

# Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie

I. Elalamy

*Les héparines, véritables standards dans la prophylaxie et le traitement antithrombotique, sont très largement utilisées en pratique clinique depuis plus de 50 ans. Les accidents iatrogènes liés aux héparines sont de nature différente, immune ou pharmacologique, aux conséquences cliniques diverses. Ils ne doivent pas être ignorés car l'évolution peut être péjorative avec une très grande sévérité, mettant en jeu le pronostic vital. La déclaration plus régulière à la pharmacovigilance devrait permettre un recensement plus fidèle et une meilleure connaissance de ces effets adverses.*

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Héparine ; HBPM ; Effets secondaires des héparines ; Résistance à l'héparine ; TIH ; Allergie aux héparines

## Plan

|   |   |
|---|---|
| ■ Introduction  | 1 |
| ■ Rappels sur l'héparine et sa surveillance biologique  | 1 |
| ■ Résistance à l'héparine (RH)                          | 2 |
| Résistance à l'héparine dépendante de l'antithrombine   | 2 |
| Résistance à l'héparine indépendante de l'antithrombine | 2 |
| Pseudorésistances à l'héparine                          | 2 |
| Causes plus rares                                       | 3 |
| Traitement de la résistance à l'héparine                | 3 |
| ■ Thrombopénies induites par les héparines              | 3 |
| Épidémiologie et mécanismes pathogéniques               | 3 |
| Expression clinique                                     | 3 |
| Diagnostic biologique                                   | 4 |
| Traitement  | 5 |
| ■ Accidents hémorragiques                               | 7 |
| ■ Priapisme   | 7 |
| ■ Hyperkaliémie   | 7 |
| ■ Autres complications                                  | 7 |
| Influence du métabolisme lipidique                      | 7 |
| Ostéoporose   | 7 |
| Atteinte thyroïdienne                                   | 8 |
| Effet thrombopoïétique                                  | 8 |
| Hyperéosinophilie                                       | 9 |
| Réactions cutanées                                      | 9 |
| Alopécie  | 9 |
| ■ Conclusion  | 9 |

## ■ Introduction

La découverte de l'héparine date de près d'un siècle par le jeune MacLean,<sup>[1]</sup> et les propriétés biologiques de cet antithrombotique ne sont pas encore toutes élucidées. Les héparines, véritables standards dans la prophylaxie et le traitement

antithrombotique, sont très largement utilisées en pratique clinique depuis plus de 50 ans. Les accidents iatrogènes liés aux héparines sont de nature différente, immune ou pharmacologique, aux conséquences cliniques diverses. Ils ne doivent pas être ignorés. Nous passons en revue les plus importants.

## ■ Rappels sur l'héparine et sa surveillance biologique

L'héparine non fractionnée (HNF) ou héparine standard est un mélange hétérogène de polysaccharides sulfatés et de charge négative composés de résidus d'acide glucuronique et d'acide uronique.<sup>[1]</sup> D'origine biologique, elle est extraite de muqueuses intestinales porcines et pulmonaires bovines. Leur poids moléculaire (PM) varie de 3 à 30 kDa avec un PM moyen de 15 kDa. L'HNF exerce son effet anticoagulant via son cofacteur l'antithrombine (AT) qui est l'inhibiteur physiologique naturel de la plupart des sérines-protéases telles que la thrombine (facteur IIa) et le facteur Stuart (facteur Xa). Cette liaison est assurée par une séquence pentasaccharidique particulière retrouvée sur près de 30 % de chaînes polysaccharidiques et répartie au hasard. Le rapport d'activité anti-Xa/anti-IIa est voisin de 1. Malgré une importante variabilité interindividuelle pour une dose fixe d'HNF et la difficulté de déterminer la posologie optimale, sa demi-vie courte (90 min) et sa neutralisation possible par le sulfate de protamine font d'elle l'anticoagulant de référence de la circulation extracorporelle (CEC). Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont obtenues par procédé chimique. Elles se distinguent de l'HNF par une taille réduite, avec un PM moyen aux environs de 5 kDa, une demi-vie plus longue, un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa supérieur à 1, une meilleure biodisponibilité, une réduction des nécessités de surveillance biologique et une meilleure tolérance avec un risque nettement moindre de thrombopénie immunoallergique. Les HBPM ayant une efficacité égale, voire supérieure à l'HNF, sont de plus en plus largement utilisées avec une simplification des schémas thérapeutiques et des indications élargies.

En dehors de la numération plaquettaire bihebdomadaire, l'évaluation *ex vivo* de l'effet biologique de l'HNF passe par la mesure communément admise de son action anticoagulante par le temps de céphaline activé (TCA). Ainsi, il est classiquement recommandé que le ratio TCA patient/TCA témoin soit de l'ordre de 2 à 4 en contexte curatif et de l'ordre de 1 à 1,5 en contexte prophylactique. [1] Il existe une grande variabilité interindividuelle de l'effet selon la dose fixe utilisée et il existe une grande hétérogénéité des résultats selon les réactifs. L'autre test classique pour surveiller l'héparinothérapie au cours des CEC est l'*activated clotting time* ou temps de coagulation activé (ACT). [2] Ce monitoring est réalisé de manière automatisée au bloc opératoire sur un échantillon de sang total en présence d'un activateur de la phase contact de la coagulation (kaolin ou cébite). Les valeurs-cibles restent débattues compte tenu des automates différents, des types de cartouches variables et des protocoles opératoires des diverses équipes.

Un troisième test classique est disponible pour déterminer l'activité anti-Xa plasmatique de l'héparine et qui est mal nommé « héparinémie ». En revanche, compte tenu de la nécessité du délai court pour l'obtention du résultat, des automates de proximité permettent d'évaluer l'héparinémie en sang total par la mesure de l'activité anti-IIa par une méthode de titration à la protamine. [3] Les valeurs-cibles sont là encore liées aux modes d'analyse et à la mesure de l'hématocrite.

## ■ Résistance à l'héparine (RH)

La notion de résistance aux traitements tels que les antibiotiques ou les anticancéreux est largement documentée. Il est question de pharmacogénomique et de polymorphisme génétique responsable d'un phénotype particulier chez les patients qui seraient alors plus ou moins sensibles. En revanche, la RH fréquemment retrouvée en contexte de CEC est moins bien connue. [4] Cette résistance d'origine multifactorielle peut s'exprimer à différents niveaux : une résistance biologique avec un effet pharmacologique jugé insuffisant et/ou une résistance clinique avec la notion d'échec du traitement bien conduit combinée à une récurrence thrombotique.

