



La thrombopénie induite par l'héparine. Un paradoxe à ne pas ignorer.

Heparin-induced thrombocytopenia. A paradox not to be ignored.

Elalamy I.^{1, 2, 3}, Papageorgiou L.^{1, 2}, Gerotziafas G.T.^{1, 2}

Résumé

TIH veut dire surtout « **Thrombose Induite par l'Héparine** » avec en fait la « **Thrombine Inondant l'Héparine** » voilà le paradoxe : un anticoagulant responsable d'une hypercoagulabilité pluricellulaire d'origine immune.

La **Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH)** est une complication iatrogène paradoxale de tout traitement héparinique, qui conduit à des conséquences thrombotiques majeures, aux conséquences dramatiques menaçant le pronostic vital.

Dans cette revue, nous allons faire le point de nos connaissances actuelles suivant quatre axes clés :

- Pourquoi un tel profil prothrombotique ?
- Qui est à risque de faire une TIH ?
- Comment faire le diagnostic biologique ?
- Quelle stratégie thérapeutique ?

En cas de suspicion de TIH, la prise en charge doit être urgente et efficace compte tenu du risque thrombotique particulièrement élevé et de la sévérité du pronostic en cas de prise en charge différée.

En cas de suspicion de TIH, après le « score des 4T », on applique donc la « règle des 4S » :

- Stopper l'héparine.
- Substituer par un antithrombotique non héparinique à dose efficace.
- Sonder et s'appliquer à identifier les anticorps activateurs cellulaires héparine-dépendants en laboratoire spécialisé.
- Surveiller le traitement anticoagulant et la remontée des plaquettes.

Mots-clés : thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH), héparine, facteur 4 plaquettaire, score des 4T.

Abstract

HIT stands for "Heparin Induced Thrombosis" with in fact "Heparin Induced Thrombin" being the paradox: an anticoagulant responsible for immune mediated multicellular hypercoagulability.

Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) is a paradoxical iatrogenic complication of any heparin treatment, which leads to major thrombotic consequences, with dramatic life-threatening consequences.

In this review, we will review our current knowledge along four key lines:

- Why such a prothrombotic profile?
- Who is at risk of developing HIT?
- How to make the biological diagnosis?
- What is the treatment strategy?

In the case of suspected HIT, management must be urgent and effective, given the particularly high thrombotic risk and the severity of the prognosis if management is delayed.

In case of suspected HIT, after the "4T score", the "4S rule" is applied:

- Stop the heparin.
- Substitute a non-heparin antithrombotic at an effective dose.
- Search with specialized lab to identify heparin-dependent cell activating antibodies.
- Survey anticoagulant therapy and platelet recovery.

Keywords: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT), heparin, platelet factor 4, 4T score.

1. UF hémostase cellulaire et plasmatique, (DMU BioGeM) Hôpital Tenon, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France.

2. Research Group Cancer, Haemostasis and Angiogenesis, INSERM U938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Sorbonne University, Paris, France.

3. Department of Obstetrics and Gynaecology, The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

La thrombopénie induite par l'héparine. Un paradoxe à ne pas ignorer.

Introduction

La **Thrombopénie Induite par l'Héparine (TIH)** est une complication iatrogène paradoxale de tout traitement héparinique, qui conduit à des conséquences thrombotiques majeures, aux conséquences dramatiques menaçant le pronostic vital.

Encore trop souvent sous-estimée, il est important d'identifier rapidement une TIH sur des critères anamnestiques cliniques et biologiques pour une prise en charge effective et sans délai.

Dans cette revue, nous allons faire le point de nos connaissances actuelles suivant quatre axes clés :

- Pourquoi un tel profil prothrombotique ?
- Qui est à risque de faire une TIH ?
- Comment faire le diagnostic biologique ?
- Quelle stratégie thérapeutique ?

Physiopathologie de la TIH

La physiopathologie de la TIH est complexe et elle fait appel à un quatuor d'acteurs déterminants : l'héparine, le facteur 4 plaquettaire, le récepteur CD32, et les immunoglobulines G.

L'héparine :

L'héparine est un anticoagulant formé de chaînes polysaccharidiques (glycosaminoglycanes (GAG)) plus ou moins longues et plus ou moins sulfatées et de charge électro négative.

La longueur et la charge de ces chaînes jouent un rôle central dans la pathogénie de la TIH : il faut au moins 12 saccharides et 12 groupements sulfate pour former ces complexes immuns [1].

Le Facteur 4 plaquettaire :

Le F4P est une glycoprotéine d'origine alpha-granulaire plaquettaire de forme tétramérique et de charge positive qui se lie naturellement à l'héparine.

