



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECHERCHE D'ANTICORPS POTENTIELLEMENT  
RESPONSABLES D'UNE THROMBOPÉNIE INDUITE PAR  
L'HÉPARINE**

**NOVEMBRE 2005**

**Service évaluation des actes professionnels**

Ce rapport est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**  
Service communication  
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en novembre 2005

© Haute Autorité de santé – 2006

## L'ÉQUIPE

---

Ce dossier a été réalisé par le Dr Céline Moty-Monnereau (chef de projet, service évaluation des actes professionnels).

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de Mlle Renée Cardoso, sous la direction du Dr Frédérique Pages, docteur ès sciences.

Le travail de secrétariat a été réalisé par Mme Khadia Dia.

.....

Pour tout contact au sujet de ce dossier :  
Tél. : 01 55 93 71 21  
Fax : 01 55 93 74 35  
E-mail : [contact.seap@has-sante.fr](mailto:contact.seap@has-sante.fr)

Service évaluation des actes professionnels  
Chef de service, Dr Sun Hae Lee-Robin  
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean David, docteur ès sciences

## TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE.....	3
SYNTHÈSE.....	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	11
I. SOURCES D'INFORMATIONS.....	11
II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE.....	11
CONTEXTE.....	13
I. PATHOLOGIE CONCERNÉE.....	13
I.1 Définition de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH).....	13
II. POPULATION CIBLE.....	13
III. DESCRIPTION TECHNIQUE.....	14
III.1 Tests fonctionnels (tests d'activation plaquettaire).....	14
III.2 Tests immunologiques.....	14
IV. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE.....	15
V. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES.....	16
ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE.....	17
I. LITTÉRATURE ANALYSÉE.....	17
II. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE.....	18
III. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE.....	21
IV. CONDITIONS D'EXÉCUTION.....	21
V. INDICATIONS ET PLACE DE L'ACTE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE.....	22
V.1 Indications.....	22
V.2 Diagnostic biologique.....	23
V.3 Impact de l'acte sur la prise en charge thérapeutique de la TIH.....	24
VI. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE.....	25
POSITION DE LA COMMISSION DE LA NABM.....	26
CONCLUSION.....	27

<b>ANNEXES.....</b>	<b>28</b>
<b>I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS .....</b>	<b>28</b>
<b>II. EXPERTS DE LA COMMISSION DE LA NABM .....</b>	<b>29</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>30</b>
<b>AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ .....</b>	<b>31</b>

## SYNTHÈSE

---

### INTRODUCTION

La recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine est un acte proposé en cas de suspicion de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). La TIH est rare, mais grave. Chez les patients traités par héparine non fractionnée, la fréquence de la TIH varie de 3 % en milieu chirurgical (jusqu'à 5 % en chirurgie cardiaque et orthopédique) à 1 % en milieu médical. Chez les patients traités par héparine de bas poids moléculaire, la survenue de la TIH est possible, mais plus rare et inférieure à 1 %.

Cette recherche peut se faire avec un test fonctionnel ou un test immunologique. Il n'est pas pris en charge en France. Les deux tests ont été identifiés dans les nomenclatures australienne, belge et américaine. Seul le test fonctionnel a été identifié dans la nomenclature québécoise.

L'évaluation de cet acte a été demandée par l'Assurance maladie dans le cadre de la révision du chapitre de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) portant sur l'hémostase, en vue de leur inscription à la liste d'actes pris en charge par l'Assurance maladie. La Haute Autorité de santé a évalué le service attendu de ces actes pour rendre un avis sur leur inscription à cette liste.

### ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer les actes professionnels est fondée sur les données scientifiques identifiées, et l'avis de professionnels réunis au sein d'un groupe de travail.

### Analyse de la littérature

#### Publications étudiées

Une recherche documentaire de janvier 1990 à juillet 2005 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline*, *Cochrane Library*, *National guideline clearinghouse* et *HTA Database*). Au total, 207 références ont été obtenues, 25 documents ont été analysés. Après analyse, trois études évaluant les performances diagnostiques de l'acte, trois recommandations professionnelles et un document d'information ont été retenus pour citation.

#### Indications

L'indication retenue par les trois recommandations (reposant sur l'avis d'experts) est : toute suspicion de TIH, c'est-à-dire devant les événements suivants :

- numération plaquettaire  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (de 30 à 50 % selon les recommandations) sous traitement par héparine ;
- thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine ;
- résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial ;
- même si le patient n'est plus sous héparine, devant la survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie.

Cet acte ne doit être utilisé que devant une suspicion de TIH. Il est non indiqué dans le suivi d'un traitement par héparine.

### **Performances diagnostiques**

L'efficacité de cet acte (recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine) se juge à partir de ses performances en terme de sensibilité et de spécificité.

D'après une recommandation et trois études de la performance de différents tests, tous les tests utilisés avaient une sensibilité supérieure ou égale à 87 % et une spécificité supérieure à 95 %, hormis le test d'agrégation plaquettaire dont la sensibilité variait de 35 à 85 % selon les études et dont la spécificité était de 90 %. L'association d'un test fonctionnel et d'un test immunologique permettait d'atteindre une sensibilité de 100 % (spécificité supérieure à 95 %).

### **Sécurité**

Cet acte ne pose pas de problème de sécurité (prélèvement veineux).

### **Conditions d'exécution**

La stratégie diagnostique était non consensuelle selon les recommandations. Les recommandations existantes en France (fiche d'information de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et conférence d'experts), reposant sur l'avis d'experts, sont en faveur de la réalisation systématique des deux types de tests ; tandis qu'une recommandation, reposant sur un bon niveau de preuve, est en faveur d'un examen en deux temps (réalisation du second test uniquement si nécessaire et selon une stratégie prédéfinie).

### **Place dans la stratégie thérapeutique**

Il ne modifie pas le traitement immédiat de la suspicion de la TIH, mais permet d'adapter le traitement du patient à court terme (maintien de la substitution de l'héparine par un autre médicament) et à long terme (prévention secondaire). Plusieurs modalités thérapeutiques reposent sur un fort niveau de preuve.