La RH est essentiellement décrite avec l'HNF. Elle est définie *ex vivo* par l'inefficacité de l'HNF délivrée à la dose de 500 UI/kg à prolonger l'ACT à plus de 400 secondes [5] ou un ACT inférieur à 600 secondes après un bolus de 600 UI/kg [6] ou la nécessité d'une posologie supérieure à 35 000 U/j pour obtenir un allongement du TCA dans la fourchette thérapeutique. Elle est fréquente (10 à 25 %) au cours des CEC. [7] Les causes de ce phénomène sont encore débattues et plusieurs mécanismes sont proposés. [8]

Différents facteurs prédictifs ou associés à un risque élevé de RH sont identifiés : [7] numération plaquettaire supérieure à 300 G/l (RR : 2,6), traitement héparinique préopératoire (RR : 3,2) et déficit en AT (< 60 %). Ainsi il apparaît que la combinaison d'un traitement héparinique préopératoire et d'un déficit en AT est responsable d'une RH dans près de 85 % des cas. Dans une récente étude prospective sur 500 patients consécutifs ayant une CEC, ces mêmes auteurs ont précisé l'importance des taux d'AT dans la survenue d'une RH et le profil des patients développant une RH indépendamment ou non de l'AT. [9] Un index de sensibilité à l'héparine (ISH) est même proposé pour définir la RH :  $ISH = ACT_{\text{posthéparine}} - ACT_{\text{de base/dose de charge d'héparine (UI/kg)}}$ . La RH, observée dans près de 21 % des cas, est définie par un ACT inférieur à 480 secondes après un bolus d'héparine de 300 UI/kg ou un ISH inférieur à 1,0. L'âge avancé ou le sexe ne semblent pas être des facteurs favorisants.

## Résistance à l'héparine dépendante de l'antithrombine

L'effet anticoagulant de l'héparine est lié à l'inhibition de la thrombine (facteur IIa) et du facteur Stuart (Facteur Xa) par l'AT

**Tableau 1.**

Probabilité de survenue d'une résistance à l'héparine (RH) en fonction de l'anamnèse.

| Facteur prédictif    | Probabilité de RH (%) |
|----------------------|-----------------------|
| Aucun                | 10                    |
| Âge > 65 ans         | 20                    |
| Plaquettes > 300 G/l | 31                    |
| HNF intraveineuse    | 32                    |
| HNF sous-cutanée     | 37                    |
| AT < 60 % (activité) | 57                    |
| Tous                 | 99                    |

HNF : héparine non fractionnée ; AT : antithrombine.

dont elle est le cofacteur. L'activité inhibitrice de l'AT lente et progressive devient alors immédiate. Le déficit en AT est rarement congénital et bien plus fréquemment acquis. Cette diminution est classiquement en rapport avec l'hémophilie et la clairance des complexes héparine-AT et AT-sérine-protéases. [1] Elle peut être responsable de près de 70 % des RH. L'utilisation de l'héparine en préopératoire réduit de 20 à 35 % les taux d'AT et semble constituer paradoxalement la cause la plus fréquente de RH lors des CEC. Ainsi, il a été montré qu'en post-CEC, les taux d'AT étaient réduits de moitié par rapport aux valeurs initiales. [10] Ceci reste toutefois discuté. [11] Après l'analyse d'une courbe ROC, le seuil de 70 % d'activité d'AT apparaît le plus pertinent pour déterminer les sujets à haut risque de RH [9] (Tableau 1).

## Résistance à l'héparine indépendante de l'antithrombine

Il existe en fait des RH indépendantes de l'AT qui représentent près d'un tiers des cas. [9] Divers mécanismes limitant l'efficacité de l'héparine sont alors proposés.

- Le facteur 4 plaquettaire (F4P) est une protéine cationique d'origine alphagranulaire qui est relarguée en grandes quantités lors de l'activation plaquettaire. Il est un inhibiteur naturel de l'héparine. Lors de l'intervention et dans le circuit de CEC, les plaquettes activées sécrètent leur contenu granulaire et ceci pourrait expliquer le caractère prédictif de la numération plaquettaire dans la survenue de RH. En cas de thrombocytose, la quantité de F4P libérée est donc potentiellement plus importante.
- La fixation de l'HNF sur la membrane plasmique des cellules du compartiment vasculaire (endothélium, monocytes, plaquettes) peut aussi expliquer l'incidence accrue de RH.
- Le détournement de l'héparine par d'autres protéines du compartiment vasculaire est un autre mécanisme pouvant conduire à une RH. Ainsi, l'héparine se fixe à la vitronectine, à la protéine S, à la fibronectine, au kininogène de haut PM. Par ailleurs, la génération de fibrinopeptides A, lors de la fibrinoformation, génère l'action catalysatrice de l'héparine de l'inhibition de la thrombine par l'AT.
- La survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) peut être évoquée dans ce contexte. En effet, la synthèse d'autoanticorps activateurs plaquettaires et dépendants de l'héparine apparaît 5 à 21 jours après l'initiation du traitement. La TIH est responsable paradoxalement d'une hypercoagulabilité systémique avec survenue de thromboses dans plus de la moitié des cas.
- Il existe une clairance accrue de l'héparine par la formation de complexes héparine-AT.

## Pseudorésistances à l'héparine

Elles correspondent à un défaut d'allongement du TCA malgré l'héparinothérapie assurant une activité anti-Xa spécifi-

que à un niveau efficace. Il s'agit le plus souvent d'une augmentation en facteur antihémophilique A (FVIII) comme cela est observé dans les contextes inflammatoires (sepsis, endocardites) ou au cours de la grossesse. [12] Dans ces circonstances, les taux plasmatiques de FVIII peuvent atteindre 250 à 500 %, voire même davantage. Récemment, une résistance clinique et biologique à l'héparine a été rapportée chez un patient présentant des brûlures importantes avec une extension thrombotique veineuse dont les taux de FVIII atteignaient 460 % et les taux d'AT étaient à la limite inférieure de la normale (76 % en activité). [13] En période gravide, la RH est en fait la résultante d'une clairance accrue, d'une élévation des taux de FVIII, d'une séquestration de l'héparine par les protéines plasmatiques augmentées et d'une modification du volume de distribution.

## Causes plus rares

Une interférence médicamenteuse peut aussi être à l'origine de la RH. Ainsi, les fortes doses de nitroglycérine peuvent raccourcir le TCA en perturbant l'activité biologique de l'AT. [14] Ce dysfonctionnement induit est rapporté lors de la perfusion concomitante des deux agents thérapeutiques. L'aprotinine est aussi incriminée.

Récemment, il a été rapporté trois cas de maladie de Marfan présentant une RH lors de la cure chirurgicale d'anévrisme sous CEC. [15] Ces auteurs suggèrent l'existence d'un variant d'AT présentant un defect du site de liaison à l'héparine en faisant l'hypothèse d'un lien entre les anomalies génétiques de ces deux maladies constitutionnelles. Cela mérite certainement des études complémentaires.

