

Allergies aux héparines

Y. Gruel*, C. Pouplard

Service d'hématologie-hémostase, hôpital Trousseau, CHU, route de Loches, 37044 Tours cedex, France

Résumé

Les allergies à l'héparine peuvent s'exprimer selon deux modes indépendants mais parfois associés, cutané ou hématologique avec une thrombopénie. Les manifestations cutanées sont souvent bénignes (érythème) mais aussi parfois sévères (nécroses cutanées). Les thrombopénies induites par l'héparine sont fréquentes avec les héparines non fractionnées et sont immunologiques. Leur gravité dépend des complications thrombotiques et leur diagnostic précoce, parfois difficile, est capital car il impose la prescription d'un traitement antithrombotique autre que l'héparine (danaparoïde sodique ou hirudine). Les examens biologiques avec la mise en évidence d'anticorps héparine-dépendants spécifiques du facteur plaquettaire 4 ont à ce titre une place fondamentale. La prévention des thrombopénies induites par l'héparine est assurée par une utilisation préférentielle des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

héparine / allergie / thrombopénie / facteur 4 plaquettaire / nécrose cutanée

Les héparines sont largement utilisées depuis plusieurs décennies et peuvent être à l'origine de deux types d'allergies : d'une part des réactions cutanées sans thrombopénie qui sont assez rares et, d'autre part, des thrombopénies, d'origine immunologique, plus fréquentes, plus graves et connues sous le nom de thrombopénies induites par l'héparine.

RÉACTIONS CUTANÉES À L'HÉPARINE SANS THROMBOPÉNIE

Les réactions cutanées dues à l'injection d'héparine sont rares. Décrits essentiellement après administration par voie sous-cutanée, les hématomes aux points d'injections sont fréquents. D'autres accidents cutanés localisés ou généralisés à type d'urticaire, d'eczéma, de nécrose ou d'érythème induré ont cependant été rapportés [1].

Les nécroses cutanées induites par l'héparine peuvent survenir avec les héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire quelle que soit leur voie d'administration. Les signes cutanés surviennent deux jours à deux semaines après l'injection. Les nécroses sont localisées en général aux sites d'injection, mais parfois aussi à distance et surtout lors des traitements par voie intraveineuse.

Cliniquement, les lésions débutent par un érythème localisé, infiltré et douloureux ou par des plaques eczématiformes pouvant se compliquer de nécroses et ou de bulles hémorragiques [2]. La nécrose est ensuite franche, bien limitée pouvant toucher l'hypoderme et son évolution est souvent favorable après arrêt de l'héparinothérapie. Des lésions peuvent apparaître en dehors des points d'injection, concernant préférentiellement les membres inférieurs et supérieurs, le dos des mains ainsi que la face.

La physiopathologie de ces nécroses est encore imparfaitement comprise. L'hypothèse d'une vascularite par réaction d'hypersensibilité de type III avec vasoconstriction et oblitération vasculaire induite par

*Correspondance et tirés à part.
Adresse e-mail : gruel@med.univ-tours.fr (Y. Gruel).

des complexes immuns est évoquée. Histologiquement, des thrombus sont observés au niveau des vaisseaux dermiques ainsi qu'une vascularite leucoplasique. Des réactions allergiques de type immédiat ou retardé sont également décrites.

Dans certains cas de nécrose cutanée isolée, et sans thrombopénie, le rôle d'anticorps héparine-dépendants dirigés contre le facteur plaquettaire 4 a été évoqué et ils peuvent donc être recherchés. En effet, six patients ayant développé une réaction cutanée à l'héparine (érythème cutané dans quatre cas et nécrose cutanée dans deux cas) ont été décrits par Warkentin et al. [3]. Tous ces patients avaient reçu une héparine non fractionnée pendant cinq à sept jours après une intervention chirurgicale et leur sérum induisait dans tous les cas une activation plaquettaire héparine-dépendante mise en évidence par un test de libération de sérotonine radiomarqué (SRA). Une thrombopénie franche n'a été retrouvée que chez les deux patients ayant présenté une nécrose cutanée mais de survenue retardée et après arrêt de l'héparine.

