparoiide sodique, aucune méthode de dosage chimique spécifique n'étant disponible. Chez l'animal, l'évolution de l'activité anti-Xa reflète directement l'activité antithrombotique du danaparoiide sodique. La biodisponibilité absolue du danaparoiide sodique après administration sous-cutanée est voisine de 100 %. Chez l'homme, le temps nécessaire pour atteindre le maximum d'activité anti-Xa au niveau plasmatique est d'environ 4 à 5 heures.

Les demi-vies d'élimination liées à l'activité anti-Xa et à l'effet inhibiteur de la génération de thrombine sont respectivement de 25 h et 7 h environ et sont indépendantes de la dose aussi bien après administration sous-cutanée qu'intraveineuse.

L'état d'équilibre évalué à partir de l'activité anti-Xa au niveau plasmatique est généralement atteint après 4 à 5 jours de traitement. Évalué à partir de l'effet inhibiteur de la génération de thrombine, il est atteint plus rapidement, en 1 à 2 jours.

Le danaparoiide sodique est principalement éliminé par voie rénale et les études effectuées chez l'animal ont montré que le foie n'intervient pas dans son métabolisme. Chez les malades atteints d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'activité anti-Xa peut être prolongée.

DP INCOMPATIBILITÉS

Le danaparoiide est principalement destiné à être administré par voie sous-cutanée. Lorsqu'il est injecté en bolus intraveineux, il ne faut le mélanger à aucun autre médicament.

DP CONDITIONS DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

AMM 559 856.8 (1996 rév 09. 08. 2004).

Mis sur le marché en 1996.

Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans les seules indications suivantes :

Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ;

- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.

Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë ;
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

Collect.

ORGANON SA

10, rue Godefroy. 92821 Puteaux cdx

Standard : Tél : 01 55 23 50 00

Info médic : Tél : 01 55 23 51 21

Site web : <http://www.organon.fr>

Annexe 5 - Tableaux de synthèse des données

TABLEAU 1 : DONNEES CONCERNANT LES PATIENTS ET L'HOSPITALISATION

PATIENT	SERVICE	SEXE	AGE	MOTIF D'HOSPITALISATION	ANTECEDENT DE THROMBOPENIE	ANTECEDENT DE TRAITEMENT PAR HEPARINE
1	Chirurgie orthopédique	F	74	Septicémie sur prothèse de genou	Non	Oui
2	Gastroentérologie	F	77	Rectorragies sous AVK, astrocytome	Non	Oui <3 mois
3	Chirurgie vasculaire	H	82	Pontage veineux des membres inférieurs	Non	Oui
4	Médecine interne	H	90	Insuffisance cardiaque	Non	Oui
5	Dermatologie	H	78	Plaie de jambe surinfectée	Non	Oui
6	Médecine interne	F	90	Insuffisance cardiaque	Non	Oui
7	Réanimation chirurgicale	H	26	AVP, polytraumatisé	Non	Non
8	Médecine interne	F	80	Problème de maintien à domicile	Non	Non
9	Urologie	F	80	Dérivation urinaire	TIH	Oui
10	Chirurgie orthopédique	F	98	Fracture du col fémoral	TIH	Oui
11	Urgences	H	36	Suspicion de TIH	Non	Oui
12	Médecine interne	H	45	Erésipèle	Non	Non
13	Néphrologie	H	72	Pneumopathie	Myélome, traitement par organan	Oui
14	Médecine interne	F	85	Embolie pulmonaire, suspicion de TIH	Non	Oui <3 mois
15	Médecine interne	F	31	Pancréatite, lupus	Thrombopénie sous calciparine, lupus	Oui
16	Réanimation chirurgicale	F	53	Thyroïdectomie	Non	Oui
17	Gastroentérologie	F	77	Syndrome occlusif, cancer digestif	Non	Oui, délai inconnu
18	Néphrologie	F	77	Cryoglobulinémie	Non	Oui
19	Endocrinologie	H	75	Plaie de jambe surinfectée	Non	Oui
20	Médecine polyvalente	H	83	Ischémie de membre inférieur	Non	Oui, délai inconnu
21	Chirurgie digestive	H	61	Cellulite pelvienne, embolie pulmonaire	Non	Oui
22	Réanimation chirurgicale	F	67	Choc septique, suspicion de TIH	Non	Oui
23	Médecine interne	H	64	Colite ischémique	Non	Oui
24	Néphrologie	H	64	ACFA	Non	Oui