### **Estimation de la population cible**

Les seules données disponibles pour estimer la population cible sont celles de la base nationale de pharmacovigilance, mais celles-ci ne permettent pas une bonne estimation de la population cible en raison de l'importance de la sous-déclaration.

### **Position de la commission de la NABM**

La commission de la NABM a estimé que cet acte était incontournable. Elle a souligné la nécessité de faire préciser la technique utilisée sur le compte-rendu de l'acte.

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription de cet acte.

### **CONCLUSION**

La recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine est indiquée en première intention devant la suspicion d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), c'est-à-dire dans les circonstances principales suivantes :

- numération plaquettaire  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  en l'absence de numération antérieure, et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (plus de 30 %) sous traitement par héparine ;
- thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine ;

- résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial ;
- même si le patient n'est plus sous héparine, devant la survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie.

Cet acte est non indiqué dans le suivi d'un traitement par héparine.

Il constitue l'un des éléments permettant d'établir le diagnostic de TIH (celui-ci reposant sur un faisceau d'arguments), et doit être réalisé en première intention. Il répond à un besoin diagnostique non couvert dans la mesure où il constitue l'élément biologique du diagnostic de TIH. Il permet d'adapter la prise en charge du patient à court et long terme, et cela pour une maladie grave.

Cet acte doit être réalisé conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA). Le prélèvement sanguin doit préférentiellement être effectué après l'arrêt de l'héparine.

Cet acte peut nécessiter la réalisation de un à deux tests (un test fonctionnel et un test immunologique). L'association de deux tests permet d'obtenir une sensibilité de 100 %. La réalisation d'un test fonctionnel nécessite un laboratoire spécialisé.

Cet acte ne pose pas de problème de sécurité.

L'impact de cet acte sur la santé de la population, sur le système de soins et sur les programmes de santé publique, n'a pas été évalué. On peut le considérer comme faible, la TIH étant un événement rare.

Le service attendu est jugé suffisant avec une amélioration du service attendu modérée (niveau 3).

---

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

---

ACCP : *American College of Chest Physicians*

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

F4P : facteur 4 plaquettaire

F4P-héparine : facteur 4 plaquettaire modifié par l'héparine

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HNF : héparine non fractionnée

NABM : Nomenclature des actes de biologie médicale

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

## INTRODUCTION

---

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) évalue le service attendu ou rendu des actes professionnels, et rend un avis sur les conditions de réalisation de ces actes, sur leur inscription à la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, ainsi que sur leur radiation de cette liste. L'avis est rendu en vue de la décision d'admission de ces actes au remboursement par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

L'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué, en terme d'impact, sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du service attendu ou rendu de l'acte sont définis dans l'article R. 162-52-1 du Code de la sécurité sociale.

La méthode proposée par la Haute Autorité de santé (cf. annexe I) pour évaluer le service attendu/rendu d'un acte est fondée sur :

1. l'analyse critique des données la littérature scientifique,
2. l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail (pour ce dossier : il s'agit de l'avis des professionnels consultés par la commission de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)).

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation de l'acte de biologie médicale « Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine » en vue d'une inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Cette évaluation a été demandée par la direction de la Sécurité sociale. Cet acte a été évalué par la commission de la NABM qui était chargée de donner un avis sur l'inscription d'un nouvel acte, ou sur les modifications des conditions d'inscription d'un acte à la NABM. Cette commission a transmis ses dernières propositions d'inscription au ministère le 7 août 2003 (59 actes) et le 26 avril 2004 (26 actes). Aucune inscription de ces 85 actes n'étant parue au Journal officiel, l'avis de la HAS est maintenant nécessaire pour inscrire à la NABM ces actes. L'acte évalué dans ce rapport fait partie de ces 85 actes.

Dans le présent rapport, l'évaluation du service attendu de l'acte est basée sur l'analyse critique des données de la littérature scientifique, et l'avis des professionnels consultés par la commission de la NABM.

---

## RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### I. SOURCES D'INFORMATIONS

Bases de données bibliographiques consultées :

- *Medline* (*National Library of Medicine*, États-Unis)
- *Pascal* (Institut de l'Information Scientifique et Technique, France)

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Royaume-Uni),
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis)
- *HTA Database* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*)

### II. STRATÉGIE ET RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 1* présente la stratégie et les résultats de la recherche, en terme de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée (fin de la période de recherche : juillet 2005).

**Tableau 1.** Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Recommandations<sup>1</sup></b>			
Étape 1	<i>Lupus coagulation inhibitor</i> OU ( <i>Lupus</i> ET <i>Inhibitor*</i> ) OU <i>Antiphospholipid*</i> OU <i>Antibodies, antiphospholipid</i> OU <i>Anti(-)prothrombin*</i> OU [( <i>Trombopenia</i> OU <i>Trombocytopenia</i> ) ET <i>Heparin</i> ] OU ( <i>Resistance</i> ET <i>Activated protein C</i> ) OU <i>Factor V Leiden</i> OU ( <i>Prothrombin</i> ET <i>20210*</i> )	sans limite	18
ET			
Étape 2	<i>Test*</i> OU <i>Testing</i> OU <i>Assay*</i>		
ET			
Étape 3	<i>Practice guideline*</i> OU <i>Guideline*</i> OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Treatment guidelines</i> OU <i>Recommendation*</i> OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference*</i> OU <i>Consensus statement</i>		
<b>Méta-analyses – Revues de littérature</b>		sans limite	4
Étape 4	<i>Thrombocytopenia/Diagnosis</i> OU ( <i>Trombopenia</i> OU <i>Trombocytopenia</i> ) ET <i>Heparin</i> ) ET ( <i>Test*</i> OU <i>Testing</i> OU <i>Assay*</i> )		
ET			
Étape 5	<i>Meta analysis</i> OU <i>Review literature</i> OU <i>Systematic review</i> OU <i>Review effectiveness</i>		
<b>Efficacité du test</b>		1990-2005	114
Étape 4			
ET			
Étape 6	<i>Sensitivity and specificity</i> OU <i>Quality control</i> OU <i>Reference standards</i> OU <i>Diagnostic errors</i> OU <i>False negative reactions</i> OU <i>False positive reactions</i> OU <i>Observer variation</i> OU <i>Reproducibility of results</i> OU <i>Predictive value of tests</i>		
<b>Données épidémiologiques</b>		1995-2005	51
Étape 7	<i>Thrombophilia</i> ET <i>Epidemiology</i>		
ET			
Étape 8	<i>France</i> OU <i>French</i>		
<b>Données médico-économiques</b>		1995-2005	20
Étape 9	<i>Thrombophilia</i> OU <i>Thrombocytopenia</i>		
ET			
Étape 10	<i>Costs and cost analysis</i> OU <i>Cost allocation</i> OU <i>Cost-benefit analysis</i> OU <i>Cost control</i> OU <i>Cost of illness</i> OU <i>Cost sharing</i> OU <i>Health care cost</i> OU <i>Health expenditure</i> OU <i>Economics</i>		

