

Une association rare compliquée d'une thrombose artérielle

# Thrombopénie induite par l'héparine et syndrome de Trousseau

Maria Cristina Katchaluba<sup>a,b</sup>, Frédéric Glauser<sup>a</sup>, Thomas Holzer<sup>c</sup>, Lucia Mazzolai<sup>a</sup>, Adriano Alatri<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Service d'Angiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

<sup>b</sup>Département de Médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

<sup>c</sup>Département de Chirurgie thoracique et vasculaire, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

## Présentation de cas

### Anamnèse, status et antécédents

Un homme de 69 ans, de race caucasienne, se présente aux urgences en mai 2014 en raison de douleurs aiguës continues du membre inférieur gauche. Au status, son membre inférieur gauche est pâle, marbré, froid et douloureux à la palpation. Les pouls poplité, tibial postérieur et pédieux du membre concerné sont absents. La pléthysmographie montre une absence d'oscillation et une pression non mesurable à l'hallux gauche. Un écho-doppler artériel met en évidence la présence d'un anévrisme poplité gauche de 22 mm de diamètre, complètement thrombosé, avec une extension proximale de la thrombose jusqu'à l'artère fémorale superficielle distale. Un diagnostic d'ischémie aiguë du membre inférieur gauche est alors posé.

Le patient ne rapporte pas de claudication intermittente des membres inférieurs. En revanche, il est connu pour des antécédents de cancer récidivant. Un premier carcinome épidermoïde de la glotte T2N2Mx est diagnostiqué en 2011, pour lequel il a bénéficié d'une laryngectomie totale, d'une pharyngectomie partielle, d'une hémithyroïdectomie gauche et d'une radiothérapie de la région cervicale. Un deuxième cancer, cette fois un carcinome épidermoïde du tiers supérieur de l'œsophage, est diagnostiqué en 2012, traité de nouveau par radiothérapie. Enfin, une récurrence de carcinome épidermoïde, localisée au niveau hypopharyngé, est diagnostiquée deux mois avant son admission actuelle aux urgences. Pour ce dernier cancer, un cathéter veineux (port-à-cath) est posé dans la veine sous-clavière droite et un traitement de chimiothérapie palliative est initié (cisplatine, 5-fluorouracil et cetuximab). A signaler également, qu'une semaine avant l'épisode d'ischémie aiguë, suite à l'apparition d'un œdème du membre supérieur droit, le patient a bénéficié d'un écho-doppler veineux qui avait mis en évidence une thrombose vei-

neuse profonde des veines humérale, axillaire et sous-clavière droites. Un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (HBPM, enoxaparine 1 mg/kg 2 fois par jour en sous-cutané) est alors débuté pour une durée totale prévue de 3 mois. Ce traitement anticoagulant est donc toujours en cours au moment de l'épisode d'ischémie aiguë du membre inférieur gauche.

Parmi les autres antécédents du patient, nous retrouvons une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche et deux thromboses veineuses superficielles (2005 et 2012), la dernière thrombose étant survenue suite à la pose d'une voie veineuse périphérique. A noter enfin un tabagisme ancien à 20 unités-paquets-années, une dyslipidémie, une obésité (IMC = 30 kg/m<sup>2</sup>) et une histoire d'éthylisme chronique sevré.

### Résultats, diagnostic et traitement

Le jour de l'admission aux urgences, un angio-CT-scanner est effectué 4 heures environ après l'écho-doppler artériel du membre inférieur gauche, montrant une progression fulminante de la thrombose artérielle qui s'étend proximale à l'artère fémorale commune et l'artère iliaque interne ipsilatérales ainsi que distalement aux artères péronière et tibiale antérieure. On observe également une thrombose de l'artère fémorale commune droite.