Les chaînes d'héparine s'enroulent donc autour des tétramères de F4P.

Cette liaison est l'occasion d'un véritable « coup de foudre » avec un échange de charges responsable de la modification conformationnelle du F4P qui devient alors immunogène en exprimant des néo-antigènes.

Cette immunogénicité est maximale lorsque le ratio F4P/héparine est de 20 :1. Cela explique le fait que les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) que le fondaparinux soient bien moins immunogènes que l'héparine non fractionnée (HNF) [2].

Les Immunoglobulines G :

Suite à cette réponse immune avec activation du complément et de l'immunité humorale et cellulaire, les

IgG anti-F4P/héparine sont alors synthétisées et libérées dans le compartiment vasculaire. [3].

Le Récepteur du fragment Fc des IgG :

Ce récepteur nommé FcγRIIa ou CD32 est le récepteur de faible affinité du fragment Fc des immunoglobulines G présent sur de nombreuses cellules du compartiment vasculaire.

La liaison des IgG sur les sites CD32 induit une activation cellulaire plurifocale responsable d'une hypercoagulabilité systémique. Le CD32 est le support de cette activation cellulaire immune.

Un orage vasculaire pluricellulaire :

Les plaquettes sont ainsi stimulées et aboutissent à une dégranulation qui amplifie le relargage du F4P et qui aboutit à l'agrégation plaquettaire et à la génération de thrombine avec la libération de microparticules procoagulantes [4].

La libération granulaire de P-Sélectine, véritable colle biologique, autorise la formation d'hétérocomplexes cellulaires (plaquettes-monocytes ; plaquettes-cellules endothéliales, plaquettes-neutrophiles).

TIH veut bien dire « **Thrombopénie Induite par l'Héparine** ». *La thrombopénie* est donc le reflet de cette activation et de cette consommation plaquettaire immune.

Les monocytes recouverts de GAG peuvent aussi être activés et exprimer du facteur tissulaire, la véritable gâchette de la coagulation plasmatique.

Les cellules endothéliales recouvertes de GAG constituant le glycocalyx fixant le F4P modifié et sont alors les cibles des IgG.

Le mur endothélial devient alors prothrombotique avec l'expression de facteur tissulaire, de molécules adhésives et la libération de facteur Willebrand.

Les neutrophiles sont aussi impliqués avec une activation via le CD32 ou via les plaquettes et la P-selectine, conduisant à la libération de NETS (*Neutrophil-Extracellular Traps*).

Les polynucléaires neutrophiles activés relarguent leur chromatine et ces microfibrilles d'ADN, associées aux histones toxines, contribuent à la « NETose » qui correspond à une immunothrombose.

On a un autre support pour la formation de thrombus en piégeant les plaquettes et en activant la voie endogène de la coagulation via les polyphosphates [5].

Donc TIH veut dire surtout « **Thrombose Induite par l'Héparine** » avec, en fait, la « **Thrombine Inondant l'Héparine** » voilà le paradoxe : un anticoagulant responsable d'une hypercoagulabilité pluricellulaire d'origine immune.

TIH c'est un « Tsunami Incendiaire chez l'Homme ».

Toutes ces étapes sont résumées dans la **figure 1**.