<sup>1</sup> La recherche de recommandations a porté sur un ensemble de tests d'évaluation de la thrombophilie incluant le diagnostic de la thrombopénie induite par l'héparine.

## CONTEXTE

---

Cette partie « contexte » a été rédigée à partir de quatre revues générales (1-3), deux recommandations (4,5) et une requête auprès de l'AFSSaPS.

### I. PATHOLOGIE CONCERNÉE

L'acte « recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine », est demandé lors de la suspicion clinique d'une TIH. Il apporte un argument biologique qui contribue au diagnostic de TIH.

#### I.1 Définition de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) correspond à une thrombopénie d'origine immune (thrombopénie de type II), décrite pour la première fois en 1958 (1).

La TIH est un syndrome clinico-biologique qui résulte de l'interaction d'anticorps (IgG le plus souvent) avec le facteur 4 plaquettaire (F4P) libéré par les plaquettes en présence d'héparine (F4P-héparine) (1). Cette interaction entraîne une activation plaquettaire intense ainsi qu'une activation de la coagulation qui peut aboutir à la survenue de thromboses artérielles et veineuses (4).

La thrombopénie résulte de l'activation des plaquettes et de la phagocytose des plaquettes sensibilisées par les anticorps (4). Les thromboses résultent d'une activation pluricellulaire (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) (4).

La TIH est un événement rare. Chez les patients traités par HNF, la fréquence de la TIH varie de 1 % en milieu médical à 3 % en milieu chirurgical (jusqu'à 5 % en chirurgie cardiaque et orthopédique) (4). Chez les patients traités par HBPM, la survenue de la TIH est possible, mais plus rare (4), et inférieure à 1 %.

La TIH est d'apparition tardive (typiquement 5 à 8 jours, ce délai est plus court chez un patient exposé à l'héparine antérieurement), et fait suite à l'administration d'héparine non fractionnée [HNF] ou héparine de bas poids moléculaire [HBPM] (4).

### II. POPULATION CIBLE

La population cible est constituée de tous les cas de suspicion de TIH.

En France, toute suspicion de TIH doit être déclarée au centre régional de pharmacovigilance. D'après les données de l'AFSSaPS, 233 cas de thrombopénie ont été déclarés en 2004, dont 179 (76,8 %) ont fait l'objet de la recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une TIH (12 données manquantes).

Ces données sont assujetties au biais de notification, seuls les cas de thrombopénies graves avec suspicion de TIH ayant été déclarés. L'importance de la sous-notification ne peut pas être chiffrée. Le chiffre de 179 est donc une sous-estimation de la population cible.

### III. DESCRIPTION TECHNIQUE

Il existe deux types de tests pour mettre en évidence ces anticorps : les tests fonctionnels (tests d'activation plaquettaire) et les tests immunologiques (2).

#### III.1 Tests fonctionnels (tests d'activation plaquettaire)

Les tests fonctionnels permettent d'identifier une activation plaquettaire. Ils détectent des anticorps de type IgG qui se lient aux récepteurs plaquettaire en présence d'héparine et de F4P. Ces tests sont de réalisation non standardisée, longue et délicate (1,4). Ils impliquent de disposer d'une source de plaquettes témoins et de respecter certaines conditions de préparation des suspensions de plaquettes.

Il existe différentes techniques :

- les techniques utilisant les plaquettes lavées :
  - le test de libération de sérotonine radiomarquée (méthode radio isotopique) : cette méthode implique d'utiliser un réactif radiomarqué, et nécessite de disposer de plaquettes fraîches de donneurs (1) ; par conséquent, elle n'est utilisée que par quelques laboratoires (1,4). Elle est considérée par la plupart des auteurs comme la technique de référence.
  - le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ;
  - le test des microparticules plaquettaires : quantification des microparticules libérées par les plaquettes en utilisant la cytométrie de flux.
- les techniques utilisant du plasma citraté riche en plaquettes (de donneurs)
  - le test d'agrégation plaquettaire en présence d'héparine et de plasma pauvre en plaquettes (du malade) :
  - Il s'agirait de la méthode fonctionnelle la plus couramment utilisée (3). Elle exige la sélection des plaquettes tests (3).

#### III.2 Tests immunologiques

Ces tests détectent la présence d'anticorps sans étudier leurs capacités fonctionnelles (2). Ces tests sont simples et standardisés (1,4), et permettent d'obtenir les résultats en 0,5 à 4 heures (6).

Il existe différentes techniques :

- Technique immunoenzymatique [technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)] : cette technique permet de détecter de faibles quantités de IgG, IgM, IgA dirigés contre le F4P en présence d'héparine (anticorps anti-F4P-héparine), ce qui entraîne beaucoup de faux positifs (faible spécificité). De plus, les anticorps anti-F4P-héparine peuvent être présents en l'absence de TIH, notamment dans la suite de l'utilisation d'une circulation extracorporelle (faux positif) (4). Le F4P n'est rarement pas la cible antigénique des anticorps (faux négatif) (4).