PATIENT	SERVICE	SEXE	AGE	MOTIF D'HOSPITALISATION	ANTECEDENT DE THROMBOPENIE	ANTECEDENT DE TRAITEMENT PAR HEPARINE
25	Chirurgie digestive	F	72	Cancer du pancréas	Non	Non
26	Réanimation chirurgicale	F	76	Choc septique, cancer digestif	Non	Oui
27	Chirurgie vasculaire	H	66	Amputation	Thrombopénie sur cirrhose alcoolique	Oui
28	Chirurgie orthopédique	F	84	Fracture du col fémoral	Non	Oui
29	Chirurgie digestive	F	69	AVP, polytraumatisé	Non	Non
30	Chirurgie digestive	H	65	Iléostomie	TIH	Oui
31	Réanimation chirurgicale	H	65	Pneumopathie	Oui, alcoolisme	Oui
32	Réanimation chirurgicale	F	44	Choc anaphylactique	Non	Oui, délai inconnu
33	Réanimation chirurgicale	F	30	Cholecystectomie sur angiocholite	Thrombopénie en post partum	Oui, délai inconnu
34	Dermatologie	F	86	PEAG	Thrombopénie sur cirrhose alcoolique	Oui
35	Médecine interne	F	28	HIV	Non	Non
36	Dialyse	F	72	Dialyse	TIH	Oui
37	Dialyse	F	79	Dialyse	TIH	Oui
38	Réanimation médicale	H	64	Pneumopathie	Oui, étiologie non précisée	Oui, délai inconnu
39	Chirurgie digestive	F	44	Pancréatite chronique	Doute sur une TIH, alcoolisme	Oui, délai inconnu
40	Cardiologie	F	49	Infarctus du myocarde	Non	Oui >3 mois
41	Cardiologie	H	68	Remplacement valvulaire, endocardite	Non	Oui
42	CTCV	H	83	Remplacement valvulaire	Non	Oui
43	CTCV	F	67	Remplacement valvulaire	Non	Oui, délai inconnu
44	CTCV	H	66	Remplacement valvulaire	Non	Oui
45	Cardiologie	F	80	Coronarographie	TIH	Oui
46	CTCV	H	69	Remplacement valvulaire	Non	Oui
47	Oncologie	H	41	Embolie pulmonaire, cancer bronchique	Thrombopénie sous chimiothérapie	Oui
48	Soins de suite	H	47	Fracture du fémur	Non	Non
49	CTCV	H	76	Remplacement valvulaire	Non	Oui, délai inconnu
50	CTCV	F	74	Remplacement valvulaire	Non	Oui, délai inconnu
51	CTCV	H	64	Remplacement valvulaire	Cirrhose alcoolique	Oui <3 mois

PATIENT	SERVICE	SEXE	AGE	MOTIF D'HOSPITALISATION	ANTECEDENT DE THROMBOPENIE	ANTECEDENT DE TRAITEMENT PAR HEPARINE
52	CTCV	H	60	Remplacement valvulaire, embolie pulmonaire, endocardite	Non	Oui <3 mois
53	Chirurgie orthopédique	H	85	Fracture du col fémoral	Thrombopénie sur myélodysplasie	Oui >3 mois
54	CTCV	F	77	Remplacement valvulaire, endocardite	Non	Oui
55	Cardiologie	H	83	Endocardite	Oui, étiologie non précisée	Oui >3 mois
56	CTCV	H	72	Infarctus du myocarde	Non	Non
57	Chirurgie digestive	H	67	Hépatectomie sur CHC	Thrombopénie sur cirrhose alcoolique	Oui >3 mois
58	CTCV	H	73	Remplacement valvulaire	Thrombopénie sur cirrhose alcoolique	Oui <3 mois
59	Chirurgie digestive	H	72	Jejunostomie, cancer digestif	Thrombopénie sous chimiothérapie	Oui
59 bis	Réanimation chirurgicale	H	72	Jejunostomie, cancer digestif	Thrombopénie sous chimiothérapie et sous héparine	Oui <3 mois
60	Cardiologie	F	53	Infarctus du myocarde	Non	Non
61	Cardiologie	H	79	Insuffisance cardiaque	Non	Oui
62	CTCV	H	35	Pontage des membres inférieurs	Non	Oui, délai inconnu
63	Néphrologie	F	22	Septicémie, phlébite	Thrombopénie sous immunosuppresseurs	Oui
64	Soins de suite	H	85	Infarctus du myocarde	Non	Oui
65	CTCV	H	86	Pontage des membres inférieurs	Oui, étiologie non précisée	Oui >3 mois
66	Cardiologie	F	55	Infarctus du myocarde	Non	Oui
67	CTCV	H	81	Pontage des membres inférieurs	Non	Oui <3 mois
68	Chirurgie digestive	H	55	Chirurgie de cholangiocarcinome	Non	Non

TABLEAU 2 : DONNEES CONCERNANT L'HEPARINE ET LA THROMBOPENIE

PATIENT	MOLECULE UTILISEE	INDICATION DE L'HEPARINE	VOIE	TAUX DE PLAQ initial	TAUX DE PLAQ à l'arrêt de l'héparine	TAUX DE CHUTE	DELAI DE CHUTE DES PLAQ
1	HBPM	Préventif	SC	166000	41000	75%	5j
2	HBPM	Curatif	SC	96000	64000	33%	1j
3	HNF	Curatif	SC	194000	87000	55%	11j
4	HNF	Préventif	SC	164000	56000	70%	7j
5	HNF	Préventif	SC	169000	111000	34%	21j
6	HBPM	Préventif	SC	189000	106000	44%	6j
7	HBPM	Préventif	IV	68000	56000	18%	Avant début de l'héparine
8	HBPM	Préventif	SC	290000	109000	87%	6j
9	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
10	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
11	HBPM	Préventif	SC	277000	236000	15%	6j
12	HNF	Curatif	SC	183000	109000	40%	4j
13	HBPM	Préventif	SC	93000	52000	44%	10j
14	HNF	Curatif	IV	267000	109000	59%	3j
15	HNF	Préventif	SC	182000	63000	65%	5j
16	HNF	Curatif	SC	126000	68000	46%	8j
17	HNF	Curatif	SC	250000	8000	97%	2j
18	HNF	Curatif	SC	88000	150000	Pas de chute	Avant début de l'héparine
19	HNF puis HBPM	Curatif et préventif	SC	129000	51000	60%	35j
20	HNF	Curatif	IV	127000	86000	32%	2j
21	HNF	Curatif	IV	206000	37000	82%	20j
22	HBPM	Préventif	SC	201000	212000	Pas de chute	20j
23	HNF	Préventif	SC	319000	67000	79%	13j
24	HNF	Curatif	SC	139000	56000	60%	7j
25	HBPM	Préventif	SC	269000	76000	71%	29j