Devant la gravité potentielle des accidents induits par l'héparine, il est nécessaire de pratiquer un ensemble de tests afin d'une part de confirmer le diagnostic et, d'autre part, de prévoir les risques encourus avec les autres héparines ou héparinoïdes. Des tests cutanés (prick-test, patch-tests, intradermo-réaction) peuvent être effectués avec les différentes molécules disponibles. Les tests cutanés peuvent suggérer une intolérance à toutes les héparines, mais leur positivité n'est pas toujours prédictive d'une mauvaise tolérance clinique. Cependant, les patients ayant développé une allergie cutanée aux héparines de bas poids moléculaire présentent un risque plus élevé de développer une réaction généralisée avec les héparines non fractionnées [2].

Si une allergie croisée aux héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire est présente, différents traitements antithrombotiques alternatifs (danaparoiïde sodique ou hirudine recombinante) peuvent être envisagés mais leur tolérance devra être contrôlée au préalable par des tests cutanés.

L'utilisation d'hirudine recombinante semble être le meilleur choix puisqu'il s'agit d'un peptide de structure bien différente des héparines qui sont des glycosaminoglycanes, mais cet antithrombotique coûteux n'est pas à recommander en cas d'insuffisance rénale.

Devant une réaction allergique modérée aux points d'injection, l'application de corticostéroïdes locaux est possible.

THROMBOPÉNIES INDUITES PAR LES HÉPARINES

Dans ce texte, nous n'envisagerons que le cas de thrombopénies sévères et retardées induites par les héparines (ou thrombopénies induites par l'héparine de type II) qui sont immunologiques et différentes des thrombopénies bénignes de type I qui résultent d'un effet direct de l'héparine potentialisant l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. Ces dernières sont en effet caractérisées par une diminution précoce de la numération plaquettaire, avant le cinquième jour de traitement, restent modérées (> 100 G/L) et transitoires, et régressent malgré la poursuite de l'héparinothérapie.

Les thrombopénies induites par l'héparine de type II ne sont pas exceptionnelles

La thrombopénie survient habituellement entre le cinquième et le 20^e jour de traitement par une héparine non fractionnée, mais peut apparaître plus tôt si le patient a récemment reçu une héparine. Le risque de thrombopénies induites par l'héparine peut atteindre 3 % dans certaines populations de patients à risque [4, 5].

Les héparines de bas poids moléculaire caractérisées notamment par un degré de sulfatation moindre, sont vraisemblablement responsables d'un risque plus faible de thrombopénies induites par l'héparine, car elles interagissent moins avec le facteur plaquettaire 4. Plusieurs observations de thrombopénies induites par l'héparine sous héparine de bas poids moléculaire ont néanmoins été documentées mais l'incidence réelle des thrombopénies induites par l'héparine avec ces molécules reste mal définie [6, 7].

Lors de situations associées à une activation plaquettaire importante comme la circulation extracorporelle et la chirurgie prothétique, le risque de thrombopénies induites par l'héparine est probablement plus élevé. Ainsi, en utilisant des tests biologiques spécifiques, une étude prospective réalisée chez des patients opérés d'une prothèse totale de hanche retrouve des anticorps héparine-dépendants avec une thrombopénie inférieure à 150 G/L dans 1 % des cas

après sept jours d'héparine et 3 % après deux semaines de traitement [8]. Par ailleurs après une circulation extracorporelle, les grandes quantités de facteur plaquettaire 4 libérées des plaquettes dans le plasma expliquent vraisemblablement la fréquence élevée d'immunisation dans ce contexte et se traduisant par la synthèse d'anticorps antihéparine–facteur plaquettaire 4 dans 25 à 30 % des cas avec un risque élevé de thrombopénies induites par l'héparine, en particulier sous héparine non fractionnée [9].