Il existe des tests réalisés :

- en phase solide :
    - analyse des complexes F4P-polyvinylsulfonate ;
    - analyse des complexes F4P-héparine ;
    - analyse des antigènes dépendants du F4P : détection des IgG uniquement ;
  - en phase fluide (5) : analyse des complexes F4P-héparine.
- Technique de l'immunodosage sur gel particulaire : il s'agit d'un test de développement récent (1).
- Technique de immunofluorescence par immunofiltration : c'est un test qui serait peu utilisé en pratique (2).

#### **IV. CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE**

Cet acte « recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine », n'est pas inscrit actuellement en France à la NABM.

Il existe un libellé concernant la recherche d'anticorps antiplaquettaires (codes 0162 et 0163), mais celui-ci ne s'applique que dans le cadre de la transfusion sanguine (receveur), en pathologie néonatale (mère et enfant) et dans les cytopénies auto-immunes.

## V. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES

L'acte « recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine », a été identifié dans les quatre nomenclatures étrangères consultées (américaine, australienne, belge, canadienne).

Des libellés correspondant à un test fonctionnel et à un test immunologique ont été identifiés dans toutes ces nomenclatures, sauf dans la nomenclature québécoise qui limitait le test immunologique aux analyses réalisées dans le cadre de banques de sang (*tableau 2*).

**Tableau 2.** Comparaisons avec les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2004)	85576	<i>Platelet, agregation</i>
	86022	<i>Antibody identification ; platelet antibodies</i>
	86023	<i>Antibody identification ; platelet associated immunoglobulin assay</i>
Australienne (MBS 2003)	65144	<i>Platelet agregation in response to ADP, collagen, 5HT, ristocetin or other substances ; or heparine, low molecular weight heparins, heparinoid or other drugs – 1 or more tests</i>
	71109	<i>Antibodies to tissue antigens (acetylcholine receptor, adrenal cortex, [...], platelet, [...]) – detection, including quantification if required, of 1 antibody</i>
Belge (2005)	554013 554024	Étude complète de l'agrégabilité plaquettaire en présence de plusieurs inducteurs avec enregistrement continu de courbes d'agrégation, au moins trois inducteurs (maximum 1)
	555612 555623	Recherche d'anticorps antiplaquettaires dans le sérum (test indirect) (maximum 1)
	555634 555645	Recherche d'anticorps antiplaquettaires fixés (test direct) (maximum 1)
Québécoise (2005)	51030	Étude des fonctions plaquettaires
	52030	Banque de sang : Recherche d'anticorps antiplaquettaires

## ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

---

### I. LITTÉRATURE ANALYSÉE

Seuls les articles répondant aux critères suivant ont été sélectionnés :

- recommandation professionnelle ;
- évaluation de la validité de l'acte diagnostique en décrivant le test évalué et le test utilisé comme référence, et le détail des données permettant de calculer la sensibilité et la spécificité.
- évaluation de la place de l'acte dans la stratégie de prise en charge du patient, de son impact sur la morbidité au niveau international ou en France, et sur l'organisation des soins en France.

Cette sélection a abouti à retenir trois études de la validité de l'acte, trois recommandations professionnelles et un document d'information. La méthode d'élaboration de ces quatre derniers documents est présentée ci-dessous.

- La conférence d'experts française de 2002 intitulée « thrombopénie induite par l'héparine » (4) était organisée par plusieurs sociétés savantes, et faisait intervenir un groupe d'experts (21 personnes) et un groupe de lecture (23 personnes). Le recrutement des experts était national et pluridisciplinaire. Une personne supplémentaire a réalisé l'étude bibliographique. Le niveau de preuves des études analysées était faible. Les recommandations émises reposent sur l'avis des experts.
- La recommandation élaborée par l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) (7) en 2004 lors de la « 7<sup>ème</sup> conférence ACCP sur les traitements antithrombotique et thrombolitique – recommandations fondées sur les preuves », repose sur une analyse critique de la littérature avec gradation du niveau de preuve, la formulation de la recommandation par consensus d'experts, avec gradation des recommandations et la lecture critique de la recommandation en interne et en externe (*peer-review*).
- La recommandation du *College of American Pathologists* (5) de 2002 repose sur une analyse critique de la littérature et l'accord d'au moins 70 % des professionnels présents à la XXXVI<sup>ème</sup> conférence du *College of American Pathologists*. Le niveau de preuve des recommandations n'était pas précisé.
- Le document d'information de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) concernant les héparines de bas poids moléculaire (8) est destiné aux professionnels de santé, et sert de texte de référence pour la rédaction des autorisations de mise sur le marché (AMM) des héparines de bas poids moléculaire. Il a été approuvé le 31 janvier 2002 par la Commission d'AMM de l'AFSSaPS. La méthode d'élaboration de ce document n'était pas présentée.

Par ailleurs, une recommandation est en cours d'élaboration par l'*Haemostasis and Thrombosis Task Force* du *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH).

## II. PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE

Nous présentons les résultats (*tableau 3*) :

- rapportés dans la recommandation du *College of American Pathologists* (5), qui portait sur la performance d'une sélection de tests immunologiques et fonctionnels en se basant sur l'analyse critique des données de la littérature et de la validation de l'analyse par les professionnels en 2001 (critères de sélection non présentés dans l'article) ;
- présentés dans trois études de performance de tests immunologiques, et/ou fonctionnels qui apportaient des données nouvelles par rapport à celles de la recommandation ou qui étudiaient des techniques non présentées dans la recommandation américaine (9-11).

Aucun article ne présentait les procédures ni les critères d'inclusion des sérums étudiés. Seul le nombre et le type de sérums testés étaient présentés (cette information ne figurait pas dans la recommandation présentant la synthèse de la littérature).

Hormis le test d'agrégation plaquettaire, dont la sensibilité variait de 35 % à 85 % selon les études et la spécificité, et qui était de 90 %, tous les tests utilisés avaient une sensibilité supérieure ou égale à 87 % et une spécificité supérieure à 95 %.

L'association d'un test fonctionnel et d'un test immunologique permettait d'atteindre une sensibilité de 100 % d'après les données de la synthèse de la littérature.