## Traitement de la résistance à l'héparine

L'augmentation des doses d'héparine n'est pas raisonnable sans s'être assuré de l'absence de déficit éventuel en AT. Faut-il garder ces notions pour des urgentistes qui ne feront jamais une CEC ? L'ACT est ainsi bien allongé après supplémentation par AT recombinant en cas de RH. [16, 17] Mais quelle attitude faut-il préconiser en cas de RH indépendante de l'AT ? L'escalade progressive des doses d'héparine est bien entendu logique mais le risque hémorragique est alors accru, et le risque d'effets adverses imputables à la quantité de protamine nécessaire pour la neutralisation est par conséquent plus grand. La surveillance biologique, dans ce contexte, reste donc fondamentale. En dehors des cas rares de déficits acquis ou congénitaux en AT et chaque fois que le contexte clinique le permet, il reste donc préférable d'opter pour une HBPM dont la biodisponibilité est meilleure avec une moindre séquestration et l'effet biologique plus régulier en termes d'activité antithrombotique. La surveillance par l'activité anti-Xa reste l'alternative la plus fiable dans ces contextes fragiles et où la comorbidité aggrave le mésusage éventuel des anticoagulants. [18] Dans le cadre des CEC, pour éviter l'écueil de l'AT, l'utilisation d'agents antithrombiniques directs tels que l'hirudine recombinante ou l'argatroban reste possible à condition de disposer là encore d'une surveillance adaptée. Ces alternatives thérapeutiques comme l'intérêt de la substitution par de l'AT recombinante doivent être validées dans le cadre de protocoles bien établis et confortés par des études prospectives et élargies.

## ■ Thrombopénies induites par les héparines

Deux types de thrombopénies survenant dans le cadre d'une héparinothérapie sont décrits : les thrombopénies de type I et de type II. La TIH de type II, de nature immune et potentiellement thrombosante, constitue la complication la plus

redoutable de ce traitement. [19] La difficulté est triple : sa reconnaissance, sa prise en charge et sa confirmation doivent être les plus précoces possibles pour éviter la survenue de complications compromettant le pronostic vital. Il s'agit d'un syndrome complexe aux incidences vitales et dont la prise en charge doit être basée sur un diagnostic le plus précoce possible, la coopération clinique et biologique assurée avec le concours de services spécialisés. Il est important d'y penser après une évaluation anamnétique rigoureuse pour ne pas retarder la prise en charge adéquate du patient. Il faut aussi insister sur le fait d'une sensibilisation accrue des cliniciens face à ce problème toujours d'actualité et les dangers d'une orientation diagnostique abusive retardant le diagnostic d'autres étiologies potentielles responsables d'une thrombose veineuse extensive résistante au traitement anticoagulant bien mené : les cancers et le célèbre syndrome de Trousseau.

## Épidémiologie et mécanismes pathogéniques

### Thrombopénies de type I induites par les héparines

Sa fréquence (10 à 20 %) reste mal connue. Elle apparaît à l'induction du traitement avec une diminution relative de la numération plaquettaire inférieure à 20 %. Bénigne et asymptomatique, elle se corrige spontanément malgré la poursuite de l'héparinothérapie. Elle serait liée à l'interaction directe des plaquettes avec l'héparine provoquant une augmentation de la liaison du fibrinogène et facilitant leur élimination par le système réticuloendothélial. Elle serait plutôt observée chez les patients recevant de fortes doses d'HNF et ayant déjà une hyperréactivité plaquettaire (artériopathie des membres inférieurs, insuffisance coronaire...).

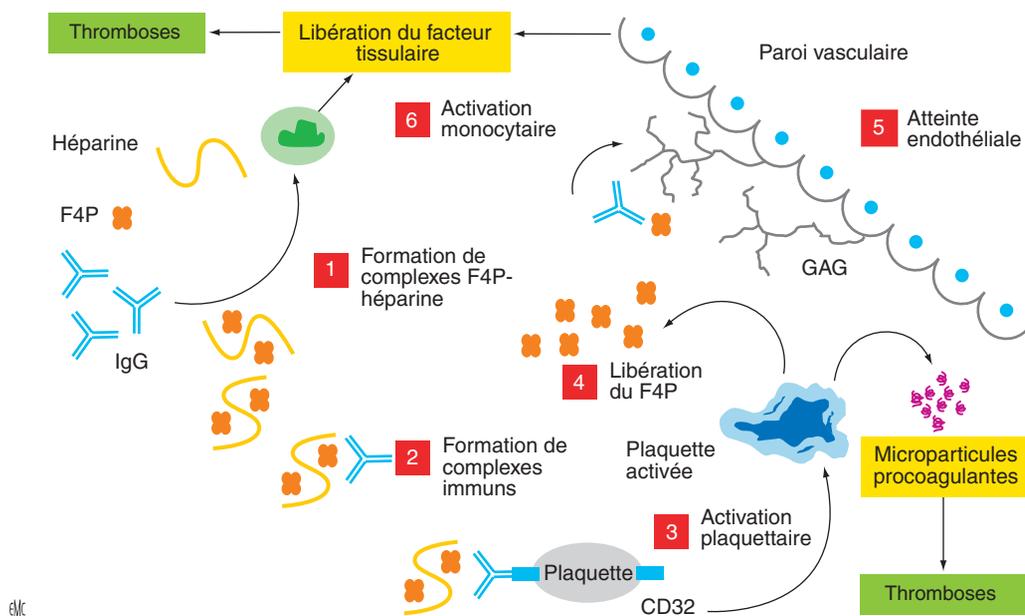
### Thrombopénies de type II induites par les héparines

Son incidence difficile à évaluer serait de 1 à 5 % des traitements prolongés (7 à 14 j) par HNF et moins de 0,5 % par HBPM. Elle apparaît, généralement, entre le 5<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour. En cas de présensibilisation lors d'un traitement héparinique récent, ce délai de survenue peut être plus court (24 à 48 h). Il s'agit d'une diminution brutale de la numération plaquettaire avec une réduction de plus de 40 % de la valeur initiale. Les héparines d'origine bovine seraient plus souvent incriminées que celles d'origine porcine. La posologie d'héparine influence peu cette incidence car même des doses infimes destinées à maintenir la perméabilité des cathéters suffisent à générer une TIH. [20]

Il est établi que la TIH de type II est une thrombopénie périphérique due essentiellement à l'apparition d'anticorps dirigés contre le F4P modifié par l'héparine. Ces anticorps participent à la formation de complexes immuns et entraînent une activation plaquettaire directe par l'interaction du fragment Fc des immunoglobulines (Ig) G avec les récepteurs FcγRII membranaires (CD32). Ils peuvent aussi activer directement d'autres cellules (lymphocytes, monocytes, neutrophiles, cellules endothéliales). La TIH associée à une telle activation cellulaire systémique induit une véritable hypercoagulabilité généralisée avec une génération accrue de thrombine (Fig. 1). Dans de plus rares cas, la TIH de type II peut être liée à des anticorps dirigés contre des chémokines différentes comme le *neutrophil-activating peptide* (NAP-2) et l'interleukine (IL) 8. La grande hétérogénéité des anticorps générés et ces profils immunologiques « atypiques » pourraient expliquer en partie les discordances existant entre les tableaux cliniques indiscutables de TIH et les examens biologiques.