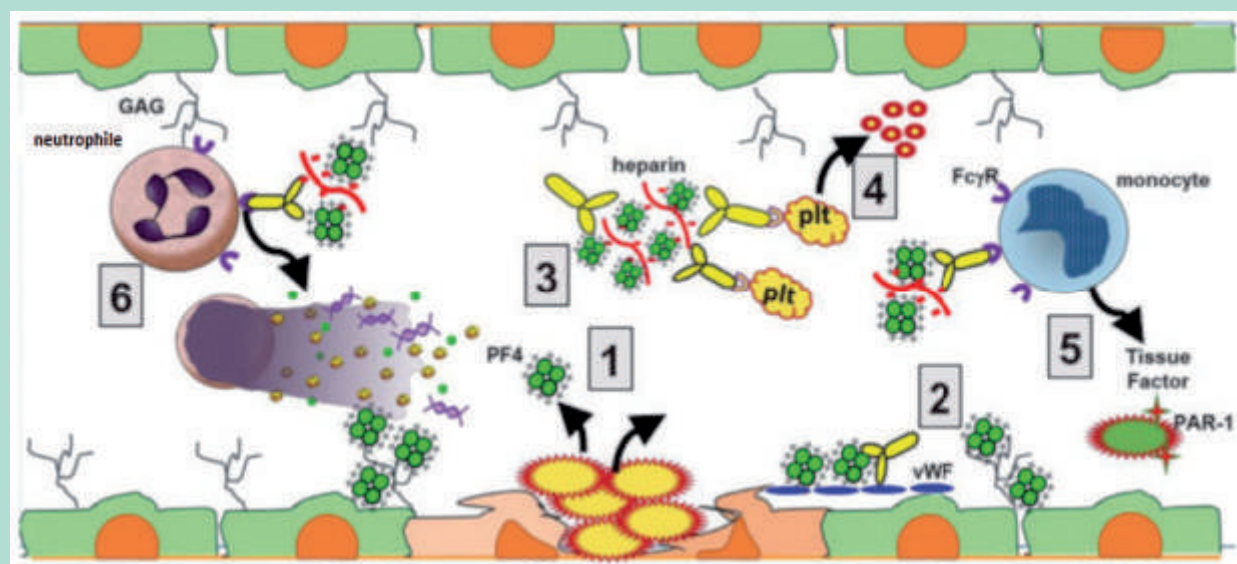


FIGURE 1 : Figure 1. Physiopathologie de la TIH. [6]

- (1) Relargage du F4P des plaquettes activées au niveau des sites endothéliaux lésionnels (athérosclérose, thrombose or cathéter).
- (2) Le F4P forme des complexes antigéniques avec les glycosaminoglycanes (GAG) et/ou le facteur Willebrand (vWF) issu des cellules endothéliales activées
- (3) Le F4P forme de larges complexes immuns dans la circulation après exposition à l'héparine
- (4) Les anticorps de type TIH se lient aux plaquettes via le CD32 et induisent la libération de microparticules procoagulantes.
- (5) Les monocytes activés contribuent à l'expression de facteur tissulaire, à la génération de thrombine et à l'activation des récepteurs à protéases plaquettaires (PAR-1).
- (6) Les polynucléaires neutrophiles activés par ces complexes immuns conduisent au relargage de leur chromatine avec la formation de NETS (neutrophils-extracellular traps).

Profil des patients à risque de TIH

Au plan épidémiologique, sur une période de 5 ans (2009-2013) l'incidence de TIH rapportée aux États-Unis est d'environ 1/1500 patients hospitalisés [7].

Dans cette analyse, il apparaît que le taux associé de thromboses est de 30 %, celui des hémorragies de 6 % et celui des décès de 25 %.

En fait, la survenue de TIH est plus fréquente sous HNF en chirurgie cardiaque (1 à 5 %) ou en hémodialyse (1 %), que sous HBPM en contexte médical (0.1 % à 0.5 %) ou en contexte chirurgical (0.5 % à 0.8 %) [8, 9].

Le contexte chirurgical apparaît plus délétère que le contexte médical (Odd Ratio (OR) 3.25) et surtout en cas de chirurgie majeure (OR 8.0).

En unité de soins intensifs, l'incidence serait voisine de 0.5 % mais en cas d'ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle) elle passerait à 8 % [10, 11].

Les HBPM sont 5 à 10 fois moins immunogènes que l'HNF [12].

Les patients TIH sont plutôt âgés de plus de 50 ans et plus souvent exposés préalablement à l'héparine.

Il y aurait une prédominance féminine avec un sexe ratio Femme/Homme de 2.4.

Il est important de noter de potentielles circonstances facilitatrices de TIH comme les maladies auto-immunes, les infections, les inflammations chroniques et sévères, les antécédents de thromboses ou l'obésité.

Il est donc recommandé de surveiller la numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant 1 mois chez tout patient recevant de l'HNF ou bénéficiant d'une chirurgie majeure avec une thromboprophylaxie par HBPM.

En revanche, sous HBPM, chez les patients médicaux ou après chirurgie mineure, la surveillance régulière de la numération plaquettaire n'est pas recommandée.

Il faut néanmoins avoir une numération initiale au début de tout traitement héparinique et la contrôler en cas de

manifestation locale insolite aux sites d'injections (douleur, inflammation extensive) ou de signes généraux à type de flush ou de phénomène évocateur de thrombose [9].

Diagnostic de la TIH

Le diagnostic de la TIH est un véritable challenge.

Il est basé sur une probabilité plus ou moins grande car il n'y pas de critère de certitude.

Une analyse anamnestique, clinique et biologique soigneuse est requise [1, 9].

Le score clinique

La chute plus ou moins rapide, plus ou moins importante, et isolée de la numération plaquettaire fait suspecter une TIH.

La chute relative (> 30 % à 50 %) des plaquettes par comparaison à la valeur initiale au moment de la mise sous héparine et apparue entre le 5^e et le 21^e jour de traitement sont des critères quantitatifs et chronologiques importants.