**Tableau 3.** Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) des tests de recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Auteur, année de publication	Type d'étude	Test utilisé comme référence	Test évalué	Sensibilité (Se) Spécificité (Sp) %
<i>College of American Pathologists, 2002 (5)</i>	Synthèse de la littérature	Données cliniques témoignant d'une TIH	Test de libération de sérotonine radiomarquée  Test d'activation plaquettaire induite par l'héparine  Test d'agrégation plaquettaire  Dosage immunoenzymatique des complexes F4P-héparine Combinaison d'un test d'activation plaquettaire sensible et d'une technique immunologique	Se* : 90-98 Sp_précoce† : >95 Sp_tardive‡ : 90-97  Se* : 90-98 Sp_précoce† : >95 Sp_tardive‡ : 90-97  Se : 35-85 Sp_précoce† : 90 Sp_tardive‡ : 82  Se : > 90 Sp_précoce† : > 95 Sp_tardive‡ : 50-93 Se : 100 Sp_précoce† : > 95 Sp_tardive‡ : 80-97
Eichler, 2002 (9)	Groupe A (grA) : Sérum de 100 patients adressés au laboratoire entre 1996 et 2000, et ayant un diagnostic biologique de TIH (association de deux tests) Groupe B (grB) : Sérum de 20 patients suspects de TIH, mais ayant des résultats biologiques négatifs pour les 2 tests utilisés Groupe C (grC) : Sérum de 20 donneurs de sang sains	Diagnostic biologique de TIH (test d'activation plaquettaire induite par l'héparine et dosage immunoenzymatique des complexes F4P-héparine)	Immunodosage sur gel particulière  Test de libération de sérotonine radiomarquée	Se_grA : 94 Sp_grB : 95 Sp_grC : 100  Se_grA : 87 Sp_grB : 100 Sp_grC : 100

\* : La sensibilité obtenue suppose l'utilisation de procédures de contrôle de qualité dont l'utilisation d'un sérum témoin faiblement positif, l'utilisation d'apyrase à l'étape de lavage et la sélection ou l'utilisation de plusieurs donneurs de plaquettes ; † : Spécificité en cas de chute précoce des plaquettes (dans les 4 jours), ‡ : Spécificité en cas de chute tardive des plaquettes (à partir du 5ème jour) ; § : Cette étude présente de faibles effectifs, ce qui limite la fiabilité de ses résultats ; || : Ce résultat est d'un intérêt limité puisque le seuil de positivité pour l'étude a été défini à partir de leurs sérums.

**Tableau 3. (suite) :** Sensibilité (Se) et spécificité (Sp) des tests de recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Auteur, année de publication	Type d'étude	Test utilisé comme référence	Test évalué	Sensibilité (Se) Spécificité (Sp) %
Tazzari, 2002 (10)	Sérum de 30 patients ayant une TIH Sérum de 10 patients ayant une thrombopénie expliquée par une autre cause Sérum 30 de sujets sains	Diagnostic de TIH posé devant l'association d'une thrombocytopénie, de signes cliniques en faveur de TIH et d'un résultat positif au dosage immunoenzymatique des complexes F4P-héparine par deux techniques et à l'immunodosage sur gel particulière	Cytométrie de flux (utilisant de l'immunofluorescence et des complexes heparine/F4P)	Se <sup>§</sup> : 100 Sp <sup>§</sup> : 100 Sp <sup>§</sup> : 100
Wang, 1999 (11)	Échantillon de 81 patients ayant une suspicion de TIH : - 38 cas ont eu une TIH confirmée et documentée - 43 cas ont eu une thrombopénie expliquée par une autre cause 319 volontaires sains 38 patients ayant une autre cause de thrombopénie 56 patients sous héparine sans thrombopénie	Données cliniques témoignant d'une TIH	Technique de l'immunofluorescence Seuil de positivité défini à 1,55 à partir des résultats obtenus lors de l'analyse des sérums des sujets sains.	Se_patients : 97,4 Sp_patients : 97,7 Sp_volontaires <sup>  </sup> : 100 Sp_autre_cause : 100 Sp_sous_heparine : 97,4

\* : La sensibilité obtenue suppose l'utilisation de procédures de contrôle de qualité, dont l'utilisation d'un sérum témoin faiblement positif, l'utilisation d'apyrase à l'étape de lavage et la sélection ou l'utilisation de plusieurs donneurs de plaquettes ; † : Spécificité en cas de chute précoce des plaquettes (dans les 4 jours) ; ‡ : Spécificité en cas de chute tardive des plaquettes (à partir du 5ème jour) ; § : Cette étude présente de faibles effectifs, ce qui limite la fiabilité de ses résultats ; || : Ce résultat est d'un intérêt limité puisque le seuil de positivité pour l'étude a été défini à partir de leurs sérums.

### III. SÉCURITÉ, COMPLICATIONS DE L'ACTE

Cet acte de biologie médicale (recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine) ne pose pas de problème de sécurité particulier (prélèvement sanguin veineux).

### IV. CONDITIONS D'EXÉCUTION

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) (12).

D'après les recommandations françaises et américaines :

- le prélèvement sanguin doit préférentiellement être effectué après l'arrêt de l'héparine (4) ;
- les tests doivent être réalisés sur le plasma ou le sérum prélevé précocement (à la phase aiguë des signes de TIH), les anticorps étant transitoires, et pouvant ne plus être détectables après quelques semaines. Cette recommandation s'appuie sur un bon niveau de preuve (une ou plusieurs études prospectives de bonne qualité ou deux ou plus études rétrospectives de bonne qualité) ;
- le délai de réalisation des tests et de rendu des résultats doit être le plus court possible (48 à 72h) (4) ;
- deux tests peuvent être nécessaires (un test fonctionnel et un test immunologique) (*voir section V.2*).

Selon la technique utilisée, il existe des mesures à prendre pour assurer une bonne performance aux techniques. Par exemple, concernant les tests de libération de sérotonine radiomarquée et d'activation plaquettaire induite par l'héparine, l'obtention d'une bonne sensibilité suppose l'utilisation de procédures de contrôle de qualité dont l'utilisation d'un sérum témoin faiblement positif, l'utilisation d'apyrase à l'étape de lavage et la sélection ou l'utilisation de plusieurs donneurs de plaquettes.