## Expression clinique

La TIH de type II peut être asymptomatique et de découverte fortuite lors de la surveillance systématique de la numération



**Figure 1.** Mécanismes des thrombopénies induites par les héparines. F4P : facteur 4 plaquettaire ; Ig : immunoglobulines ; GAG : glycosaminoglycans.

plaquettaire. Malgré une thrombopénie sévère, les complications hémorragiques sont exceptionnelles. Les manifestations les plus fréquentes (> 50 % des cas) sont des complications thromboemboliques veineuses. Différentes localisations sont décrites : veines profondes proximales des membres, embolies pulmonaires, veines mésentériques ou portes, sinus veineux cérébraux... La localisation multifocale ou l'extension d'une thrombose sous héparinothérapie efficace doivent être évocatrices. Des accidents artériels ont été aussi observés, surtout en cas d'atteinte vasculaire athéroscléreuse. Des lésions cutanées aux points de ponction, des plaques érythémateuses ou des lésions nécrotiques, peuvent aussi être révélatrices. D'autres accidents particulièrement insolites sont décrits tels que la nécrose hémorragique des surrénales ou une gangrène des membres d'origine veineuse. Ils seraient favorisés par cet état prothrombotique et précipités par un relais anticoagulant oral trop rapide ou d'intensité excessive (*international normalized ratio* [INR] > 3) en raison de la diminution précoce des taux de protéine C et de protéine S, deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation plasmatique. Le déséquilibre accru de la balance hémostatique lié à une surconsommation de ces inhibiteurs dans ce contexte d'activation généralisée de la coagulation est incriminé. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est retrouvée dans près de 20 % des cas. Elle pose le difficile problème du diagnostic différentiel d'une thrombopénie liée à une CIVD ou d'une CIVD compliquant une authentique TIH de type II (Tableau 2).

## Diagnostic biologique

Il n'existe pas de test diagnostique biologique idéal correspondant au *gold standard* anglo-saxon pour la confirmation de la TIH. Affirmer une TIH reste délicat car généralement, les patients, au cours d'un traitement par l'héparine, ont une comorbidité complexe et présentent des associations cliniques et thérapeutiques potentiellement responsables de thrombopénie (état septique, antibiotiques, transfusions, hémopathies, hypersplénisme...). Il faut avant tout s'assurer de la réalité de la thrombopénie : exclusion d'une pseudothrombopénie par thromboagglutination sur acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), vérification sur un nouveau prélèvement, observation du frottis sur lame au microscope optique à la recherche d'amas plaquettaires, réalisation éventuelle d'une numération plaquettaire sur tube citraté ou prélèvement capillaire sur Unopette®. [21] Deux variétés de tests sont disponibles. [20]

**Tableau 2.**

Symptomatologie clinique associée à la thrombopénie de type II induite par les héparines.

|  |
|--|
| Extension d'une thrombose veineuse en cours de traitement      |
| Récidive thrombotique insolite ou dans un territoire différent |
| Thrombose artérielle : lésions athéroscléreuses +++            |
| Siège inhabituel :   |
| • infarctus hémorragique des surrénales                        |
| • gangrène veineuse lors du relais antivitamines K             |
| • thrombose sur cathéter central                               |
| • accident vasculaire cérébral, ictus mnésique                 |
| • détresse respiratoire  |
| Autres manifestations fonctionnelles :                         |
| • fièvre   |
| • flush  |
| • érythème cutané ou nécrose aux points de ponction            |

## Tests fonctionnels

Ils détectent l'existence d'un facteur plasmatique activateur plaquettaire et dépendant de l'héparine.

### Technique agrégométrique

C'est la plus communément utilisée par les laboratoires spécialisés : test d'agrégation plaquettaire ou TAP. Sa spécificité est supérieure à 70 %. Sa sensibilité, jugée insuffisante par certains, est variable selon les conditions de réalisation et notamment le choix des plaquettes-témoins.

### Test de libération de la sérotonine radiomarquée

Il est considéré comme le test de référence. Il mesure la sécrétion de la <sup>14</sup>C-sérotonine par des plaquettes-témoins lavées exposées au mélange d'héparine et de plasma du patient. Du fait de la variabilité fonctionnelle plaquettaire, il serait à peine plus sensible que le TAP réalisé dans de bonnes conditions alors que sa spécificité apparaît excellente. De réalisation longue et contraignante, il est réservé à de rares centres spécialisés.

### Autres tests fonctionnels

Ils ont été plus récemment décrits et requièrent une validation par des études plus larges : la bioluminescence (libération d'adénosine diphosphate [ADP] ou d'adénosine triphosphate

**Tableau 3.**

Limites et complémentarité des tests biologiques.

| Complexes               | TAP | Elisa |
|-------------------------|-----|-------|
| IgG/F4P-héparine        | +   | +     |
| IgA ou IgM/F4P-héparine | -   | +     |
| IgG/*-héparine          | +   | -     |
| IgA ou IgM/*-héparine   | -   | -     |

Ig : immunoglobulines ; F4P : facteur 4 plaquettaire ; TAP : test d'agrégation plaquettaire ; Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay.

\* : autre cible (I 48 ou NAP-2).

[ATP]) et la cytométrie en flux (expression de P-sélectine [CD62] à la surface plaquettaire ou de microparticules procoagulantes).

### Tests immunologiques

Il s'agit d'un test *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) pour mettre en évidence et quantifier, en phase solide, les anticorps anti-F4P modifiés par l'héparine : *heparin platelet induced antibodies* (HPIA<sup>®</sup>, Stago) ou HAT<sup>®</sup> (Diagast). Il permet d'identifier les trois isotypes G, A, M des Ig. Ce test d'exécution facile a l'avantage d'être standardisé et accessible à tous les laboratoires. Le degré de concordance est de l'ordre de 80 % avec les tests fonctionnels. À l'inverse, de nombreux patients (10 à 30 %), notamment en chirurgie cardiaque post-CEC, mais aussi dans diverses situations cliniques (grossesse, diabète, etc.) présentent des anticorps anti-F4P sans critère de TIH associé. La spécificité d'un test positif n'est donc élevée que dans un contexte clinique évocateur de TIH et la recherche isolée de ces anticorps n'est pas recommandée en routine. Il apparaît que dans près de 20 % des cas, ce test soit mis en défaut. [22] Compte tenu des limites de chacun des tests disponibles, ces deux méthodes, fonctionnelle et immunologique, doivent être considérées comme complémentaires dans la démarche diagnostique [23] (Tableau 3).