Les thrombopénies induites par les héparines de type II sont immunologiques

Les thrombopénies induites par l'héparine sévères sont dues au développement d'anticorps de classe IgG qui activent les plaquettes en présence d'héparine ou d'oligosaccharides hautement sulfatés en fixant leur fragment Fc à un récepteur membranaire spécifique, Fc γ RIIa (figure 1). Ces anticorps reconnaissent des épitopes conformationnels exprimés par

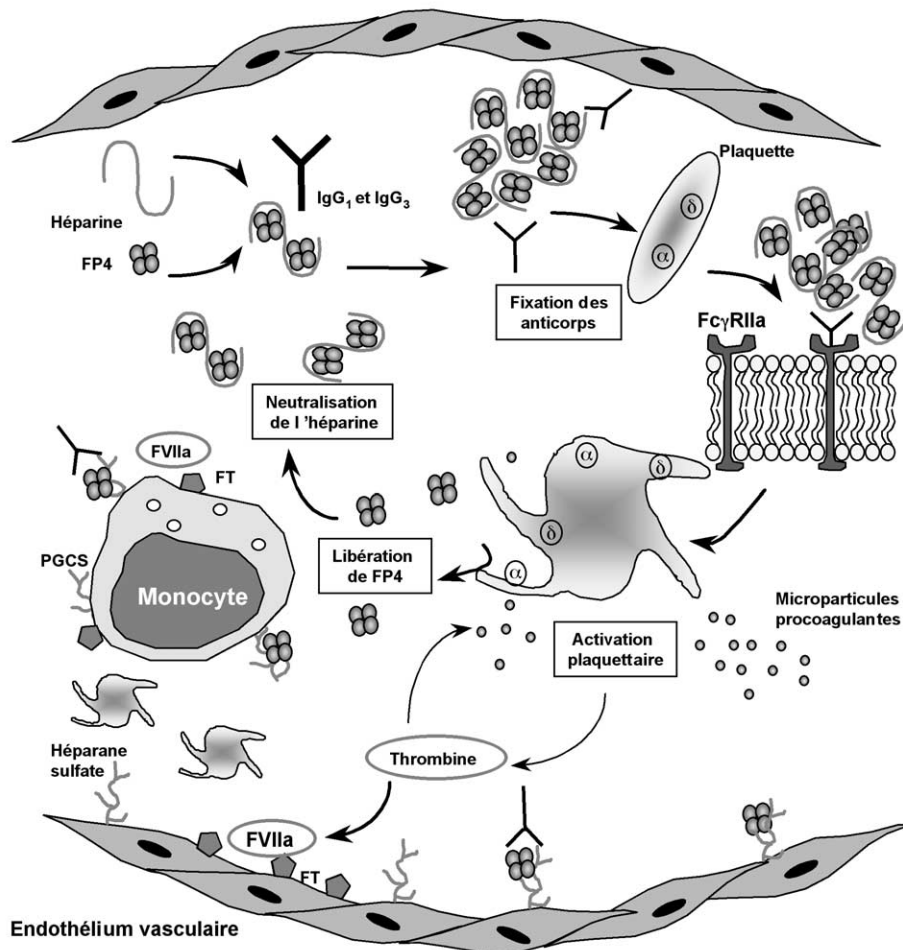


Figure 1. Activation plaquettaire, endothéliale et monocytaire induite par les anticorps héparine dépendants. Les anticorps héparine-dépendants d'isotype IgG reconnaissent des épitopes impliquant le facteur plaquettaire 4 modifié par l'héparine. Lors de leur fixation aux plaquettes, le fragment Fc se fixe à CD32 (Fc γ RIIa) et cette interaction induit l'activation plaquettaire. Les IgG peuvent également se fixer aux cellules endothéliales grâce aux molécules d'héparane sulfate et aux monocytes. Ces interactions cellulaires pourraient induire in vivo une synthèse de facteur tissulaire et contribuer au risque thrombotique très élevé chez les malades.