Nous ne détaillerons pas ces mesures ici, certaines sont présentées sur les notices d'utilisation fournies par les industriels.

## V. INDICATIONS ET PLACE DE L'ACTE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Les indications de l'acte « recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine », et sa place dans la stratégie thérapeutique ont été définies par trois recommandations et le document d'information de l'AFSSaPS.

### V.1 Indications

Cet acte répond à un besoin non couvert. Il constitue un des éléments diagnostiques devant une suspicion de TIH. En effet, le diagnostic de TIH repose sur un faisceau d'arguments :

- chronologiques : diminution de la numération plaquettaire après administration ou réadministration d'héparine (diagnostic prospectif), et normalisation de celle-ci après arrêt de l'héparine (diagnostic rétrospectif) ;
- sémiologiques : thromboses artérielles ou veineuses ;
- biologiques : présence d'anticorps héparine-dépendants ;
- d'exclusion de diagnostics différentiels : les autres causes de thrombopénie doivent être recherchées (4).

Les circonstances évocatrices de TIH sont les suivantes :

- numération plaquettaire  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  (4,8), et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives [le seuil varie selon les recommandations : de 30 à 50 % (8), supérieure à 40 % (4) ou supérieure à 50 % (5,7), même si le patient n'est plus sous héparine (7)] ;
- existence de thromboses veineuses ou artérielles (4,5,7) dans 50 % des TIH (4), même si le patient n'est plus sous héparine (7) ;
- une embolie pulmonaire survient dans 10 à 25 % des cas (4) ;
- la résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial (4) ;
- les thromboses artérielles : elles sont moins fréquentes que les thromboses veineuses, mais plus typiques (4). Tous les territoires peuvent être touchés avec une prédominance au niveau de l'aorte abdominale et de ses branches (4) ;
- les complications neurologiques : elles surviennent chez 9,5 % des patients, et comprennent par ordre de fréquence décroissante les accidents vasculaires cérébraux, ischémiques, les thromboses veineuses cérébrales, des états confusionnels et des amnésies transitoires (4,5) ;
- plus rarement, les complications suivantes :
  - gangrène veineuse des membres (5), en présence d'antivitamine K sans autre antithrombotique (4) ;
  - lésions dermatologiques (4,5) ;
  - nécroses hémorragiques des surrénales (4) ;
  - complications hémorragiques (4,5) : elles sont favorisées par une coagulopathie intravasculaire disséminée, et sont associées à une mortalité élevée (4).

La recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine est non indiquée dans la surveillance d'un traitement par héparine. Il n'est recommandé que lors de la suspicion d'une TIH (7).

L'acte utilisé pour « dépister » une TIH est la surveillance de la numération plaquettaire (numération plaquettaire avant le traitement ou dans les 24 heures après son instauration, puis deux fois par semaine pendant le premier mois de traitement, et une fois par semaine ensuite jusqu'à l'arrêt du traitement (8).

En résumé :

L'indication de la recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une TIH, dans la stratégie de prise en charge du patient, peut être définie à partir de trois recommandations professionnelles reposant sur l'avis d'experts :

L'indication est toute suspicion de TIH, c'est-à-dire devant la survenue des événements suivants :

- numération plaquettaire  $< 100\,000/\text{mm}^3$  (en l'absence de numération antérieure), et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (de 30 % à 50 % selon les recommandations) sous traitement par héparine ;
- thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine ;
- résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial ;
- même si le patient n'est plus sous héparine, devant la survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie.

La présence d'anticorps potentiellement responsables d'une TIH constitue un des éléments diagnostiques devant une suspicion de TIH, le diagnostic de TIH reposant sur un faisceau d'arguments.

Cet acte ne doit être utilisé que devant une suspicion de TIH. Il est non indiqué dans le suivi d'un traitement par héparine.

## V.2 Diagnostic biologique

La conférence française d'experts recommande de réaliser systématiquement les deux types de tests (fonctionnels et immunologiques), les jugeant complémentaires et améliorant le diagnostic de TIH (4). Cette recommandation est également faite par l'AFSSaPS : « Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. » (8)

D'après la recommandation de la SFAR (4), l'interprétation de ces deux tests est la suivante :

- si les deux tests sont positifs : le diagnostic est très probable ;
- si les deux tests sont négatifs : le diagnostic est peu probable, cependant le diagnostic ne peut pas être exclu si le tableau clinique est très évocateur ;

- si un seul test est positif : il existe rarement une TIH ; si seul le test ELISA est positif :
  - il peut s'agir une TIH associée à des anticorps IgA ou IgM qui n'activent pas les plaquettes *in vitro* ;
  - après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, ce résultat n'est pas suffisant pour retenir le diagnostic de TIH.

La recommandation du *College of American Pathologists* est en faveur d'une réalisation des tests en deux temps (5). Elle s'appuie sur un niveau de preuve gradé 1 par la recommandation (une ou plusieurs études prospectives de bonne qualité ou deux ou plus études rétrospectives de bonne qualité) :

- un test immunologique est approprié en première intention pour le dépistage d'une TIH par la plupart des laboratoires disposant de ces techniques. Cependant, si le résultat est faiblement positif ou s'il est positif avec un contexte clinique peu favorable au diagnostic de TIH, il est nécessaire de réaliser un test de confirmation utilisant une technique sensible d'activation plaquettaire sur plaquettes lavées (comme le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine et le test de libération de la sérotonine). Dans ces situations, la négativité du test d'activation suggère l'absence de TIH.
- Les techniques d'activation plaquettaire sur plaquettes lavées ont une sensibilité et une spécificité élevées, cependant ces tests sont difficiles techniquement, et donc appropriés pour des laboratoires de référence.
- Si le test initial utilisé est le test d'agrégation plaquettaire sur plasma citraté riche en plaquettes, un résultat positif est favorable au diagnostic de TIH, et ne nécessite pas la réalisation d'autres tests. Cependant, si le résultat est négatif, étant donné la faible sensibilité de ce test, il ne permet pas d'exclure le diagnostic de TIH chez un patient ayant une probabilité modérée à élevée de présenter une TIH. Dans cette situation, d'autres tests doivent être réalisés (test immunologique, test d'activation plaquettaire avec plaquettes lavées ou les deux).