En pratique, plusieurs critères s'associent pour concourir à l'établissement du diagnostic de TIH :

- chronologie de survenue de la thrombopénie sous héparine avec les nuances liées à une préexposition à l'héparine ;
- thrombopénie relative ou vraie nécessitant impérativement une numération plaquettaire à l'initiation du traitement ;
- survenue d'un accident thrombotique paradoxal ou d'un signe clinique suspect ;

**Tableau 4.**

Score rétrospectif d'imputabilité de thrombopénie induite par les héparines (TIH).

| Critères cliniques et numération plaquettaire   | Score    |            |                    |
|---|----------|------------|--------------------|
| <b>Chute relative de la numération plaquettaire ≥ 40 %</b>  |          |            |                    |
| Évolution de la numération plaquettaire   |          |            |                    |
| • augmentation > à 50 G/l en moins de 48 heures ou > à 100 G/l avant les 10 jours suivant l'arrêt de l'héparine | +2       |            |                    |
| • récurrence de la thrombopénie en cas de nouvelle héparinisation   | +6       |            |                    |
| • normalisation entre 10 et 21 jours  | +1       |            |                    |
| • persistance de la thrombopénie à l'arrêt de l'héparine (10 j)   | -2       |            |                    |
| • récurrence de la thrombopénie après l'arrêt de l'héparine   | -2       |            |                    |
| • normalisation en cas de relais par HBPM   | 0        |            |                    |
| • issue inconnue (perdu de vue, décès)  | 0        |            |                    |
| • normalisation malgré persistance de l'héparinothérapie  | -6       |            |                    |
| Autres causes de thrombopénies  |          |            |                    |
| • exclues   | +2       |            |                    |
| • possibles (septicémie, cancer, hémorragie, hémopathie, pathologie auto-immune, etc.)                          | -2       |            |                    |
| • administration simultanée de médicaments thrombopéniants  | 0        |            |                    |
| <b>Survenue de thrombose</b>  |          |            |                    |
| • artérielle sans lésion préalable athéroscléreuse  | +4       |            |                    |
| • artérielle avec lésion préalable athéroscléreuse  | +3       |            |                    |
| • veineuse sous héparinothérapie  | +2       |            |                    |
| • nécrose cutanée au point d'injection  | +1       |            |                    |
| <b>Probabilité d'imputabilité de TIH</b>  |          |            |                    |
| improbable  | possible | probable   | très vraisemblable |
| score ≤ 1   | = 2      | ≥ 3 et < 6 | ≥ 6                |

HBPM : héparines de bas poids moléculaire.

- exclusion des autres causes possibles de thrombopénie ;
- a posteriori, normalisation de la numération plaquettaire après interruption de l'héparine ;
- tests biologiques positifs permettant de confirmer l'hypothèse diagnostique.

À partir de ces critères et compte tenu de la limite des tests disponibles, un score clinico-biologique d'imputabilité diagnostique (Tableau 4) a été proposé. [19, 20] La confrontation des tests biologiques et du score d'imputabilité après une analyse soigneuse et rétrospective de l'anamnèse devrait donc permettre de poser le diagnostic difficile de TIH avec une approche plus fiable.

## Traitement

### Traitement préventif

La prévention primaire des TIH de type II consisterait à limiter les indications de l'héparinothérapie non fractionnée et d'éviter une prescription prolongée en réalisant autant que possible un relais précoce par les antivitaminés K. Néanmoins, toutes les situations cliniques n'autorisent pas un raccourcissement du traitement héparinique (femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires, difficultés à obtenir un INR dans la zone thérapeutique, etc.). La seule option reste alors la surveillance régulière de la numération plaquettaire.

Il est capital de disposer d'une numération plaquettaire à l'instauration du traitement par HNF ou HBPM. En France, le Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) préconise une surveillance bihebdomadaire de la numération plaquettaire. Ces recommandations sont à considérer comme un minimum et certains auteurs prônent même une surveillance quotidienne dans certains contextes aigus (Tableau 5). [21]

### Traitement curatif

Le traitement d'une TIH confirmée et symptomatique nécessite souvent une approche multidisciplinaire au sein d'une équipe spécialisée associant le clinicien et le biologiste. [21]

### Arrêt immédiat de toute héparinothérapie

Cela s'impose sur des arguments cliniques de présomption sans attendre une confirmation biologique de la TIH de type II.

**Tableau 5.**

Principaux schémas thérapeutiques des thrombopénies induites par les héparines.

#### Interruption de tout traitement héparinique

sans attendre les résultats des test biologiques

#### Prophylaxie antithrombotique nécessaire

- risque vasculaire accru (artéritique, lésions athéroscléroseuses, stent, etc.) : relais éventuel jusqu'à normalisation de la numération plaquettaire

#### Nécessité d'un traitement anticoagulant substitutif

- prophylactique (absence de thrombose) : Orgaran®
- curatif (thrombose extensive) : Orgaran®, Refludan®
- réaction croisée avec Orgaran® : Refludan®

#### puis relais (prolongé) par antivitaminés K

#### Traitement associé dans des circonstances particulières

- antiagrégants : aspirine, ticlopidine, clopidogrel, iloprost, abciximab
- thrombolytiques
- veinoglobulines intraveineuses
- plasmaphèrese

#### Pas de transfusion de plaquettes (inutile et dangereux)

#### Thérapeutique de substitution en cours de développement

- argatroban (Novastan®)
- pentasaccharide (Arixtra®)
- ximélagatran (Exanta®)

Il faut notamment penser à proscrire toute trace d'héparine apportée par certaines procédures : « rinçure » héparinée des cathéters ou dispositifs implantables.

#### Traitement antithrombotique de substitution

La TIH est responsable d'un véritable état d'hypercoagulabilité et l'arrêt simple de l'héparinothérapie ne supprime pas le risque secondaire d'accident thrombotique. Un traitement antithrombotique reste donc le plus souvent nécessaire, d'autant que certaines alternatives thérapeutiques ont démontré leur efficacité dans cette indication. Cependant, aucune étude prospective rigoureuse n'a confirmé, avec un niveau d'évidence élevé, le bien-fondé d'une alternative anticoagulante à l'héparine systématique dans les TIH non compliquées.