PATIENT	MOLECULE UTILISEE	INDICATION DE L'HEPARINE	VOIE	TAUX DE PLAQ initial	TAUX DE PLAQ à l'arrêt de l'héparine	TAUX DE CHUTE	DELAI DE CHUTE DES PLAQ
26	HBPM	Préventif	SC	308000	93000	70%	9j
27	HBPM	Préventif	SC	73000	86000	Pas de chute	Avant début de l'héparine
28	HBPM	Préventif	SC	258000	47000	82%	12j
29	HBPM	Préventif	SC	215000	75000	65%	1j
30	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
31	HBPM	Préventif	SC	77000	65000	16%	Avant début de l'héparine
32	HNF	Curatif	IV	275000	73000	73%	1j
33	HBPM	Préventif	SC	210000	53000	75%	2j
34	HNF	Préventif	SC	94000	31000	67%	10j
35	HNF	Préventif	SC	207000	70000	66%	10j
36	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
37	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
38	HNF	Curatif	IV	41000	40000	2%	Avant début de l'héparine
39	HBPM	Préventif	SC	Pas de référence	86000	Non calculable	2j
40	HNF	Curatif	IV	214000	66000	69%	2j
41	HNF	Curatif	IV	256000	163000	36%	21j
42	HNF puis HBPM	Curatif et préventif	SC	Pas de référence	52000	Non calculable	Non calculable
43	HNF	Curatif	SC	226000	48000	79%	1j
44	HNF	Curatif	SC	151000	41000	73%	6j
45	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
46	HNF	Curatif	IV	148000	87000	41%	18j
47	HBPM	Préventif	SC	311000	38000	88%	5j
48	HBPM	Préventif	SC	203000	143000	30%	30j
49	HNF	Curatif	SC	162000	85000	48%	0j
50	HNF	Curatif	SC	261000	50000	81%	2j
51	HNF	Curatif	SC	104000	73000	30%	2j
52	HNF	Curatif	IV	167000	64000	62%	2j

PATIENT	MOLECULE UTILISEE	INDICATION DE L'HEPARINE	VOIE	TAUX DE PLAQ initial	TAUX DE PLAQ à l'arrêt de l'héparine	TAUX DE CHUTE	DELAI DE CHUTE DES PLAQ
53	HBPM	Préventif	SC	112000	75000	33%	2j
54	HNF	Curatif	IV	297000	57000	81%	25j
55	HNF	Curatif	SC	123000	57000	54%	3j
56	HNF	Curatif	SC	210000	40000	81%	9j
57	HBPM	Préventif	SC	137000	107000	22%	4j
58	HNF	Curatif	SC	147000	56000	62%	1j
59	HNF	Curatif	SC	83000	101000	Pas de chute	Avant début de l'héparine
59 bis	HBPM	Préventif	SC	135000	79000	41%	8j
60	HNF puis HBPM	Curatif et préventif	IV puis SC	Agrégats	81000	Non calculable	Non calculable
61	HNF	Curatif	SC	147000	87000	41%	5j
62	HNF	Curatif	SC	497000	487000	2%	Pas de thrombopénie
63	HNF	Curatif	SC	83000	62000	25%	Avant début de l'héparine
64	HBPM	Préventif	SC	169000	96000	43%	11j
65	HNF	Curatif	SC	111000	Agrégats	Non calculable	Non calculable
66	HNF	Curatif	IV	285000	71000	75%	13j
67	HNF	Curatif	SC	151000	86000	43%	3j
68	HNF puis HBPM	Curatif	SC	211000	97000	54%	42j

**TABLEAU 3 : DONNEES CLINIQUES CONCERNANT
LA SUSPICION DE TIH**

PATIENT	COMPLICATION THROMBOTIQUE OU HEMORRAGIQUE	AUTRE CAUSE POSSIBLE DE THROMBOPENIE	SCORE TIH A posteriori	SCORE TIH par le laboratoire	CORRECTION DES PLAQ à l'arrêt de l'héparine	EVOLUTION DU PATIENT
1	Non	Choc septique	5	Non	Oui	Guérison
2	Non	Chimiothérapie, hémorragie massive	4	Non	Non	Amélioration
3	Non	Dépakine, digoxine	4	4	Oui	Guérison
4	Non	Lymphome, chimiothérapie	4	6	Non	Amélioration
5	Non	Infection EBV, tazocilline, ceflox	3	Non	Oui	Amélioration
6	Non	Non	5	Non	Oui	Guérison
7	Non	CIVD, hémorragie massive	2	Non	Non	Décès
8	Non	Triflucan	5	Non	Oui	Guérison
9	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Guérison
10	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Guérison
11	Non	Non	5	Non	Oui	Guérison
12	Non	Alcool, carence en folates, sepsis	2	2	Oui	Guérison
13	Non	Sepsis, myélome, triflucan	4	Non	Non	Amélioration
14	Non	Non	6	Non	Oui	Guérison
15	Non	Sd antiphospholipides, lupus	5	Non	Non	Amélioration
16	Hématome de paroi	Carence en folates, digoxine	4	4	Oui	Guérison
17	Non	Choc septique, cancer, chimiothérapie	2	Non	Non	Décès
18	Non	Cryoglobulinémie	0	Non	Non	Amélioration
19	Non	Sepsis, zyvoxid, rifampicine	4	Non	Oui	Guérison
20	Hématome de paroi	Non	4	Non	Oui	Guérison
21	Non	Leucémie, chimiothérapie, triflucan	3	Non	Non	Amélioration