Les résultats de laboratoire montrent une activité anti-Xa dans la marge thérapeutique (0,75 U/ml). Une thrombopénie est observée avec un taux de plaquettes chutant brusquement de 176 à 20 G/l en une semaine. Les résultats biologiques combinés au tableau clinique et à l'imagerie, soutenus par un score des 4T (Thrombopénie), délai de survenue de la thrombopénie (Timing), Thromboses et autres complications (autres causes de thrombopénie) de 6, laissent fortement suspecter une thrombopénie induite par l'héparine, raison pour laquelle le traitement d'HBPM (héparines de bas poids



Maria Cristina Katchaluba

moléculaire) est immédiatement arrêté. Un traitement d'argatroban, un inhibiteur direct de la thrombine, est débuté avec une dose de 2 µg/kg/min en intraveineux, en maintenant une activité anti-IIa dans la marge thérapeutique, entre 0,37 et 1,50 µg/ml. Les anticorps anti-PF4-ELISA s'avèrent fortement positifs (densité optique = 2,90; valeur normale <0,37).

La TIH (thrombopénie induite par l'héparine) est confirmée par un test fonctionnel (HIPA test). L'évolution clinique est rapidement favorable avec une disparition des douleurs de repos du membre inférieur gauche et une normalisation du taux de plaquettes.

La recherche de thrombophilie congénitale (déficit en protéine S, protéine C et anti-thrombine, mutation des facteurs V et II) et acquise (anticorps antiphospholipides) s'avère négative.

### Evolution

Après stabilisation clinique, le patient bénéficie d'une thrombectomie et d'un pontage fémoro-poplitée gauche par une veine saphène autologue. Le pontage est perméable dans un premier temps. Cependant, quelques minutes après la fin de l'intervention chirurgicale, celui-ci s'occlut. Plusieurs tentatives de thrombectomies sous perfusion d'argatroban ainsi qu'une thrombolyse sont entreprises, se soldant à chaque fois par un échec et une réocclusion du pontage. Les jours suivants, malgré la poursuite du traitement d'argatroban, le patient développe une nécrose étendue du membre inférieur gauche et l'on doit procéder à une amputation sus-géni-culée. L'argatroban est poursuivi pour être relayé, après

### Des complications thrombotiques potentiellement létales surviennent dans au moins 50% des cas d'une TIH.

1 mois et après normalisation des plaquettes, par un traitement d'anti-vitamine K (acénocoumarol). Un échodoppler veineux effectué 4 mois après le début du traitement anticoagulant a montré une recanalisation complète de la thrombose veineuse profonde du membre supérieur droit. Le patient n'a plus présenté d'autres complications thrombotiques. Après des mois de réhabilitation, le patient reprend la marche grâce à une orthèse du membre inférieur gauche.

### Discussion

Ce cas est l'illustration d'une ischémie aiguë du membre inférieur secondaire à une thrombose artérielle chez un patient ayant à la fois une TIH et un syndrome de Trousseau. Les événements thrombo-emboliques

veineux sont très fréquents chez les patients ayant une TIH et un cancer, tandis que les complications thrombo-emboliques artérielles sont rares. A ce jour, seul un cas de cette association a été décrit dans la littérature médicale [1].

### Les événements thrombo-emboliques veineux sont très fréquents chez les patients ayant une TIH et un cancer, tandis que les complications thrombo-emboliques artérielles sont rares.

La TIH est une complication immunologique rare mais sévère du traitement par l'héparine, associée à une augmentation du risque thrombotique. Ce syndrome prothrombotique est médié par des anticorps IgG qui sont dirigés contre des complexes composés d'héparine et d'une protéine libérée par les granules alpha des plaquettes, le facteur plaquettaire 4 (PF4). Ces anticorps sont de puissants activateurs plaquettaires. La TIH est caractérisée par l'apparition soudaine d'une thrombocytopenie et, en même temps, par une production anormale de thrombine, résultant en un état d'hypercoagulabilité. Des complications thrombotiques potentiellement létales surviennent dans au moins 50% des cas [2]. On observe le plus fréquemment des événements thrombotiques veineux, tels que les thromboses veineuses des membres inférieurs ou supérieurs, les thromboses veineuses cérébrales ou encore des thromboses localisées dans des sites rares. Les thromboses artérielles sont rares. Les lésions cutanées aux sites d'injection ou les réactions systémiques sur l'injection intraveineuse d'héparine sont également peu fréquentes. Le rapport thrombose veineuse/artérielle est de 4:1, mais peut aller jusqu'à 10:1 chez certains patients, notamment ceux ayant subi des interventions orthopédiques majeures ou ceux atteints de cancer, comme illustré dans ce cas. Le pronostic d'une TIH avec thrombose artérielle est défavorable, la mortalité étant de 25% et la morbidité de 50% [2].