La fréquence des réactions croisées avec les HBPM (75 % à 100 % des cas) ne laisse actuellement aucune place à leur utilisation en relais de l'héparine standard. [21] L'attitude consistant à effectuer rapidement et uniquement le relais par un traitement anticoagulant oral doit également être proscrite car non seulement elle n'assure pas une protection immédiate, mais surtout, elle peut exposer à des accidents thrombotiques sévères de nécrose cutanée ou de gangrène veineuse des membres. [21]

Deux thérapeutiques bénéficient d'une large expérience et ont, en France, une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prise en charge des TIH : le danaparoïde (Orgaran®) et l'hirudine recombinante, la lépirudine (Refludan®).

**Danaparoïde.** Le danaparoïde (Orgaran®) est un héparinoïde naturel formé par le mélange de glycosaminoglycanes d'un PM moyen de 5 500 Da. Il comporte de l'héparane sulfate (84 %), du dermatane sulfate (12 %) et de la chondroïtine sulfate. [23, 24] Il possède un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé (> 20) et il a, pour l'essentiel, l'action de l'héparine (action AT indirecte via l'AT). Sa demi-vie est de l'ordre de 20 heures (anti-Xa). L'inconvénient du danaparoïde provient de la possibilité de réactivité croisée avec les anticorps de TIH. Ce taux de réaction croisée, jugé par les tests fonctionnels, est faible, de l'ordre de 5 %. [19] La pertinence clinique d'une réaction croisée in vitro reste discutée : certains patients ont été traités avec succès alors qu'il s'est avéré, a posteriori, qu'ils présentaient d'emblée une réactivité croisée, objectivée par des tests fonctionnels. [19] En pratique, si l'on envisage un relais par le danaparoïde, il est souhaitable de réaliser un test d'agrégation en présence de ce produit ; si le test révèle une réactivité croisée, il faut recourir à l'hirudine.

La posologie recommandée, par voie sous-cutanée, est généralement de 750 unités anti-Xa 3 fois/j en prophylaxie. Pour le traitement curatif, des abaques de posologies existent selon les indications retenues. La surveillance du traitement se fait par l'évaluation de l'activité anti-Xa calibrée pour ce produit associée à la numération régulière des plaquettes. [21]

**Hirudine.** L'hirudine (lépirudine, Refludan®), primitivement extraite de la salive de sangsue, est actuellement obtenue par génie génétique. Il s'agit d'une AT directe puissante n'ayant aucune analogie avec l'héparine et donc dénuée de risque de réaction croisée. Elle inhibe directement la thrombine circulante et liée au caillot sans problème d'inactivation par le F4P. Elle n'induit pas d'activation plaquettaire. Deux essais cliniques ouverts ont permis de comparer près de 200 patients atteints de TIH traités par lépirudine à des témoins historiques. [24] La fréquence cumulée d'accidents graves (décès, amputations, nouvelles thromboses) était de 10,6 % dans le groupe traité par lépirudine contre 24,9 % à j7 dans le groupe témoin historique mais avec un taux de complications hémorragiques significativement supérieur. Une AMM européenne a donc été délivrée à ce produit en 1997 dans les TIH associées à un accident thromboembolique évolutif ou aggravé. On recommande une posologie de 0,10 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue et une surveillance du temps de céphaline activé (TCA), évalué 4 heures après le début du traitement, qui doit être compris entre 1,5 et 2 fois le TCA témoin. Compte tenu de la grande variabilité interindividuelle des allongements du TCA, la mesure de l'activité circulante de la lépirudine par le temps d'écarine ou par un test chromogénique est proposée pour une meilleure évaluation de l'effet biologique du traitement. [21] En fait, la surveillance biologique reste délicate et elle doit être réalisée par des laboratoires spécialisés après un étalonnage rigoureux. Il n'y a pas de possibilité de neutralisation en cas d'accident hémorragique mais la demi-vie est courte, de l'ordre de 1,5 heure. Il existe une altération des paramètres pharmacocinétiques chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance rénale, et il est nécessaire d'adapter les doses dans ces circonstances.

L'utilisation reste contre-indiquée chez la femme enceinte ou en cas d'allaitement, à la différence de l'Orgaran®.

L'apparition d'anticorps antihirudine a été rapportée chez 40 à 70 % des patients sans aucune incidence clinique particulière ni de résistance au traitement itératif.

La lépirudine a reçu au niveau européen une AMM dans l'indication : « TIH de type II associée à une maladie thromboembolique nécessitant un traitement par voie parentérale et dont le diagnostic est confirmé par un test d'activation plaquettaire ou équivalent ». Une étude de pharmacosurveillance assurant le suivi des malades au cours des premières années de commercialisation est en cours et elle devrait permettre de mieux évaluer, en pratique courante, l'efficacité, la tolérance et la bonne utilisation du traitement.

#### Relais par anticoagulant oral

Le relais par anticoagulant oral sera entrepris dès que possible en insistant sur la nécessité d'obtenir un INR adapté à l'indication et une hypocoagulation stable après une prolongation suffisante de ce relais. Il faut en effet éviter la dose de charge qui est en fait inutile et dangereuse et les traitements assurant un INR trop élevé (> 3). Les patients ayant une TIH développent un véritable état d'hypercoagulabilité avec un déséquilibre particulièrement marqué du système de la protéine C. Il est donc conseillé de maintenir le contrôle de la génération accrue de thrombine pendant ce relais et d'arrêter le traitement parentéral anticoagulant qu'après un chevauchement suffisamment long associé à la correction de la numération plaquettaire. [21] D'autres molécules sont en cours d'étude et ne sont pas actuellement disponibles dans cette indication. Parmi les molécules de synthèse ayant une action AT indirecte (via l'AT), le pentasaccharide (Arixtra®) semble être un candidat intéressant car il est dépourvu de réactivité croisée in vitro avec l'héparine. [25]

L'argatroban (Novastan<sup>®</sup>) est une AT directe utilisée au Japon et en Amérique du Nord. [26] Le ximélagatran (Exanta<sup>®</sup>), AT directe active par voie orale, est aussi un traitement antithrombotique prometteur. [27]

## ■ Accidents hémorragiques

Le risque hémorragique accru est le corollaire inévitable de tout traitement antithrombotique. Plusieurs facteurs influencent ce risque : la posologie, la réponse biologique du patient (allongement du TCA), la voie et la dose d'administration, le terrain et l'association éventuelle à d'autres agents antithrombotiques. Ainsi, le risque lié à l'héparinothérapie curative est de l'ordre de 5 % et inférieur à 1 % en cas de traitement préventif. En chirurgie orthopédique, l'HNF augmente l'incidence des saignements mineurs et des pertes totales de sang postopératoires. [28] Le mode d'administration semble important car la survenue d'hémorragies majeures est deux fois plus faible lorsque l'HNF est administrée en intraveineuse continue que lorsqu'elle est utilisée en discontinu. L'influence du sexe et de l'âge est discutée. L'association à d'autres agents tels que les antiplaquettaires majore les risques hémorragiques mineurs. Rapidement, divers travaux ont prouvé que l'utilisation des HBPM expose à un risque hémorragique inférieur à celui de l'HNF. Un certain consensus s'est alors établi selon lequel la surveillance du traitement par les HBPM est réservée à certains groupes de patients particuliers : patients insuffisants rénaux, sujets âgés, sujets de poids écarté des normes, traitement prolongé, pédiatrie, hémorragies ou, au contraire, inefficacité thérapeutique.