PATIENT	COMPLICATION THROMBOTIQUE OU HEMORRAGIQUE	AUTRE CAUSE POSSIBLE DE THROMBOPENIE	SCORE TIH A posteriori	SCORE TIH par le laboratoire	CORRECTION DES PLAQ à l'arrêt de l'héparine	EVOLUTION DU PATIENT
22	Non	Alcool, choc septique	2	Non	Oui	Amélioration
23	Non	Alcool, CIVD, hémorragie massive	3	Non	Oui	Amélioration
24	Non	Sepsis, endocardite, CMV, zyvoxid	5	Non	Oui	Amélioration
25	Non	Choc septique, cancer	4	Non	Oui	Amélioration
26	Non	Choc septique, cancer	4	Non	Oui	Amélioration
27	Non	Leucémie, cancer, cirrhose alcoolique	2	Non	Non	Amélioration
28	Non	Sepsis, digoxine	4	Non	Oui	Guérison
29	Non	Hémorragie massive	2	Non	Oui	Guérison
30	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Amélioration
31	Non	Choc septique, alcool, dépakine	2	Non	Oui	Amélioration
32	Majoration de thrombi	Sepsis	4	Non	Oui	Amélioration
33	Non	Sepsis, cellcept, prograf	3	6	Oui	Guérison
34	Non	Cirrhose alcoolique, sepsis	5	Non	Non	Aggravation
35	Non	HIV, triflucan, bicytopénie	5	Non	Oui	Amélioration
36	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Amélioration
37	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Amélioration
38	Ischémie des membres inférieurs	Sepsis, bicytopénie	5	Non	Non	Amélioration
39	Non	Non	4	Non	Non	Amélioration
40	Non	Anti GP2B3A	2	Non	Oui	Guérison
41	Non	Zyvoxid, rifampicine, pancytopénie	2	Non	Non	Amélioration
42	Non	CEC	3	Non	Oui	Amélioration
43	Non	CEC, hémorragie, sepsis	2	Non	Oui	Guérison
44	Non	Non	6	Non	Oui	Guérison

PATIENT	COMPLICATION THROMBOTIQUE OU HEMORRAGIQUE	AUTRE CAUSE POSSIBLE DE THROMBOPENIE	SCORE TIH A posteriori	SCORE TIH par le laboratoire	CORRECTION DES PLAQ à l'arrêt de l'héparine	EVOLUTION DU PATIENT
45	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Guérison
46	Hémorragie	Waldenstrom, triflucan, hémorragie	4	4	Non	Décès
47	Non	Chimiothérapie, cancer	4	7	Oui	Amélioration
48	Non	Inexium	3	Non	Oui	Guérison
49	Non	CEC	2	Non	Oui	Guérison
50	Non	Non	4	Non	Oui	Guérison
51	Non	CEC, cirrhose, cancer	3	Non	Non	Guérison
52	Non	Cirrhose, zyvoxid	5	5	Oui	Amélioration
53	Non	Myelodysplasie	2	5	Oui	Guérison
54	Non	CEC, endocardite	4	4	Oui	Amélioration
55	Non	Choc septique, CIVD, gentamycine, amoxi, bicytopénie	2	Non	Non	Décès
56	Ischémie des membres inférieurs et viscérales, hémorragie	Choc septique, tienam, amoxicilline	7	Non	Oui	Décès
57	Non	Cirrhose, cancer, chirurgie	1	Non	Oui	Amélioration
58	Non	CEC, cirrhose	4	Non	Oui	Guérison
59	Non	Cancer, chimiothérapie	1	Non	Non	Amélioration
59 bis	Non	Cancer, chimiothérapie	5	Non	Oui	Amélioration
60	Non	Reopro	3	Non	Oui	Guérison
61	Non	Non	6	Non	Oui	Décès
62	Majoration de thrombi	Pas de thrombopénie	4	Non	Pas de thrombopénie	Guérison
63	Non	Carence en folates, splénomégalie, pancytopénie	1	Non	Oui	Amélioration
64	Non	Non	5	Non	Oui	Décès

PATIENT	COMPLICATION THROMBOTIQUE OU HEMORRAGIQUE	AUTRE CAUSE POSSIBLE DE THROMBOPENIE	SCORE TIH A posteriori	SCORE TIH par le laboratoire	CORRECTION DES PLAQ à l'arrêt de l'héparine	EVOLUTION DU PATIENT
65	Non	Carence en folates, bicytopenie	1	Non	Oui	Décès
66	Thrombose veineuse profonde	Non	7	Non	Oui	Guérison
67	Majoration de thrombi, hémorragie	Chirurgie	6	Non	Oui	Guérison
68	Non	Non	5	Non	Oui	Aggravation