En résumé :

La stratégie diagnostique est non consensuelle selon les recommandations :  
Les recommandations existantes en France (fiche d'information de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, et conférence d'experts de la Société française d'anesthésie et de réanimation), reposant sur l'avis d'experts, sont en faveur de la réalisation systématique des deux types de tests ; tandis que la recommandation américaine (recommandations du *College of American Pathologists*), reposant sur un bon niveau de preuve, est en faveur d'un examen en deux temps (réalisation du second test uniquement si nécessaire, et selon une stratégie prédéfinie).

### V.3 Impact de l'acte sur la prise en charge thérapeutique de la TIH

En cas de TIH, la mise en évidence de la présence d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine ne modifie pas le traitement immédiat, puisque 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, avant la confirmation biologique (4,8). Cependant, le diagnostic biologique fait partie du diagnostic de TIH, et entraîne une prise en charge du patient particulière à court terme

(changement de traitement) et à long terme (prévention secondaire avec la remise d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH) (4). L'AFSSaPS souligne que « ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur. » (8)

La conférence française d'experts (4) et la recommandation de l'*American College of Chest Physicians* (7) précisent les modalités de prise en charge thérapeutique en présence d'une TIH, en se basant sur des niveaux de preuve variables allant de l'avis d'experts aux études d'observations ou à l'extrapolation des résultats d'un essai comparatif randomisé de bonne qualité.

## **VI. IMPACT EN SANTÉ PUBLIQUE**

L'impact de la recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine sur la morbidité n'a pas été évalué dans la littérature. Cependant cet acte participe à l'établissement du diagnostic de TIH, et permet de ce fait d'adapter la prise en charge du patient à court terme (modification du traitement) et à long terme (prévention secondaire).

L'impact de cet acte sur le système de soins et sur les politiques de santé publique n'a pas été évalué. On peut le considérer comme faible puisque la TIH est un événement rare.

## **POSITION DE LA COMMISSION DE LA NABM**

---

L'acte « recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine », a été examiné en commission de la NABM.

Lors de la séance du 19/09/2001, il a été mentionné : « Cet acte est incontournable. La méthode n'est pas précisée (recherche en agrégométrie, par méthode radio isotopique, ou plus généralement par méthode immunologique ELISA de détection des anticorps spécifique). »

Lors de la séance du 04/12/2001, il a été précisé que cet acte est associé à une cotation forfaitaire globale, quel que soit le nombre d'héparines testées.

La commission de la NABM a voté en faveur de l'inscription de l'acte lors de sa séance du 09/01/2003. Dans le projet d'arrêté, le libellé de l'acte proposé était « recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine, quel que soit le nombre d'héparines testées. » La recommandation suivante avait été notée : « La technique doit être précisée sur le compte rendu. »

Note : Le Professeur Boneu, rapporteur pour la commission de la NABM pour le sous-chapitre « hémostase », a été contacté lors de la rédaction de ce dossier d'évaluation en juillet-août 2005. Il a relu le dossier dans sa version intermédiaire.

Il a notamment précisé que la commission de la NABM n'avait pas jugé pertinent de préciser le test à utiliser, et le nombre de tests pouvant s'avérer nécessaires.

## CONCLUSION

---

La recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine est indiquée en première intention devant la suspicion d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH), c'est-à-dire dans les circonstances principales suivantes :

- numération plaquettaire  $< 100\ 000/\text{mm}^3$  en l'absence de numération antérieure, et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (plus de 30 %) sous traitement par héparine ;
- thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine ;
- résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial ;
- même si le patient n'est plus sous héparine, devant la survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie.

Cet acte est non indiqué dans le suivi d'un traitement par héparine.

Il constitue l'un des éléments permettant d'établir le diagnostic de TIH (celui-ci reposant sur un faisceau d'arguments), et doit être réalisé en première intention. Il répond à un besoin diagnostique non couvert dans la mesure où il constitue l'élément biologique du diagnostic de TIH. Il permet d'adapter la prise en charge du patient à court et long terme, et cela pour une maladie grave.

Cet acte doit être réalisé conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA). Le prélèvement sanguin doit préférentiellement être effectué après l'arrêt de l'héparine.

Cet acte peut nécessiter la réalisation de un à deux tests (un test fonctionnel et un test immunologique). L'association des deux tests permet d'obtenir une sensibilité de 100 %. La réalisation d'un test fonctionnel nécessite un laboratoire spécialisé.

Cet acte ne pose pas de problème de sécurité.

L'impact de cet acte sur la santé de la population, sur le système de soins et sur les programmes de santé publique, n'a pas été évalué. On peut le considérer comme faible, la TIH étant un événement rare.

Le service attendu est jugé suffisant avec une amélioration du service attendu modérée (niveau 3).

---

## ANNEXES

---

### I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉVALUATION DES ACTES PAR LE SERVICE ÉVALUATION DES ACTES PROFESSIONNELS

La méthode proposée par la HAS pour émettre un avis sur les actes est fondée sur :

1. les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et la sécurité des actes ;
2. l'avis rendu par la commission de la NABM.

#### 1. Les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité, et/ou la sécurité des actes

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, la recherche bibliographique automatisée est complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques si besoin est. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées, ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par la HAS.

---

#### Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)

---

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

---

Les documents sont analysés à l'aide de grilles de lecture, destinées à apprécier leur qualité méthodologique et leur niveau de preuve scientifique. Ils sont retenus ou non en fonction de ces critères.