Le diagnostic de la TIH se base sur des critères à la fois cliniques et biologiques. Il s'agit d'un diagnostic difficile qui est fréquemment posé de manière retardée car le risque de TIH est souvent sous-estimé ou non considéré. Dans le cas présent, il était particulièrement difficile de poser le diagnostic en raison du cancer récidivant sous traitement de chimiothérapie qui expliquait en soi le tableau clinique.

Le score des 4T est particulièrement utile pour évaluer le risque d'une TIH et est le plus fréquemment utilisé (tab. 1) [2, 3]. Dans une revue systématique récente de 13 études évaluant 3068 patients, Cuker et al. ont démontré l'excellente valeur prédictive négative de ce

**Tableau 1:** Le score des 4T pour évaluer la probabilité pré-test de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) [2]. Après addition des points de chacune de 4 catégories, la probabilité peut être élevée (6–8 points), intermédiaire (4–5 points) ou faible (0–3 points). La valeur prédictive négative de ce score est de 0,998 (95% CI, 0,970–1,000). La valeur prédictive positive pour des probabilités intermédiaire et élevée du score est respectivement de 0,14 (95% CI, 0,09–0,22) et 0,64 (95% CI, 0,40–0,82) [3].

4T	2 points	1 point	0 point
Thrombopénie	Diminution de plus de 50% du compte plaquettaire (CP) et plaquettes au nadir $\geq 20$ G/l	Chute des plaquettes de 30–50% ou plaquettes au nadir 10–19 G/l	– Chute de <30% – Nadir <10 G/L
Délai de survenue de la thrombopénie (Timing)	Chute du CP: – 5 à 10 jours après le début de l'héparine – ou dans un délai de 24 heures si traitement par héparine dans les 5–30 jours précédents	Chute du CP: – Après plus de 10 jours d'héparine – Ou dans un délai de 24 heures mais héparinothérapie dans les 31–100 jours précédents	Thrombopénie survenant avant 4 jours de traitement, sans héparinothérapie dans les 100 derniers jours
Thromboses et autres complications	– Nouvelle thrombose veineuse ou artérielle confirmée – Nécrose cutanée – Réaction anaphylactoïde postinjection intraveineuse d'héparine	– Thrombose récidivante ou suspectée – Lésions cutanées non nécrotiques	Aucune
Autres causes de thrombopénie	Aucune autre cause possible de thrombopénie	Autre cause possible de thrombopénie – Sepsis sans confirmation micro-biologique – Thrombopénie associée à une ventilation mécanique – Autres étiologies possibles	Autre cause probable – Chirurgie dans les 72 heures – Infection confirmée – Chimiothérapie ou radiothérapie dans les 20 jours – Coagulation intravasculaire disséminée d'autre cause que la TIH – Thrombopénie sévère probablement d'origine médicamenteuse, etc.

score (0,998; 95% CI, 0,970–1,000). Par conséquent, si la probabilité pré-test est basse (entre 0 et 3), on peut exclure une TIH sans investigation complémentaire [3]. Dans tous les autres cas de figure, le diagnostic devrait être confirmé en recherchant des anticorps PF4/héparine.