**TABLEAU 4 : DONNEES BIOLOGIQUES CONCERNANT
LE DIAGNOSTIC DE TIH**

PATIENT	DELAI DE REALISATION DU BILAN	AGREGATION	ELISA	SRA	ERREUR DE TEST	DELAI DE REPONSE
1	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	10j
2	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Oui	Non fait
3	2j	Négatif	Négatif	Négatif	Non	14j
4	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	2j
5	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Oui	Non fait
6	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non	Non fait
7	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	16j
8	1j	Positif	1,072	Non fait	Non	2j
9	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
10	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
11	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non	Non fait
12	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	1j
13	7j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	9j
14	4j	Négatif	0,873	Positif	Non	9j
15	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	1j
16	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	4j
17	5j	Négatif	Non fait	Non fait	Non	6j
18	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	13j
19	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	3j
20	17j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	6j
21	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	6j
22	1j	Non fait	0,500	Non fait	Non	Non renseigné
23	4j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	10j
24	5j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	15j
25	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	15j

PATIENT	DELAI DE REALISATION DU BILAN	AGREGATION	ELISA	SRA	ERREUR DE TEST	DELAI DE REPONSE
26	6j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	9j
27	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	28j
28	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	6j
29	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non	Non fait
30	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
31	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	20j
32	1j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	1j
33	1j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	10j
34	4j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	30j
35	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	14j
36	Non renseigné	Non renseigné	Positif	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
37	Non renseigné	Non renseigné	Positif	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
38	1j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	8j
39	7j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	29j
40	4j	Négatif	0,432	Non fait	Non	3j
41	4j	Négatif	0,644	Non fait	Non	9j
42	5j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	10j
43	9j	Négatif	2,243	Oubli	Non	2j
44	2j	Positif	2,260	Non fait	Non	2j
45	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné	Non renseigné
46	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	1j
47	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	4j
48	1j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	15j
49	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non	Non fait
50	6j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	7j
51	1j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	11j
52	4j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	9j
53	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	5j

PATIENT	DELAI DE REALISATION DU BILAN	AGREGATION	ELISA	SRA	ERREUR DE TEST	DELAI DE REPONSE
54	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	5j
55	<24h	Négatif	Négatif	Non fait	Non	14j
56	2j	Positif	2,966	Non fait	Non	17j
57	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	17j
58	2j	Douteux	2,293	Oubli	Non	9j
59	1j	Ininterprétable	1,822	Positif	Non	19j
59 bis	3j	Ininterprétable	0,500	Non fait	Non	10j
60	1j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	14j
61	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	5j
62	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	11j
63	2j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	5j
64	3j	Négatif	1,438	Oubli	Non	3j
65	3j	Négatif	0,515	Non fait	Non	11j
66	2j	Douteux	0,670	Oubli	Non	28j
67	3j	Négatif	Négatif	Non fait	Non	30j
68	6j	Négatif	0,593	Non fait	Non	7j

**TABLEAU 5 : DONNEES CONCERNANT LA PRESCRIPTION
D'ORGARAN® ET LA CONCLUSION**

PATIENT	MOTIF DE L'ARRET DE L'ORGARAN	DELAI RESULTATS -ARRET ORGARAN	DUREE JUSTIFIEE /DUREE TOTALE D'ORGARAN	INFORMATION DANS LE COURRIER DE SORTIE	CONCLUSION : TIH OU NON	INFORMATION PHARMACO VIGILANCE
1	Résultats des tests	3j	14j/16 (délai d'arrêt)	Non	Non	Non
2	Clinique	Non fait	2j/2	Oui	Non	Non
3	AVK équilibré	10j avant les résultats	6j/6	Non	Non	Non
4	Autre motif biologique	1j avant les résultats	5j/5	Oui	Non	Non
5	Autre motif biologique	Non fait	1j/6 (délai d'arrêt)	Non	Non	Non
6	Autre motif biologique	Non fait	5j/5	Non	Non	Non
7	Clinique	3j	0j/10 (pas d'indication)	Non	Non	Non
8	Sortie	1j	6j/6	Oui	Oui	Non
9	Sortie	Antécédent de TIH	14j/14	Non	Non vérifiable (pas de résultats dans le dossier)	Non renseigné
10	Sortie	Antécédent de TIH	9j/9	Non	Non vérifiable (pas de résultats dans le dossier)	Non renseigné
11	Clinique	Non fait	0j/1 (pas d'indication)	Oui	Non (TIH type 1)	Non
12	Résultats des tests	0j	3j/3	Oui	Non	Non
13	Résultats des tests	0j	7j/7	Non	Non	Non
14	AVK équilibré	2j avant les résultats	12j/12	Oui	Oui	Non
15	Résultats des tests	0j	2j/2	Erreur	Non	Non
16	Résultats des tests	0j	6j/6	Oui	Non	Non
17	Clinique	1j avant les résultats	11j/11	Oui	Non	Non
18	Résultats des tests	0j	0j/13 (pas d'indication)	Oui	Non	Non
19	Sortie	5j	4j/9 (délai d'arrêt)	Erreur	Non	Non
20	Clinique	10j avant les résultats	12j/12	Erreur	Non	Oui
21	Clinique	7j avant les résultats	2j/2	Non	Non	Non