le facteur 4 plaquettaire chémokine présente dans les granules alpha, libérée dans la circulation après activation des plaquettes et modifiée par l'héparine [10, 11]. L'héparine s'enroule en effet autour du facteur plaquettaire 4, changeant sa conformation spatiale et induisant l'apparition de néoantigènes entraînant la réponse immune responsable des thrombopénies induites par l'héparine. La formation des complexes macromoléculaires immunogènes reconnus par les anticorps de thrombopénies induites par l'héparine ne peut avoir lieu qu'en présence de concentrations relatives d'héparines et de facteur plaquettaire 4 bien définies [12]. Si l'héparine est en excès relatif par rapport au facteur plaquettaire 4, les complexes sont dissociés avec une réactivité diminuée des anticorps vis-à-vis du facteur plaquettaire 4 et cette notion est utilisée pour améliorer la spécificité des tests biologiques réalisés pour le diagnostic d'une thrombopénie induite par l'héparine. Avec les héparines de bas poids moléculaire, la concentration relative de glycosaminoglycane nécessaire à la formation des complexes immunogènes est sans doute plus élevée. De plus, l'antigénicité des complexes héparines de bas poids moléculaire–facteur plaquettaire 4 pourrait être différente de celle exprimée par les complexes héparines non fractionnées–facteur plaquettaire 4 [13].

Les anticorps pathogènes sont essentiellement de classe IgG avec surtout des IgG1 mais aussi parfois des IgG3 [9]. Toutefois, certains patients développent aussi des anticorps de classe IgA et/ou IgM ou dirigés contre des chémokines autres que le facteur plaquettaire 4 telles que l'interleukine-8 ou plus rarement le NAP-2 [14]. La présence de ces anticorps de classe et/ou de spécificité différente peut expliquer que le diagnostic biologique de thrombopénies induites par l'héparine est parfois difficile avec des résultats discordants entre les tests d'activation plaquettaire et les tests immunologiques.

La thrombopénie résulte d'une part de l'activation massive des plaquettes *in vivo* favorisée par la génération importante de thrombine et, d'autre part, de leur élimination par le système réticuloendothélial.

Les complications thrombotiques veineuses et artérielles sont la conséquence de l'activation plaquettaire avec une libération de microparticules riches en phospholipides favorisant la génération de thrombine et l'hypercoagulabilité et de facteur plaquettaire 4 neutralisant l'héparine. Nous avons récemment démontré aussi que les anticorps d'isotype IgG acti-

vent les monocytes et induisent la synthèse de facteur tissulaire qui déclenche la coagulation plasmatique [15]. Ces anticorps se fixeraient également à l'endothélium stimulant l'expression du facteur tissulaire par l'arbre vasculaire [16].

Lors d'une thrombopénie induite par l'héparine, les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les thromboses artérielles

Le diagnostic doit être évoqué devant une thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à 100 G/L mais, parfois, les plaquettes en valeur absolue sont normales et seule une diminution relative de leur nombre d'au moins 40 % par rapport à la valeur initiale avant traitement a une valeur formelle. Dans 10 % des cas environ, des signes biologiques témoignant d'une génération majorée de thrombine sont présents avec parfois une coagulopathie de consommation (CIVD) qui n'exclut donc pas le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine [17].

Les complications thrombotiques sont les événements cliniques les plus fréquents. Les manifestations hémorragiques sont beaucoup plus rares et non sévères, se résumant le plus souvent à un purpura et des hématomes.

La fréquence des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires a longtemps été sous-évaluée car ces événements constituent en pratique une indication fréquente de l'héparinothérapie initiale. En fait, elles concernent près de la moitié des malades ayant une thrombopénie induite par l'héparine et correspondent souvent à une extension ou une récurrence de la thrombose. Parfois, elles sont compliquées d'une nécrose cutanée favorisée par le déficit acquis en protéine C initial et majoré par des antivitamine K prescrits sans précaution [3]. Dans d'autres cas, les thromboses veineuses profondes concernent les troncs veineux des membres supérieurs, notamment si le patient porte un cathéter veineux central ou les veines cérébrales.