Un score d'évaluation de la probabilité pré-test est proposé depuis près de 15 ans avec le score des 4T (Thrombopénie, Timing, Thrombose, autre cause de thrombopénie) [13] (tableau 1).

D'autres scores ont été bien sûr développés pour essayer d'améliorer la spécificité de cette évaluation, surtout chez des patients complexes comme en soins intensifs [14].

Dernièrement un score pré-test de TIH a été proposé par les experts français mais il reste à valider son intérêt en pratique clinique par une étude multicentrique internationale et prospective [15].

Les tests immunologiques

De nombreux tests existent pour détecter les anticorps anti-F4P/Héparine.

La recherche des IgG par technique immuno-enzymatique ELISA est celle qui est recommandée par l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Elle est réalisée en séries et nécessite plus de 3 heures.

Des techniques en chemiluminescence automatisées sont proposées pour des dosages unitaires plus simples [16].

Plus la quantité d'anticorps déterminée par la densité optique (DO) du test ELISA est importante plus l'imputabilité du diagnostic de TIH est forte et plus leur caractère activateur cellulaire avec un risque de thrombose associé est élevé [17] :

- $DO < 0.4 \Rightarrow$ Test fonctionnel Positif 0 %
- $DO 0.4 \text{ à } 1.0 \Rightarrow$ Test fonctionnel Positif 5 %

points	2	1	0	Score
Thrombopénie	• Diminution > 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou • plaquettes entre 20000 et 100000	• Diminution de 30 à 50% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou • plaquettes entre 10000 et 19000	• Diminution de moins de 30% de la numération plaquettaire avant début du traitement ou • plaquettes < 10000	/2
Temps de survenue de la thrombopénie	• Thrombopénie survenue dans les 5 à 10 jours après le début du traitement ou • au 1^{er} jour si traitement antérieur (5-30 jrs)	• Thrombopénie survenue après le 10^e jour de traitement ou • au 1^{er} jour si traitement antérieur (31-100 jrs) ou • à J10.	• Thrombopénie survenue dans les 4 premiers jours de traitement mais sans exposition à l'héparine dans les 100 jours précédents.	/2
Thrombose ou autres complications	• Nouvelle thrombose • Nécrose cutanée (point d'injection) • Réaction anaphylactique après bolus IV • Hémorragie surrénale	• Thrombose veineuse récidivante • Suspicion de thrombose • Lésions cutanées érythémateuses au point d'injection	• Suspicion de thrombose	/2
Autre cause de la thrombopénie (médicaments etc...)	• pas d'autre cause évidente	<u>Autres causes possible</u> • Sepsis sans contamination microbienne • Thrombocytopénie	<u>Autres causes</u> • Infections • Chimio / radiothérapie • CIVD	/2
			Total	

TABEAU 1 : Score des 4T [13] : Score 0-3 probabilité faible – Score 4-5 probabilité intermédiaire – Score 6-8 probabilité élevée.

- DO 1.0 à 1.5 => Test fonctionnel Positif 25 %
- DO 1.5 à 2.0 => Test fonctionnel Positif 50 %
- DO >2.0 => Test fonctionnel Positif 90 %

Des techniques plus rapides sont aussi développées permettant de visualiser l'agglutination de billes colorées en gel ou par immuno-diffusion en présence de ces anticorps TIH en pratiquement 15 minutes [18].

Leur lecture peut être parfois délicate.

Facilement réalisables, des algorithmes diagnostiques sont ainsi proposés pour faciliter leur interprétation et orienter la décision thérapeutique (Figure 2).

Les tests fonctionnels

La capacité activatrice des plaquettes de sujets témoins, par le plasma ou le sérum du patient suspect de TIH, est la pierre angulaire de la consolidation diagnostique [19].

Les méthodes de libération de la sérotonine radiomarquée effectuée sur plaquettes lavées ou d'agrégométrie optique en plasma riche en plaquettes citraté sont réalisées par des centres spécialisés.

Ces tests sont plus spécifiques mais ils sont longs à réaliser et ils requièrent un personnel très spécialisé limité à quelques centres experts.

Nous avons aussi mis au point une technique agrégométrique en sang total plus rapide et plus facile à effectuer en montrant son intérêt dans le cadre du diagnostic rapide chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs [20, 21].

Plus récemment, des techniques basées sur la cytométrie en flux avec l'utilisation d'anticorps identifiant l'activation plaquettaire ou la génération de microparticules sur de très faibles volumes de sang sont proposées mais elles restent limitées aux centres équipés et ayant cette expertise technique [22].