PATIENT	MOTIF DE L'ARRET DE L'ORGARAN	DELAI RESULTATS -ARRET ORGARAN	DUREE JUSTIFIEE /DUREE TOTALE D'ORGARAN	INFORMATION DANS LE COURRIER DE SORTIE	CONCLUSION : TIH OU NON	INFORMATION PHARMACO VIGILANCE
22	Sortie	1j avant les résultats	0j/13 (pas d'indication)	Oui	Non	Non
23	Clinique	14j avant les résultats	1j/1	Oui	Non	Non
24	Autre motif biologique	15j avant les résultats	5j/5	Oui	Non	Non
25	Sortie	6j avant les résultats	11j/11	Non	Non	Non
26	Résultats des tests	0j	14j/14	Non	Non	Non
27	Sortie	2j avant les résultats	0j/27 (pas d'indication)	Incomplet	Non	Non
28	Sortie	1j	10j/10	Erreur	Non	Non
29	Autre motif biologique	Non fait	4j/4	Non	Non	Non
30	Sortie	Antécédent de TIH	13j/13	Non	Non vérifiable (pas de résultats dans le dossier)	Non renseigné
31	Sortie	16j avant les résultats	0j/3 (pas d'indication)	Non	Non	Non
32	AVK équilibré	6j	2j/8 (délai d'arrêt)	Non	Non	Non
33	Sortie	3j	13j/15 (délai d'arrêt)	Non	Non	Non
34	Clinique	16j avant les résultats	17j/17	Non	Non	Non
35	Résultats des tests	6j	18j/24 (délai d'arrêt)	Non	Non	Non
36	Sortie	Antécédent de TIH	Non calculable	Oui	Oui	Non renseigné
37	Sortie	Antécédent de TIH	Non calculable	Oui	Oui	Non renseigné
38	Clinique	3j avant les résultats	0j/5 (pas d'indication)	Oui	Non	Non
39	Sortie	29j avant les résultats	7j/7	Incomplet	Non	Non
40	Sortie	3j	0j/11 (pas d'indication)	Erreur	Non	Non
41	AVK équilibré	12j	0j/24 (pas d'indication + délai d'arrêt)	Incomplet	Non	Oui
42	Sortie	1j	16j/16	Incomplet	Non	Non
43	Sortie	15j	25j/25	Incomplet	Impossible (pas de SRA)	Non
44	AVK équilibré	0j	5j/5	Oui	Oui	Oui

PATIENT	MOTIF DE L'ARRET DE L'ORGARAN	DELAI RESULTATS -ARRET ORGARAN	DUREE JUSTIFIEE /DUREE TOTALE D'ORGARAN	INFORMATION DANS LE COURRIER DE SORTIE	CONCLUSION : TIH OU NON	INFORMATION PHARMACO VIGILANCE
45	Sortie	Antécédent de TIH	1j/1	Oui	Non vérifiable (pas de résultats dans le dossier)	Non renseigné
46	Clinique	3j avant les résultats	0j/1 (pas d'indication)	Non	Non	Non
47	Sortie	2j avant les résultats	5j/5	Oui	Non	Non
48	Résultats des tests	6j	16j/22 (délai d'arrêt)	Oui	Non	Non
49	Sortie	Non fait	7j/7	Erreur	Impossible (pas de test)	Non
50	Sortie	1j avant les résultats	13j/13	Incomplet	Non	Non
51	Non identifié	10j avant les résultats	3j/3	Non	Non	Non
52	Clinique	7j avant les résultats	6j/6	Non	Non	Non
53	Sortie	1j avant les résultats	0j/6 (pas d'indication)	Non	Non	Non
54	Résultats des tests	0j	8j/8	Non	Non	Non
55	Clinique	9j avant les résultats	6j/6	Non	Non	Non
56	Clinique	4j avant les résultats	16j/16	Oui	Oui	Oui
57	Sortie	10j avant les résultats	0j/10 (pas d'indication)	Non	Non	Non
58	Sortie	0j	11j/11	Incomplet	Impossible (pas de SRA)	Non
59	Non identifié	16j avant les résultats	0j/5 (pas d'indication)	Non	Non	Non
59 bis	Sortie	28j	27j/27	Non	Oui	Non
60	Clinique	8j avant les résultats	8j/8	Erreur	Non	Non
61	Résultats des tests	1j	10j/10	Non	Non	Non
62	Non identifié	8j avant les résultats	7j/7	Erreur	Non	Non
63	Résultats des tests	3j avant les résultats	0j/3 (pas d'indication)	Oui	Non	Non
64	Clinique	2j avant les résultats	5j/5	Non	Impossible (pas de SRA)	Non
65	AVK équilibré	11j	0j/26 (pas d'indication)	Oui	Non	Non
66	Sortie	16j avant les résultats	15j/15	Incomplet	Impossible (pas de SRA)	Non
67	AVK équilibré	19j avant les résultats	15j/15	Non	Non	Non

PATIENT	MOTIF DE L'ARRET DE L'ORGARAN	DELAI RESULTATS -ARRET ORGARAN	DUREE JUSTIFIEE /DUREE TOTALE D'ORGARAN	INFORMATION DANS LE COURRIER DE SORTIE	CONCLUSION : TIH OU NON	INFORMATION PHARMACO VIGILANCE
68	Non identifié	1j avant les résultats	13j/13	Non	Non	Non

Annexe 6 - Fiche d'aide à la prescription d'Orgaran

FICHE D'AIDE A LA PRESCRIPTION D'ORGARAN®

Car la TIH est une pathologie rare mais potentiellement très grave, dont le diagnostic peut s'avérer difficile.