Les thromboses artérielles sont typiques mais environ quatre fois plus rares que les thromboses veineuses [18]. Elles concernent souvent l'aorte et ses branches, mais peuvent aussi atteindre les artères des membres supérieurs, les coronaires, les artères cérébrales et les troncs mésentériques. Les thromboses artérielles expliquent notamment la mortalité élevée

des thrombopénies induites par l'héparine, mais entraînent aussi une morbidité sévère due aux accidents vasculaires cérébraux, aux infarctus du myocarde et aux ischémies de membres inférieurs conduisant à des amputations. Les caillots, extraits chirurgicalement, sont riches en plaquettes et en leucocytes et ont un typiquement un aspect blanchâtre.

Des manifestations cliniques plus atypiques ont aussi été décrites. Un collapsus cardiovasculaire inexpliqué avec douleurs abdominales peut révéler une nécrose hémorragique des surrénales. Des observations isolées avec une détresse respiratoire aiguë, ou une amnésie après injection d'héparine ont été rapportées.

Outre une nécrose cutanée favorisée par une CIVD, les malades peuvent aussi présenter des plaques érythémateuses aux points d'injection contemporaines d'une thrombopénie induite par l'héparine.

Le diagnostic d'une thrombopénie induite par l'héparine doit être confirmé à l'aide d'examens objectivant la présence d'anticorps héparine-dépendants.

Plusieurs causes potentielles de thrombopénie sont fréquemment présentes chez un même malade et le diagnostic de thrombopénies induites par l'héparine souvent difficile doit reposer sur un ensemble d'arguments :

- chronologiques : reconstitution soignée de l'évolution de la numération plaquettaire ;
- séméiologiques : survenue d'accidents thrombotiques ;
- biologiques : recherche d'anticorps héparine-dépendants ;
- et sur la recherche d'une autre cause de thrombopénie.

Dans tous les cas, il est essentiel de ne pas méconnaître le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine et à l'inverse de ne pas conclure abusivement à ce diagnostic. La confirmation biologique d'une thrombopénie induite par l'héparine est donc essentielle et doit être conduite en confirmant la thrombopénie et en démontrant la présence d'anticorps reconnus pour être associés aux thrombopénies induites par l'héparine [19].

Pour ce dernier objectif, deux types des tests sont aujourd'hui disponibles, présentant des avantages et des inconvénients spécifiques, mais complémentaires.

Les tests immunoenzymatiques

Ces tests (Elisa) détectent des anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (anticorps anti-FP4), sont simples et ont une sensibilité de l'ordre de 95 %. Leur spécificité clinique est moins bonne car les anticorps anti-FP4 peuvent être présents chez un malade sans être associés à une thrombopénie (au décours d'une circulation extracorporelle, par exemple).

Rarement, le facteur plaquettaire 4 n'est pas la cible antigénique des anticorps (anticorps anti-IL-8 dans 5 à 10 % des cas) et le test Elisa pour le facteur plaquettaire 4 est donc négatif.

Les tests d'activation plaquettaire

Ces tests fonctionnels montrent la présence dans le plasma ou le sérum du malade d'anticorps héparine-dépendants activant les plaquettes. Dans la plupart des laboratoires spécialisés, ces tests sont réalisés en agrégamétrie (agrégation plaquettaire), avec des plaquettes en suspension dans le plasma et sont de réalisation longue et délicate. Si tous les contrôles nécessaires sont effectués, le test d'agrégation plaquettaire possède une spécificité relativement bonne (pouvant atteindre 80 %). Sa sensibilité est améliorée si les plaquettes de plusieurs sujets témoins sont utilisées, pouvant atteindre 91 %. L'utilisation de plaquettes témoins lavées améliore les performances des tests d'activation plaquettaire. Ainsi, le test de libération de sérotonine radiomarquée (SRA) possède une excellente spécificité pour le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine proche de 100 %. Ce test impliquant l'utilisation d'un réactif radiomarké n'est cependant disponible que dans quelques laboratoires.

En pratique, les prélèvements sanguins doivent préférentiellement être effectués après l'arrêt de l'héparine, mais cette recommandation est surtout importante pour les tests d'activation plaquettaire. La décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre anticoagulant d'action immédiate est souvent prise simultanément.

Pour le délai de réponse, en dehors d'une fin de semaine, un test Elisa et un test d'agrégation plaquettaire peuvent être réalisés en 24 heures dans la plupart des laboratoires spécialisés (centres hospitalo-universitaires).