La surveillance de l'activité anti-Xa doit être mesurée au pic d'activité, soit 3 à 4 heures après l'injection pour la plupart des HBPM (Lovenox<sup>®</sup>, Fragmine<sup>®</sup>, Fraxiparine<sup>®</sup>, Clivarine<sup>®</sup>), sauf pour Innohep<sup>®</sup> et Fraxodi<sup>®</sup>, préparations à une injection par jour, pour lesquelles le prélèvement doit être réalisé 4 à 6 heures après l'injection.

Grâce à leur facilité d'emploi, les HBPM ont supplanté dans un bon nombre d'indications l'HNF. La surveillance des traitements est limitée à l'évaluation de la numération des plaquettes. Toutefois, pour certains groupes de patients considérés comme à risque (sujets insuffisants rénaux, âgés, de poids écarté des normes, femme enceinte, contexte pédiatrique, survenue d'hémorragies ou constatation d'inefficacité thérapeutique, geste invasif, etc.), la mesure de l'activité anti-Xa est nécessaire et dans certains cas, l'utilisation de l'HNF de demi-vie plus courte reste le traitement de choix. Une recommandation récente de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a limité l'usage des HBPM aux patients dont la clairance de la créatinine, évaluée selon la formule de Cockcroft, est au-dessus de 30 ml/min. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance comprise entre 30 et 60 ml/min), la mesure répétée de l'activité anti-Xa permet de s'assurer de l'absence d'accumulation. Le risque hémorragique est aussi accru par la présence d'une anomalie de l'hémostase ou d'une lésion organique susceptible de saigner. (Tableau 6)

## ■ Priapisme

Les médicaments sont une cause non négligeable de priapisme puisqu'ils sont responsables dans près de 30 % des

### “ Point fort

#### Calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft chez l'homme.

Clairance de la créatinine =  $(140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids (kg)} / 0,814 \times \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})$   
(pour les femmes : multiplier le résultat par 0,85)

cas. [29] Il s'agit généralement de psychotropes ou d'antihyper-tenseurs. Un priapisme est aussi rapporté sous héparinothérapie et une cinquantaine de cas environ sont ainsi publiés dans la littérature. Il s'agit régulièrement d'HNF, et très récemment une HBPM a été incriminée. [30] Il n'est jamais fait mention de thrombose caverneuse et le mécanisme serait probablement lié à un effet proactivateur de l'héparine sur les plaquettes. Le terrain est généralement à risque vasculaire (tabagisme, athérosclérose) avec une viscosité sanguine accrue. La prescription d'alpha-bloquants et la cessation de l'héparinothérapie sont indispensables. La ponction-drainage chirurgicale des corps caverneux permet la détumescence rapide pour éviter les séquelles fonctionnelles ultérieures. En effet, le risque d'impotence secondaire à ce type d'accident est estimé à 40 %. [31] Cet accident doit aussi faire éliminer l'éventualité d'une TIH associée. [23]

## ■ Hyperkaliémie

Les effets de l'héparine sur l'aldostérone et le métabolisme des électrolytes sont bien moins connus en pratique clinique. Il a toutefois été rapporté un effet antialdostéronémique et natriurétique de l'héparine par inhibition de la 18-hydroxylase. [32] Ainsi, l'héparinothérapie peut entraîner une hyperkaliémie, une hyponatrémie et même une acidose métabolique. Cela a été rapporté avec des posologies aussi banales que 5 000 unités deux fois par jour. [33] À court terme, l'administration intraveineuse d'héparine peut induire une augmentation du potassium urinaire et/ou une diminution du sodium urinaire. À plus long terme, après 3 à 5 jours de traitement, on observe une excrétion accrue de sodium et une rétention potassique qui peut conduire à une balance sodique négative. Cela se corrige généralement en 2 à 3 jours après l'arrêt de l'héparinothérapie. L'inhibition de la production d'aldostérone par l'héparine intensifie la réduction de l'excrétion rénale de potassium et finit par provoquer une hyperkaliémie. L'héparine diminue le nombre et l'affinité des récepteurs de l'angiotensine II dans la zone glomérulaire des surrénales, réduisant ainsi le principal stimulus de la synthèse d'aldostérone. L'héparine pourrait aussi inhiber les étapes ultimes de la synthèse d'aldostérone (18-hydroxylation). L'héparinisation prolongée chez des rats a même provoqué une atrophie de cette zone glomérulaire. Par ailleurs, un surdosage peut aussi induire localement un accident hémorragique avec une insuffisance surrénalienne secondaire. Ce type d'accident est néanmoins décrit au cours des TIH diagnostiquées tardivement ou d'un syndrome malin des antiphospholipides avec un infarctus hémorragique des surrénales engageant le pronostic vital. L'hyperkaliémie induite par l'héparinothérapie est d'autant plus fréquente que le patient a préalablement des troubles du métabolisme hydroélectrolytique avec une incidence voisine de 10 à 20 % : atteinte rénale, traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. [33]

## ■ Autres complications

### Influence du métabolisme lipidique

L'héparine active la lipoprotéine lipase, enzyme modulant la lipémie postprandiale en stimulant la conversion des chylomicrons et des *low density lipoproteins* (LDL) en acides gras libres et en *high density lipoproteins* (HDL). [34] L'effet lipolytique des HBPM est significativement plus faible que celui de l'HNF. L'effet à plus long terme de l'héparinothérapie sur le métabolisme lipidique peut être positif ou négatif, pouvant d'une part protéger les patients de l'athérosclérose, [35] ou par l'augmentation des acides gras libres, accroître l'adhésivité plaquettaire et par là le risque vasculaire. [36]

### Ostéoporose

La prescription de fortes posologies (15 à 30 000 UI/j) au long cours (> 6 mois) d'HNF peut induire des lésions ostéoporotiques. [37] Le mécanisme physiopathogénique reste discuté :

**Tableau 6.**

Indications, posologie et valeurs d'activité anti-Xa attendues pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) disponibles en France.