Il existe deux types de tests de laboratoire disponibles: les tests immunologiques, qui mettent en évidence la présence d'anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (test ELISA), et les tests fonctionnels, qui recherchent une activation plaquettaire induite par le plasma en présence d'héparine [2]. Un algorithme diagnostique incluant le score des 4T et les tests de laboratoire a récemment été proposé [2, 3]. Si le score est intermédiaire ou élevé ou si la TIH est confirmée, le traitement par héparine doit être immédiatement interrompu et remplacé par un traitement anticoagulant non héparinique afin de contrer l'état d'hypercoagulabilité induit par la production anormale de thrombine dans le contexte de la TIH [2]. Il est important de rappeler que l'arrêt seul du traitement par héparine ne suffit pas pour prévenir les complications thrombo-emboliques, qui se produisent à une incidence comprise entre 20 et 50% [2].

Trois substances sont disponibles à l'heure actuelle pour le traitement de la TIH: l'argatroban, la bivalirudine et le danaparoiide. La bivalirudine est un inhibiteur direct de la thrombine ayant une courte demi-vie

(25 minutes) et est utilisée seulement dans un contexte particulier, telle que la chirurgie cardiaque ou les interventions coronariennes percutanées. Le danaparoiide est un héparinoïde avec une activité essentiellement anti-Xa et dans une moindre mesure anti-IIa, qui a une clairance rénale et une demi-vie de 25 heures. Il n'est pas disponible dans tous les pays. L'argatroban est un inhibiteur réversible de la thrombine, avec une clairance hépatique, une demi-vie de 45 minutes et est disponible dans tous les pays [2]. Son efficacité dans le traitement de la TIH ainsi que dans les complications thrombotiques veineuses et artérielles a été bien démontrée. Un consensus concernant l'utilisation de l'argatroban a été récemment publié [2]. Cette substance est recommandée au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et a été utilisée dans le cas présent.

### **Le syndrome de Trousseau est une coagulopathie prothrombotique liée au cancer, particulièrement dans les stades avancés de la maladie, fréquemment associée à des complications thrombotiques veineuses.**

Le syndrome de Trousseau est une coagulopathie prothrombotique liée au cancer, particulièrement dans les stades avancés de la maladie, fréquemment associée à des complications thrombotiques veineuses. Les thromboses artérielles sont rares [1]. Les mécanismes

---

Correspondance:  
Maria Cristina Katchaluba,  
médecin  
Service d'Angiologie  
Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois  
Avenue Pierre-Decker 5  
NES/6/6027  
CH-1011 Lausanne  
mariakatchaluba[at]  
gmail.com

prothrombotiques du cancer sont multifactoriels. Ils incluent la production de facteurs procoagulants (par exemple, le facteur tissulaire et le *cancer procoagulant*), l'inhibition de la fibrinolyse par des inhibiteurs des activateurs du plasminogène, la production de cytokines ayant une activité procoagulante et pro-inflammatoire (TNF- $\alpha$ , Interleukine 1 $\beta$  et «Vascular endothelial growth factor») ainsi que l'activation de l'agrégation plaquettaire [4]. Les traitements onco-

logiques (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) sont un risque thrombotique supplémentaire [4]. Les recommandations concernant la prise en charge de patients cancéreux avec thrombose ont récemment été révisées [5].

#### Remerciements

Nous remercions les Drs Michael John Chilcott et Anne-Elizabeth McGeary qui ont aidé à réviser le manuscrit.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

#### Références

- 1 Warncke C, Alberio L, Savolainen H, von Allmen R, Baumgartner I, Husmann M. «HIT on Trousseau» double trouble: acquired coagulopathy with femoral artery thrombosis. *Vasa*. 2008;37:281-4.
- 2 Bakchoul T, Greinacher A. Recent advances in the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2012;3:237-51.
- 3 Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;120:4160-7.
- 4 Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6:401-10.
- 5 Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2189-204.

---

## L'essentiel pour la pratique

La thrombose artérielle associée à une TIH (thrombopénie induite par l'héparine) combinée à un syndrome de Trousseau est une combinaison très rare et présente un risque thrombotique bien plus élevé que chacune des atteintes prise séparément. La TIH devrait être considérée chez tout patient présentant une thrombopénie dans le contexte d'un traitement par héparine ou un épisode thrombotique inexpliqué sous traitement par héparine, même en présence d'autres explications possibles.