Algorithme décisionnel

Avec une approche bayésienne, la conjonction du score d'imputabilité et les résultats de ces tests biologiques est complémentaire dans l'établissement du diagnostic de TIH [23] (Figure 2).

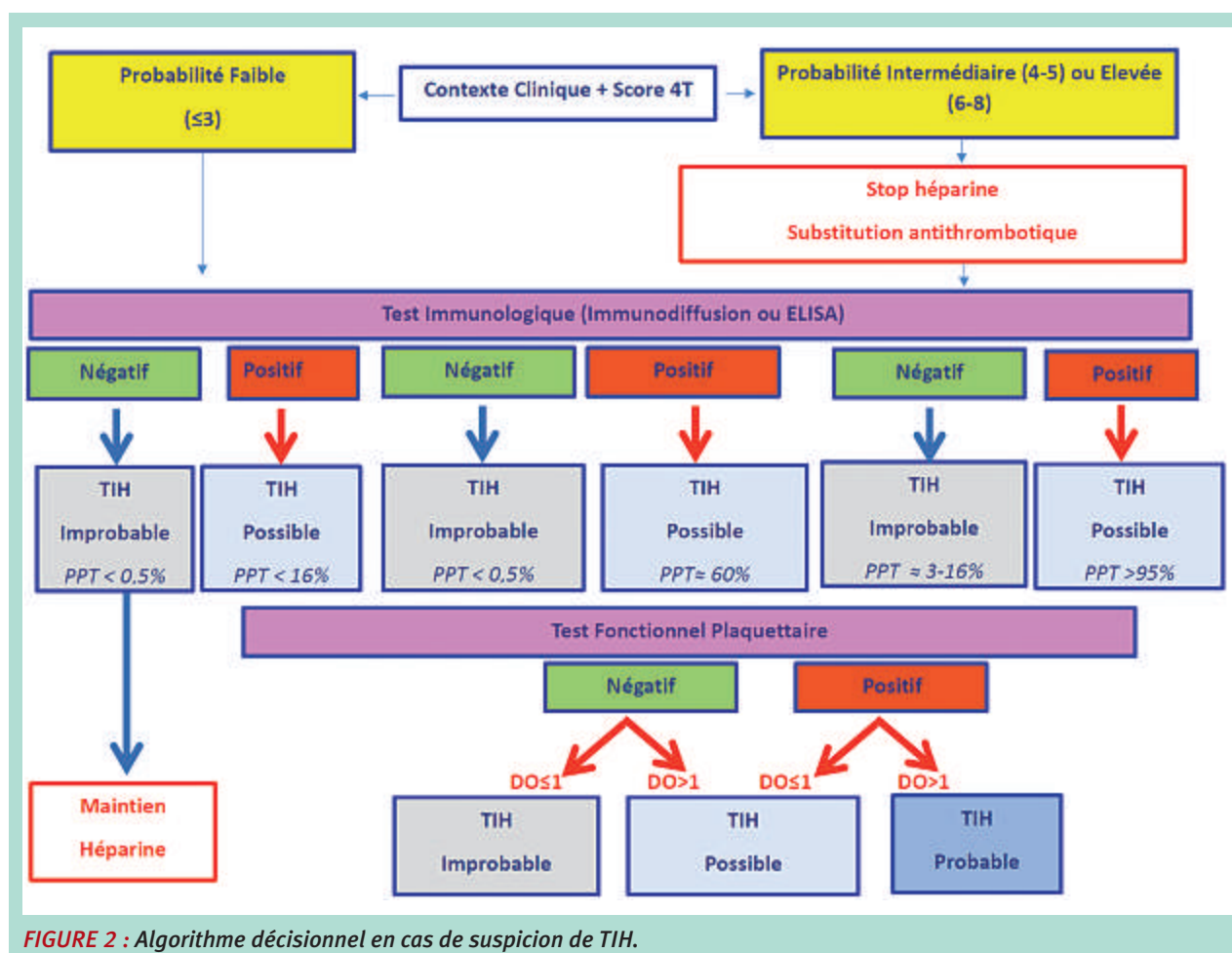


FIGURE 2 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion de TIH.

La thrombopénie induite par l'héparine. Un paradoxe à ne pas ignorer.

Les tests immunologiques et les tests fonctionnels sont nécessaires pour renforcer la probabilité de TIH.

Le diagnostic est retenu en cas de score possible et au moins l'un des deux types de tests positif.

Il sera consolidé par la remontée des plaquettes et l'amélioration clinique après l'arrêt de l'héparine suspecte et la mise en place d'un traitement antithrombotique substitutif [24].