## 2. L'avis rendu par la commission de la NABM

Le fonctionnement de la commission de la NABM était similaire à celui de la commission de la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) :

- un rapporteur (extérieur aux membres de la commission) présentait un dossier écrit à la commission ; ce dossier comprenait les éléments scientifiques justifiant l'inscription et les éléments permettant la cotation de l'acte, ainsi qu'une proposition de libellé et de cotation ;
- les membres de la commission (président, caisses d'assurance maladie, État, syndicats représentatifs) se prononçaient sur l'inscription de l'acte en précisant les indications et la cotation.

La commission soumettait ensuite ses propositions d'inscription au ministre de la Santé à qui appartenait la décision finale d'inscription (publiée au Journal officiel).

## II. EXPERTS DE LA COMMISSION DE LA NABM

Pour la révision du chapitre 5-02 : « hémostase et coagulation » de la NABM, la commission de la NABM a nommé six experts en hématologie biologique :

- Pr Bernard Boneu, PU-PH, laboratoire d'hématologie, Hôpitaux de Toulouse, Toulouse - rapporteur
- Pr Anne-Marie Fischer, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris
- Pr Jenny Goudemand, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital C.-HURIEZ, Lille
- Pr Irène Juhan-Vague, PU-PH, laboratoire d'hématologie, CHU Timone, Marseille
- Mme Françoise Moreau, LABM Maublanc, Paris
- Pr Jean-François Schved, PU-PH, laboratoire d'hématologie, hôpital Saint-Éloi, Montpellier

## RÉFÉRENCES

---

### Littérature analysée

1. Bartholomew JR, Begelman SM, Almahameed A. Heparin-induced thrombocytopenia : principles for early recognition and management. *Cleve Clin J Med* 2005 ; 72 (Suppl 1) : S31-6.
2. Francis JL. A critical evaluation of assays for detecting antibodies to the heparin-PF4 complex. *Semin Thromb Hemost* 2004 ; 30 (3) : 359-68.
3. Samama MM, Emile C, Conard J, Horellou MH, Elalamy I, Gouin-Thibault I, *et al.* Recherche d'une anomalie prédisposant aux thromboses. *Cah Form Bioform* 2000 ; (20) : 119-60.
4. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Groupe d'étude hémostasie et thrombose de la Société française d'hématologie, Société française de cardiologie, Société de réanimation de langue française. Thrombopénie induite par l'héparine. Conférence d'experts. Paris : SFAR ; 2002.
5. College of American Pathologists, Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002 ; 126 (11) : 1415-23.
6. Leo A, Winteroll S. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulants. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 ; 10 (5) : 731-40.
7. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia : recognition, treatment, and prevention. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004 ; 126 (3 Suppl) : 311S-37S.
8. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Héparines de bas poids moléculaire. Schéma commun. Saint-Denis : AFSSAPS ; 2002.
9. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A. The new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 2002 ; 116 (4) : 887-91.
10. Tazzari PL, Ricci F, Vitale M, Malferrari F, Salama A, Schwind P, *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia : detection of antiheparin/PF4 antibodies by means of heparin/PF4-coated beads and flow cytometry. *Transfus Med* 2002 ; 12 (3) : 193-8.
11. Wang LC, Huhle G, Malsch R, Hoffmann V, Song XLH, Harenberg J. Determination of heparin-induced IgG antibody in heparin-induced thrombocytopenia type II. *Eur J Clin Invest* 1999 ; 29 (3) : 232-7.
12. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal Officiel* 1999 ; 11 décembre : 18441-52.

### Nomenclatures françaises et étrangères

- American Medical Association. Current Procedural Terminology 2004 (CPT 2004). Chicago (IL) : AMA ; 2004.
- Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare benefits schedule book. Canberra : Commonwealth of Australia ; 2003.
- Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Table Nationale de Biologie. Version 20 du 17/01/2005  
[http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/ind\\_ex\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/ccam/ind_ex_presentation.php?p_site=AMELI) [consulté le 01-07-2005].
- Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Bruxelles : INAMI ; 2005
- Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Services de laboratoire en établissement. Mise à jour 41. Mars 2005.  
[http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/170/000\\_manuel\\_complet\\_sle\\_spec.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/manuels/170/000_manuel_complet_sle_spec.pdf) [consulté le 01-07-2005].

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

*Libellé transmis pour évaluation :* Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine

*Classement NABM :* sous chapitre 5-05 Hémostase Code : 1012

*Date de l'avis :* 30 novembre 2005

Le service attendu est considéré suffisant. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

### 1. Indication principale

Suspicion d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

La TIH est suspectée dans les circonstances principales suivantes :

- numération plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup> en l'absence de numération antérieure, et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (plus de 30 %) sous traitement par héparine,
- thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine,
- résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial,
- même si le patient n'est plus sous héparine, devant la survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie.

Cet acte ne doit être utilisé que devant une suspicion de TIH.

Il n'est pas indiqué dans le suivi d'un traitement par héparine.

### 2. Gravité de la pathologie

La TIH est un événement grave qui se manifeste principalement par des thromboses artérielles et veineuses (morbidity) pouvant mettre en jeu le pronostic vital (mortalité), et altérant la qualité de vie.

### 3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Il s'agit d'un acte diagnostique à visée curative (à court terme) et préventive (à long terme).

### 4. Place dans la stratégie thérapeutique

Il s'agit d'un besoin diagnostique non couvert. C'est un examen diagnostique à réaliser en première intention devant la suspicion d'une TIH. Il permet d'adapter le traitement à court et long terme.

### 5. Amélioration du service attendu : modérée (niveau 3).

### 6. Population cible

Pas de données disponibles en dehors de celles de la pharmacovigilance qui sous-estiment la population cible (sous-déclaration importante).

### 7. Modalités de mise en œuvre

Cet acte peut nécessiter la réalisation de deux tests (un test fonctionnel et un test immunologique).

La réalisation d'un test fonctionnel nécessite un laboratoire spécialisé.

### 8. Exigences de qualité et de sécurité

La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA).

Le prélèvement sanguin doit préférentiellement être effectué après l'arrêt de l'héparine et à la phase aiguë de la suspicion de TIH. Le compte rendu de l'acte doit préciser les techniques utilisées.

### 9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants : sans objet.

### 10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2. : la HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

### 11. Motif de proposition de modification de libellé : sans objet.