1. Vérifier la thrombopénie : contrôle sur tube citraté

2. Estimation de la probabilité du diagnostic de TIH

- Taux de plaquettes entre 20000 et 150000/ μ L (sauf si CIVD associée), ou chute relative >30%, importance +++ de la chronologie
- Chute des plaquettes isolée (sans leucopénie ou anémie associée)
- Délai d'apparition de la thrombopénie compatible : 5 à 20 jours, avant 5 jours si héparine au cours des 3 derniers mois
- Recherche d'autres causes possibles de thrombopénie
- Recherche de complications thrombotiques et/ou hémorragiques, d'une réaction cutanée ou systémique lors de l'injection d'héparine

CALCUL DU SCORE DE PROBABILITE CLINIQUE DE TIH

	2	1	0
Thrombocytopénie	Diminution supérieure à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 20 et 100 G/L	Diminution de 30 à 50 % de la numération plaquettaire ou plaquettes entre 10 et 19 G/L	Diminution de moins de 30 % de la numération plaquettaire ou plaquettes inférieures à 10 G/L
Délai de survenue de la thrombocytopénie	Thrombocytopénie survenue 5 à 10 jours après le début du traitement ou au 1 ^{er} jour s'il existe un traitement antérieur par héparine dans les 100 jours précédents	Thrombocytopénie survenant après le 10 ^e jour de traitement	Thrombocytopénie survenant avant 5 jours de traitement et sans héparinothérapie dans les 100 jours précédents la suspicion de thrombocytopénie induite par l'héparine
Thromboses ou autres complications	Nouvelle complication thrombotique, ou réaction cutanée, ou réaction systémique	Récidive ou extension de la thrombose	Pas de complication
Autre cause de thrombocytopénie (médicament...)	Aucune autre cause évidente de thrombocytopénie	Autre cause possible de thrombocytopénie	Autre cause certaine de thrombocytopénie

INTERPRETATION : 0 à 3 : risque faible, 4 à 5 : risque intermédiaire, 6 à 8 : risque élevé de TIH

3. Réalisation des tests diagnostiques et interprétation des résultats

Prélèvements sur 2 tubes citratés dans les 24 à 72 heures après l'arrêt de l'héparine, à adresser au laboratoire d'HEMATOLOGIE (02 40 08 40 56, Dr TERNISIEN), pour réalisation du test d'agrégation plaquettaire et du test ELISA (et non pas au laboratoire d'immunologie). Si les deux tests sont négatifs, la TIH est peu probable, si les deux tests sont positifs, la TIH est probable, si seulement un test est positif, il faut réaliser un autre prélèvement pour effectuer un test à la sérotonine marquée (SRA), si celui-ci est négatif, le diagnostic de TIH est douteux, si il est positif, La TIH est probable.

4. Arrêt de l'héparine et prescription d'Orgaran®

Les posologies de l'Orgaran® varient selon les situations cliniques, les différentes posologies sont indiquées dans le VIDAL. Pour toute question concernant la prescription d'Orgaran®, contactez la pharmacie au 02 40 08 41 67.

5. Conclusion diagnostique +++

L'établissement d'une conclusion est capitale, et doit être faite selon les résultats biologiques et l'histoire clinique (importance de la chronologie).

Si le diagnostic de TIH n'est pas retenu, l'Orgaran® doit être arrêté.

La conclusion doit apparaître clairement dans le compte rendu d'hospitalisation, que le diagnostic de TIH soit retenu ou non, ainsi que les résultats des tests (y compris si ils paraissent après la sortie du patient).

Toute suspicion de TIH doit être signalée au centre de pharmacovigilance (formulaire ci-joint).

COORDONNEES UTILES :

Laboratoire d'hématologie : 02 40 08 40 56, Dr TERNISIEN
Centre de pharmacovigilance : 02 40 08 40 96, Dr CHIFFOLEAU
Pharmacie : 02 40 08 41 67, Dr PENNETIER ou Dr SYLVESTRE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. DELOBEL J. Thrombopénies (à l'exception des purpuras thrombopéniques idiopathiques et des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques). *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-020-B10, 1997 ; 7p.
2. BEHAR C., MUNZER M., NGUYEN P. Les thrombopénies. In : NAJMAN A, VERDY E., POTRON G. Hématologie : précis des maladies du sang. Paris : Ellipse, 1994 ; pp. 378-408.
3. BERNARD J., LEVY JP., VALET B. Anomalies des plaquettes sanguines. In : Hématologie. 7e édition. Paris : Masson, 1990 ; pp. 183-193 (Abrégés).
4. DUPUY E. Thrombopénie. Orientation diagnostique. *Rev Prat* (Paris), 1999 ; vol 49, n° 9, pp. 995-1000.
5. BERREBI W. Thrombopénie. In : Diagnostic et thérapeutique : guide pratique du symptôme à la prescription. 3e édition. Paris : Esrem, 2003 ; pp. 539-544.
6. GODEAU B., BIERLING P. Thrombopénie. Orientation diagnostique. *Rev Prat* (Paris), 1997; vol 47, n° 15, pp. 1695-1701.
7. BELLUCCI S. Thrombopénie. *Rev Prat* (Paris), 2001 ; vol 51, n° 17, pp. 1925-1930.
8. GEORGE JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 2006; vol 354, n° 18, pp. 1927-1935.
9. LEVINE SP. Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In: LEE GR. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th edition. London: Williams and Wilkins, 1998; pp. 1583-1611.
10. BIERLING P. Thrombopénie. Orientation diagnostique. *Rev Prat* (Paris), 2005 ; vol 55, n° 12, pp. 1355-1361.
11. GRUEL Y. Thrombopénies induites par l'héparine, de la physiopathologie à la thérapeutique. *Ann. Méd. Interne*, 1997 ; vol 148, n° 2, pp. 136-141.
12. JOBIN F. Les traitements anticoagulants. In : *La thrombose*. Paris : Maloine, 1995 ; pp. 205-252.