Dans une étude récente, il a été rapporté que seuls 6 % des patients à risque intermédiaire de TIH et 10 % des patients à risque élevé de TIH ont bénéficié d'un test biologique [25].

À l'inverse, parmi les 317 patients qui ont eu des tests de TIH, 67 % avaient des scores à faible risque (< 3).

Ainsi, les cliniciens ne parviennent pas à tester la plupart des patients à haut risque et testent inutilement de nombreux patients à faible risque de TIH.

L'utilisation plus systématique d'applications avec un score intégré optimiserait la sensibilité et la prise de décision des praticiens en testant à bon escient [25].

Traitement de la TIH

En cas de suspicion de TIH, la prise en charge doit être urgente et efficace compte tenu du risque thrombotique particulièrement élevé et de la sévérité du pronostic en cas de prise en charge différée.

En cas de suspicion de TIH, après le « score des 4T », on applique donc la « règle des 4S » :

- Stopper l'héparine.

- Substituer par un antithrombotique non héparinique à dose efficace.
- Sonder et s'appliquer à identifier les anticorps activateurs cellulaires héparine-dépendants.
- Surveiller le traitement anticoagulant et la remontée des plaquettes.

Donc suspecter, c'est agir !

Les recommandations nationales et internationales soulignent la difficulté de cette prise en charge et la nécessité de faire appel à un centre spécialisé expert en TIH pour s'assurer des bonnes pratiques [9, 26, 27].

Le choix de l'anticoagulant non héparinique de substitution dépendra de la disponibilité de l'antithrombotique, de l'expérience du prescripteur, de la possibilité de suivi biologique et du profil du patient avec ses éventuelles comorbidités.

La plus grande expérience est associée à l'utilisation, depuis plus de 25 ans, du danaparoïde sodique (Orgaran®), héparinoïde de très bas poids moléculaire, inhibiteur indirect du facteur Xa et de la thrombine [28].

L'utilisation de l'argatroban (Arganova® ou Argatra®), anti-thrombine directe parentérale, dérivé synthétique de la L-arginine, est bien moins fréquente et particulièrement réservée aux patients en insuffisance rénale sévère ou du fait de sa demi-vie courte en contexte péri-opératoire [29].

Elle requiert un suivi pharmacologique rigoureux par l'activité anti-thrombine car le Temps de Céphaline plus Activateur ne semble pas fiable pour déterminer l'optimum thérapeutique [9, 26, 27]. (Tableau 2).

L'utilisation du fondaparinux (Arixtra®) reste possible mais compte tenu des comorbidités du patient, de sa fonction

	Danaparoïde sodique Orgaran®	Argatroban Arganova® Argatra®
Origine	Mélange de GAG (dermatane, héparane et chondroïtine sulfate)	Produit de synthèse à partir de la L-Arginine
Action	Indirecte, AT dépendante anti-Xa et anti-IIa (Ratio 22) Irréversible	Anti-thrombine directe Se lie à la thrombine libre et liée Réversible
Élimination	Rénale	Hépatique
Demi-vie	25 h = activité anti-Xa 7 h = activité anti-IIa	40-50 min
Posologie Surveillance biologique	Bolus IV en fonction du poids 150 à 200 U/h SE IV Cible anti-Xa = 0.5 à 0.8 UI/ml	0.5 (ECMO) à 2 µg/kg/min en IV TCA ratio 1.5 à 3 : Max < 100 sec TCA non spécifique = > ECT, dTT Cible anti-IIa : 1 µg/ml (0.5-1.5)
Inconvénients	Demi-vie longue Réaction croisée avec HNF (1 à 3 %)	Allonge TQ+++ Interfère avec l'INR
Avantages	Surveillance biologique simple Expérience clinique	Durée de vie courte Rapidement réversible

TABLEAU 2 : Les caractéristiques du danaparoïde sodique et de l'argatroban. [28, 29]

rénale souvent altérée et de l'absence de monitoring, celle-ci reste délicate.

Une étude canadienne avait montré l'incidence particulièrement élevée des récidives thrombotiques (16,5 %) et des accidents hémorragiques (21 %) dans ce contexte alors que 60 % des patients n'avaient reçu que des doses prophylactiques [30].

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont attractifs compte-tenu de leur simplicité d'utilisation.

Mais du fait de données très limitées en contexte aigu, leur usage est plutôt proposé en relai du traitement parentéral lorsque les patients sont stabilisés avec une remontée de leur numération plaquettaire et la nécessité du maintien d'un traitement anticoagulant prolongé [31].