Une autre maladie hématologique aiguë doit toujours être recherchée avec une analyse rigoureuse de l'hémogramme et parfois un myélogramme. Une

allo-immunisation antiplaquettaire doit également être évoquée dans le cas d'une administration récente de produits sanguins labiles.

Les deux types de tests (Elisa et activation plaquettaire) sont complémentaires et permettent d'optimiser le diagnostic de thrombopénies induites par l'héparine. Il est donc nécessaire d'effectuer systématiquement une recherche immunologique d'anticorps anti-FP4 et un test fonctionnel (agrégation plaquettaire ou SRA). Lorsque les deux tests sont négatifs, le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine peut être exclu. Si les deux tests sont positifs, le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine est très vraisemblable. Une discordance entre le test immunologique et les tests d'activation plaquettaire est néanmoins possible. Si seul le test Elisa est positif, la présence d'anticorps de classe IgA ou IgM qui n'activent pas les plaquettes est possible mais leur pathogénicité est incertaine. Les tests d'activation plaquettaires peuvent être isolément positifs et des anticorps pathogènes de spécificité anti-IL-8 ou anti-NAP-2 peuvent alors être présents.

Si la probabilité clinique de thrombopénies induites par l'héparine est assez élevée et les tests biologiques négatifs, le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine ne peut pas toujours être formellement exclu, en particulier chez les malades chez lesquels aucune autre cause potentielle de thrombopénie n'a été identifiée.

En conclusion, le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine nécessite une concertation soigneuse et obligatoire entre cliniciens et biologistes compte tenu notamment des enjeux très importants pour le malade, qu'ils soient immédiats (choix du traitement antithrombotique) ou secondaires (reprise ultérieure d'une héparinothérapie).

Traitement d'une thrombopénie induite par l'héparine

Différentes méthodes ont été proposées pour traiter les malades avec une thrombopénie induite par l'héparine, mais aujourd'hui les inhibiteurs de la thrombine (comme l'hirudine) d'une part, et le danaparoiide sodique (Orgaran®) d'autre part, doivent être choisis en priorité. L'arrêt de l'héparine est obligatoire dès que le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine est suspecté et sans attendre les résultats des tests biologiques.

En pratique trois situations sont envisageables :

- la thrombopénie est isolée et apparaît chez un patient traité par l'héparine à doses préventives, un traitement par le danaparoiide sodique doit alors être débuté à doses préventives [20, 21]. Si les tests biologiques sont négatifs et selon le niveau de vraisemblance clinique de la thrombopénie induite par l'héparine, une reprise du traitement par héparine peut être discutée. Si les tests biologiques sont positifs et sans réactivité croisée avec l'Orgaran®, ce dernier doit être poursuivi et un relais par les antivitamines K peut être débuté dès que la numération plaquettaire est supérieure à 100 G/L. Enfin, si une réactivité croisée à l'Orgaran® est mise en évidence par les tests d'agrégation plaquettaire et se traduit par une absence de correction de la numération plaquettaire, un traitement par l'hirudine (lépirudine ou Refludan®) doit être alors débuté [22] ;

- la thrombopénie est associée à une thrombose artérielle ou veineuse : sans attendre le résultat des tests biologiques et en l'absence de situation à haut risque hémorragique (chirurgie récente, accident vasculaire cérébral...) un traitement par Refludan® ou Orgaran® à doses curatives peut être initié. S'il existe un risque hémorragique sévère, l'Orgaran® est préférable en diminuant les doses en cas d'insuffisance rénale.

Si le patient présente un antécédent documenté de thrombopénie induite par l'héparine et doit être traité par un anticoagulant. Dans tous les cas il est important de s'assurer de la disparition des anticorps héparine-dépendants qui en règle est effective en trois à six mois [23].

Si les anticorps ne sont plus détectables en Elisa, l'utilisation d'une héparine (de préférence de bas poids moléculaire) peut être envisagée pour une durée brève (pas plus de cinq jours) avec un relais rapide par les antivitamines K. Si les anticorps persistent, un traitement anticoagulant par l'Orgaran® est souvent préconisé, mais l'hirudine peut être préférée pour une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.