13. Thrombopénie induite par l'héparine. *STV*, 2003; vol 15, n°6, pp. 315-325.
14. WARKENTIN T, CHONG B, GREINACHER A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; vol 79, n° 1, pp. 1-7.
15. WARKENTIN T. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low- molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*, 1995; vol 332, n° 20, pp. 1330-1335.
16. PRANDONI P., SIRAGUSA S., GIROLAMI B., FABRIS F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*, 2005 ; vol 106, n° 9, pp. 3049-3054.
17. GRUEL Y. Les thrombopénies induites par l'héparine. In: LEROYER C., MANSSOURATI J., SITBON O. *Thromboses*. Paris: Margaux Orange, 2004 ; pp. 239-249.
18. FABRIS F., LUZZATO G., STEFANI PM. Heparin induced thrombocytopenia. *Haematologica*, 2000; vol 85, n°1, pp. 72-81.
19. GRUEL Y, REGINA S., POUPLARD C. Thrombocytopénies et thromboses induites par l'héparine. *Rev Prat (Paris)*, 2006 ; vol 56, n° 7, pp. 710-718.
20. DE MAISTRE E., LECOMPTE T. Thrombopénie induite par l'héparine. *AMC pratique*, 1997; n°46, pp. 16-17.
21. WARKENTIN T., KELTON J.G., Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2001; vol 344, n°17, pp. 1286-1292.
22. GEORGE JN., RIZVI MA. Thrombocytopenia. In: BEUTLER E., LICHT MA., COLLER BS. 6th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; pp. 1495-1539.
23. LEVINE R.L., McCOLLUM D., HURSTING M.J. How frequently is venous thromboembolism in heparin-treated patients associated with heparin-induced thrombocytopenia? *Chest*, 2006; vol 130, n° 3, pp. 681-687.
24. AREPALLY GM. ORTEL TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 2006; vol 355, n° 8, pp. 809-817.

25. LASNE D., ALHENC GELAS M., LE BELLER C.. Conduite à tenir devant une thrombopénie survenant chez un patient sous héparine. *STV*, 2006; vol 18, n°2, pp. 93-97.
26. BEGAUD B., EVREUX JC., JOUGLARD J., LAGIER G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*, 1985; vol 40, n°2, pp. 111-118.
27. WARTENKIN T., GREINACHER A. Heparin-induced thrombocytopenia : recognition, treatment, and prevention : the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004; vol 126, n° 3 Supplement, pp. 311S-337S.
28. DE MAISTRE E., GRUEL Y., LASNE D. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Can J Anesth*, 2006; vol 53, n° 6 Suppl, pp. S123-S134.
29. OLIN DA., URDANETA F., LOBATO EB. Use of danaparoid during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000 ; vol 14, n°6, pp. 707-709.
30. Orgaran. Danaparoïde sodique. In *Dictionnaire Vidal*. Paris : Edition du Vidal, 2007 pp. 1627-1629.
31. MAHUL P.H., RAYNAUD J., FAVRE J.P. Thrombopénie à l'héparine sous hémodialyse en réanimation : utilisation d'un héparinoïde de bas poids moléculaire, l'ORG 10172. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1995 ; vol 14, n° 1, pp. 29-32.
32. DARGAUD Y. Thrombopénie induite par l'héparine : recommandations pratiques après revue de la littérature du traitement par danaparoïde. *Hématologie*, 2006; vol 12, n° 4, p. 221.
33. SCHENK JF, PINDUL G., SEPAN B. On the prophylactic and therapeutic use of danaparoid sodium (Orgaran®) in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2003 ; vol 9, n° 1, pp. 25-32.
34. Refludan. Lépirudine. In *Dictionnaire Vidal*. Paris : Edition du Vidal, 2007 ; pp. 1849-1851.
35. Revasc. Désirudine. *Dictionnaire Vidal, CD-ROM®*, 1999-2007.
36. Arixtra. Fondaparinux. In *Dictionnaire Vidal*. Paris : Edition du Vidal, 2007 ; pp. 146-148.

37. WARKENTIN T., MAURER B., ASTER R. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*, 2007; vol 356, n°25, pp. 2653-2654.

NOM : TRELLEYER

PRENOM : Anne

TITRE DE THESE :

Etude rétrospective de la prescription d'Orgaran® au CHU de Nantes dans le cadre des évaluations des pratiques professionnelles du contrat de bon usage des médicaments.

RESUME

La TIH de type II est une pathologie rare mais potentiellement grave, dont le diagnostic n'est pas toujours aisé. Toute suspicion de TIH impose l'arrêt de l'héparine et sa substitution par un autre anticoagulant. En France, deux types de médicaments peuvent être utilisés : le danaparoïde sodique et les hirudines.

Devant la constatation de l'augmentation des prescriptions d'Orgaran® au CHU de Nantes, nous avons réalisé une étude rétrospective entre le 1er janvier et le 30 juin 2006 afin d'évaluer les prescriptions d'Orgaran®. Il apparaît que 30% des prescriptions auraient pu être évitées, plusieurs raisons ont pu être identifiées, et des solutions d'aide au diagnostic de TIH de type II et à la prescription d'Orgaran® ont été proposées.

Cette étude a été réalisée dans le cadre du programme du sous groupe du COMEDIMS, chargé des évaluations des pratiques professionnelles du contrat de bon usage des médicaments.

MOTS CLES

Thrombopénie Induite par l'Héparine
Danaparoïde sodique
Plaquettes