Donc AOD en TIH veut dire « Anticoagulant à l'Option Différée ».

En pratique, le traitement anticoagulant est toujours à visée curative en cas de suspicion de TIH.

Il faut rechercher systématiquement une thrombose qui peut être asymptomatique dans la moitié des cas.

Il est important d'explorer les dispositifs intra-vasculaires ou les valves cardiaques ou les sites lésionnels artériels chez un patient artéritique car ce sont ces sites qui sont particulièrement sensibles avec un endothélium plus ou moins altéré et des capacités rhéologiques de majoration de l'activation cellulaire.

La remontée des plaquettes dans les 48 à 72 heures signe le bon contrôle de la génération de thrombine et de la réduction de l'activation cellulaire immune.

Compte-tenu de la persistance de ces anticorps activateurs, le traitement d'une TIH sans thrombose sera donc d'au moins un mois.

En cas de thrombose, ce traitement sera d'au moins 3 mois et il pourra être prolongé en cas de contexte prothrombotique persistant (patient avec cancer par exemple).

En cas de résistance au traitement anticoagulant bien conduit, avec une thrombopénie persistante et/ou une extension thrombotique, il faut rechercher une réaction immune croisée avec le danaparoïde (1 à 3 % des cas), l'absence d'un déficit acquis en antithrombine (inhibiteur physiologique majeur de la coagulation et cofacteur indispensable à l'action du danaparoïde) et/ou un sous-dosage de l'activité anticoagulante (par crainte du risque hémorragique).

La prescription d'immunoglobulines intraveineuses (1 g/kg/j pendant 2 jours) pourrait aussi limiter l'activation cellulaire immune en occupant les sites CD32 [32].

Elle a montré son intérêt en cas d'auto-anticorps particulièrement puissants et réfractaires au traitement anticoagulant [33].

Conclusion

Les prescripteurs d'héparine doivent être conscients du risque de TIH en cas de diminution des plaquettes et du risque particulièrement accru de thrombose pour agir à bon escient et rapidement.

La stratégie diagnostique est logique : basée sur la combinaison d'examen spécialisés et l'expertise des interprétations.

La décision thérapeutique est pratique : basée sur un choix antithrombotique adapté, une surveillance biologique avisée et une expérience avérée.

Le suivi évolutif est méthodique : basé sur la réévaluation régulière du bénéfice clinique à la phase aiguë et un relai antithrombotique oral pour contrôler durablement l'hypercoagulabilité cellulaire.

La déclaration à la pharmacovigilance est systématique : basée sur les circonstances de survenue de la TIH, la consolidation diagnostique et l'information du patient avec la remise d'une carte attestant de l'intolérance et de la contre-indication de l'héparine.

Il faut rappeler que seule la chirurgie cardiaque, avec l'utilisation préférable de l'héparine durant la période de la circulation extra-corporelle avec sa neutralisation par la protamine, est la situation clinique unique où l'on acceptera cet usage exceptionnel en l'absence d'anticorps détectables chez un patient aux antécédents de TIH.

Références

1. Marchetti M, Zermatten MG, Bertaggia Calderara D, Aliotta A, Alberio L. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review of New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. J Clin Med. 2021 Feb 10;10(4):683. doi: 10.3390/jcm10040683.
2. Suvarna S, Espinasse B, Qi R, Lubica R, Poncz M, Cines UB, Wiesner MR, Arepally GM. Determinants of PF4/heparin immunogenicity. Blood 2007, 110, 4253-60.
3. Khandelwal S, Lee GM, Hester CG, Poncz M, McKenzie SE, Sachais BS, Rauova L, Kelsoe G, Cines DB, Frank M, et al. The antigenic complex in HIT binds to B cells via complement and complement receptor 2 (CD21). Blood 2016, 128,1789-99.
4. Arepally & Padmanabhan. Heparin-Induced Thrombocytopenia: a Focus on Thrombosis Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41:141-52
5. Perdomo J, Leung HHL, Ahmadi Z, Yan F, Chong JJH, Passam FH, Chong BH. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. Nat. Commun. 2019;10:1322
6. Arepally GM, Cines DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. Transl Res. 2020 Nov;225:131-40.