EN CONCLUSION

Les thrombopénies induites par les héparines sont caractérisées par l'existence d'anticorps dont la spécificité, la pathogénicité et les manifestations pathologiques associées présentent des similitudes intéressantes avec les anticorps antiphospholipides [24]. Les thrombopénies induites par l'héparine sont

aujourd'hui plus facilement diagnostiquées avec l'aide de tests biologiques mieux standardisés et sont mieux traitées grâce à l'utilisation de nouveaux anti-thrombotiques comme l'hirudine ou le danaparoi de sodium.

RÉFÉRENCES

- 1 Mathelier-Fusade P, Deschamps A, Abuaf N, Leynadier F. Réactions cutanées à l'héparine : aspects immunologiques et cliniques. *Presse Méd* 1995 ; 24 : 323-5.
- 2 Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, Reichert-Penetrat S, Schmutz J. Cutaneous delayed hypersensitivity reactions to heparins and heparinoids. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 25-30.
- 3 Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996 ; 92 : 494-7.
- 4 Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000 ; 96 : 1703-8.
- 5 Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : Towards consensus. *Thromb Haemost* 1998 ; 79 : 1-7.
- 6 Lecompte T, Luo S, Stieltjes N, Lecrubier C, Samama M. Thrombocytopenia associated with low molecular weight heparin. *Lancet* 1991 ; 338 : 1217.
- 7 de Raucourt E, Vinsonneau C, Juvin K, Fischer AM, Meyer G. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic complications during prophylactic treatment with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagulat Fibrinol* 1996 ; 7 : 786-8.
- 8 Warkentin T, Levine M, Hirsh J, Horsewood P, Roberts R, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1330-5.
- 9 Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, et al. Antibodies to platelet factor 4 - Heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin - Clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999 ; 99 : 2530-6.
- 10 Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissac A, Fressinaud E, Wolf M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992 ; 68 : 95-6.
- 11 Greinacher A, Potzsch B, Amiral J, Dummel V, Eichner A, Muel-ler-Eckhardt C. Heparin-associated thrombocytopenia : isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen. *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 247-51.
- 12 Visentin G. Heparin-induced thrombocytopenia : molecular pathogenesis. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 448-56.
- 13 Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Vissac AM, Delahousse B, Gruel Y. Differences in specificity of heparin-dependent antibodies developed in heparin-induced thrombocytopenia and consequences on cross-reactivity with danaparoid sodium. *Br J Haematol* 1997 ; 99 : 273-80.
- 14 Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, Alessi MC, Tardy B, Boyer-Neumann C, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996 ; 88 : 410-6.
- 15 Pouplard C, Iochmann S, Renard B, Herault O, Colombat P, Amiral J, et al. Induction of monocyte tissue factor expression by antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2001 ; 97 : 3300-2.
- 16 Herbert JM, Savi P, Jeske WP, Walenga JM. Effect of SR121566A, a potent GP IIb-IIIa antagonist, on the HIT serum heparin-induced platelet mediated activation of human endothelial cells. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 326-31.
- 17 Warkentin T. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In : Te WAG, Ed. *Heparin-induced thrombocytopenia*. New York : Marcel Dekker, Inc ; 2000. p. 43-83.
- 18 Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia : A ten-year retrospective. *Annu Rev Med* 1999 ; 50 : 129-47.
- 19 Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14 serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 111 : 700-6.
- 20 Magnani HN. Orgaran (danaparoid sodium) use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1997 ; 8 : 74-81.
- 21 Tardy-Poncet B, Tardy B, Reynaud J, Mahul P, Mismetti P, Mazet E, et al. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest* 1999 ; 115 : 1616-20.
- 22 Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice : focus on lepirudin. *Circulation* 2001 ; 103 : 1479-84.
- 23 Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1286-92.
- 24 Gruel Y. Antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia : update on similarities and differences. *J Autoimmun* 2000 ; 15 : 265-8.