7. Dhakal B, Kreuziger LB, Rein L, Kleman A, Fraser R, Aster RH, Hari P, Padmanabhan A. Disease burden, complication rates, and health-care costs of heparin-induced thrombocytopenia in the USA: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018 May;5(5):e220-e231.
8. Lee DH, Warkentin TE. Frequency of heparin induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, editors. *Heparin Induced Thrombocytopenia*. Marcel Dekker, New York; 2004. p. 107-48.
9. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2:3360-92.
10. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2020 Apr;25(2):160-73.
11. Moreno-Duarte I, Ghadimi K. Heparin Induced Thrombocytopenia for the Perioperative and Critical Care Clinician. *Curr Anesthesiol Rep*. 2020 Aug 29:1-11.
12. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin- induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005;106:2710-15.
13. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J. Thromb. Haemost*. 2006;4:759-65.
14. Pishko AM, Fardin S, Lefler DS, Paydary K, Vega R, Arepally GM, Crowther MA, Rice L, Cines DB, Cuker A. Prospective comparison of the HEP score and 4Ts score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2:3155-62.
15. Tardy-Poncet B, de Maistre E, Pouplard C, Presles E, Alhenc-Gelas M, Lasne D, Horellou MH, Mouton C, Serre-Sapin A, Bauters A, Nguyen P, Mullier F, Perrin J, Le Gal G, Morange PE, Grunebaum L, Lillo-Le Louet A, Elalamy I, Gruel Y, Greinacher A, Lecompte T, Tardy B; GFHT-HIT study group. Heparin-induced thrombocytopenia: construction of a pre-test diagnostic score derived from the analysis of a prospective multinational database, with internal validation. *J Thromb Haemost*. 2021 Apr 19. doi: 10.1111/jth.15344.
16. Nagler M, Bachmann LM, Cate HT, Cate-Hoek AT. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016;127:546-57.
17. Warkentin TE. How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:143-9.
18. Warkentin TE. Challenges in Detecting Clinically Relevant Heparin-Induced Thrombocytopenia Antibodies. *Hämostaseologie* 2020;40:472-84.
19. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:252-61.
20. Galea V, Khaterchi A, Robert F, Gerotziakas G, Hatmi M, Elalamy I. Heparin-induced multiple electrode aggregometry is a promising and useful functional tool for heparin-induced thrombocytopenia diagnosis: confirmation in a prospective study. *Platelets*. 2013;24(6):441-7.
21. Gkalea V, Khaterchi A, Levy P, Jourdi G, Elalamy I. Prospective Evaluation of a Rapid Functional Assay for Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnosis in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2019 Mar;47(3):353-9.
22. Tardy-Poncet B, Montmartin A, Piot M, Alhenc-Gelas M, Nguyen P, Elalamy I, Greinacher A, Maistre E, Lasne D, Horellou MH, Le Gal G, Lecompte T, Tardy B, On Behalf Of The Gfht-Hit Study Group. Functional Flow Cytometric Assay for Reliable and Convenient Heparin-Induced Thrombocytopenia Diagnosis in Daily Practice. *Biomedicines*. 2021 Mar 25;9(4):332.
23. Raschke RA, Gallo T, Curry SC, Whiting T, Padilla-Jones A, Warkentin TE, Puri A. Clinical effectiveness of a Bayesian algorithm for the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost*. 2017;15:1640-5.
24. Marcucci R, Berteotti M, Gori AM, Giusti B, Rogolino AA, Sticchi E, Liotta AA, Ageno W, De Candia E, Gesele P, Marchetti M, Marietta M, Tripodi A. Heparin induced thrombocytopenia: position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SIST). *Blood Transfus*. 2021 Jan;19(1):14-23.
25. Gallo T, Curry SC, Raschke RA. Computerised risk scores to guide recognition and diagnosis in patients with possible heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2021 Jan;192(1):146-50.
26. Gruel Y, De Maistre E, Pouplard C, Mullier F, Susen S, Roullet S, Blais N, Le Gal G, Vincentelli A, Lasne D, Lecompte T, Albaladejo P, Godier A; Members of the French Working Group on Perioperative Haemostasis Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire GIHP. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Apr;39(2):291-310.
27. Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Asmis L, Casini A, Fontana P; Graf L, Hegemann I, Hovinga JAK, Korte W, Lecompte T, et al. Recommendations on the use of anticoagulants for the treatment of patients with heparin-induced thrombocytopenia in Switzerland. *Swiss Med. Wkly*. 2020;150:w20210.
28. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167435/fr/organ-danaparoide-sodique
29. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983162/fr/arganova-argatroban
30. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015 Feb 5;125(6):924-9.
31. Barlow A, Barlow B, Reinaker T, Harris J. Potential Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Heparin-induced Thrombocytopenia. *Pharmacotherapy*. 2019 Aug;39(8):837-53.
32. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, Kouides PA. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2020;31:287-92.
33. Warkentin TE, Climans TH, Morin P-A. Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med*. 2018;378:1845-8.