| Nom commercial (DCI)       | Indication   | Dose  | Activité anti-Xa attendue (UI anti-Xa/ml)                        |
|----------------------------|--|---|--|
| Lovenox® (énoxaparine)     | Prévention risque modéré en chirurgie  | 2 000 UI/24 h<br>(20 mg/24 h)<br>(1 injection/24 h)                 | 0,18 ± 0,04  |
| Lovenox® (énoxaparine)     | Prévention risque élevé en chirurgie ou prévention en médecine   | 4 000 UI/24 h<br>(40 mg/24 h)<br>(1 injection/24 h)                 | 0,43 ± 0,11  |
| Lovenox® (énoxaparine)     | Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées<br>Angor instable<br>Infarctus du myocarde sans onde Q | 100 UI/kg/12 h<br>(1 mg/kg/12 h)<br>(2 injections/24 h)             | 1,20 ± 0,17 après la 2 <sup>e</sup> injection                    |
| Fragmine® (daltéparine)    | Prévention risque modéré en chirurgie  | 2 500 UI/24 h<br>(1 injection/24 h)                                 | 0,15 à 0,25  |
| Fragmine® (daltéparine)    | Prévention risque élevé en chirurgie   | 5 000 UI/24 heures<br>(1 injection/24 h)                            | 0,30 à 0,45  |
| Fragmine® (daltéparine)    | Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées  | 100 UI/kg/12 h<br>(2 injections/24 h)                               | 0,59 à 0,69 ± 0,25<br>valeurs moyennes de j2 à j10 de traitement |
| Fragmine® (daltéparine)    | Angor instable<br>Infarctus du myocarde sans onde Q  | 120 UI/kg/12 h<br>(dose maximale : 10 000 UI/injection)             | 0,6 à 1,2  |
| Fraxiparine® (nadroparine) | Prévention risque modéré en chirurgie  | 2 850 UI/24 h<br>(1 injection/24 h)                                 | 0,25 à 0,35  |
| Fraxiparine® (nadroparine) | Prévention risque élevé en chirurgie   | 38 UI/kg/24 h × 3 jours puis<br>57 UI/kg/24 h<br>(1 injection/24 h) | 0,25 à 0,35  |
| Fraxiparine® (nadroparine) | Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées  | 85 UI/kg/12 h<br>(2 injections/24 h)                                | 1,01 ± 0,18  |
| Fraxiparine® (nadroparine) | Angor instable<br>Infarctus du myocarde sans onde Q  | 86 UI/kg/12 h<br>(2 injections/24 h)                                | 1,01 ± 0,18  |
| Clivarine® (réviparine)    | Prévention risque modéré en chirurgie  | 1 432 UI/24 h<br>(1 injection/24 h)                                 | 0,10 à 0,20  |
| Clivarine® (réviparine)    | Prévention risque élevé en chirurgie   | 3 436 UI/24 h<br>(1 injection/24 h)                                 | 0,25 à 0,35  |
| Clivarine® (réviparine)    | Traitement curatif des thromboses veineuses constituées  | 71 UI/kg/24 h<br>(2 injections/24 h)                                | 0,50 à 1   |
| Innohep® (tinzaparine)     | Prévention risque modéré en chirurgie  | 2 500 UI/24 h<br>(1 injection/24 h)                                 | 0,10 à 0,15  |
| Innohep® (tinzaparine)     | Prévention risque modéré majoré en chirurgie   | 3 500 UI/24 h<br>(1 injection/24 h)                                 | 0,15 à 0,20  |
| Innohep® (tinzaparine)     | Prévention risque élevé en chirurgie   | 4 500 UI/24 h<br>(1 injection/24 h)                                 | 0,35 à 0,45  |
| Innohep® (tinzaparine)     | Traitement curatif des thromboses veineuses constituées<br>Traitement de l'embolie pulmonaire                            | 175 UI/kg/24 h<br>(1 injection/24 h)                                | 0,87 ± 0,15  |
| Fraxodi® (nadroparine)     | Traitement curatif des thromboses veineuses constituées  | 171 UI/kg/24 h<br>(1 injection/24 h)                                | 1,34 ± 0,15<br>(pour 166 UI/kg/24 h)                             |

augmentation de l'activité collagénolytique, diminution de la stabilité lysosomiale ou liaison au calcium avec trouble de la calcification. Il semble aussi que l'héparine sensibilise le squelette à la résorption osseuse par la parathormone sans accroître la libération hormonale. Il a été récemment démontré que l'héparine influence le remodelage osseux en modifiant le volume de l'os trabéculaire par réduction de la construction osseuse et augmentation de la résorption osseuse. La taille et le degré de sulfatation semblent déterminants puisque les HBPM ne sont pas incriminées dans ce type de complication. [38] Les complications à type de tassement vertébral ou de fracture sont en fait exceptionnellement rapportées avec une utilisation de plus en plus large des HBPM. [39]

### Atteinte thyroïdienne

Des troubles des tests thyroïdiens ont été rapportés en cas d'héparinothérapie avec une élévation des taux de thyroxine

(T<sub>4</sub>) libre et de tri-iodo-thyronine (T<sub>3</sub>) sans perturbation de la *thyroid stimulating hormone* (TSH). [40] En fait, le déplacement des hormones thyroïdiennes de leurs sites de liaison protéique plasmatique serait imputable aux modifications lipidiques induites par l'héparine (activation de la lipoprotéine lipase et des augmentations des acides gras libres). [41] Ce phénomène est en fait inconstant et ne serait pas observé chez les patients dont le rapport acides gras libres/albumine plasmatique reste supérieur à 5 : 1.

### Effet thrombopoïétique

Il a été rapporté que les glycosaminoglycanes stimulent la mégacaryopoïèse in vitro et in vivo. [42, 43] La neutralisation d'inhibiteurs tels que le F4P ou le *transforming growth factor* (TGF)β et la potentialisation de facteurs de croissance tels que la thrombopoïétine par l'héparine sont des mécanismes reconnus. Dans une étude prospective sur un nombre limité de

patients ayant un purpura thrombopénique auto-immun réfractaire à la corticothérapie ( $n = 20$ ), les auteurs ont montré que de faibles doses d'héparine (1 250 UI  $\times$  2/j en sous-cutané) provoquaient, chez 80 % des sujets, une augmentation significative du nombre de plaquettes sans modification du nombre ou de la taille des mégacaryocytes médullaires par rapport au groupe contrôle. [44] Une action synergique de l'héparine avec l'IL6 serait ainsi responsable de l'effet sur la maturation mégacaryocytaire. Le bénéfice observé disparaît 4 à 8 semaines après l'arrêt de l'héparinothérapie.

## Hyperéosinophilie

Une hyperéosinophilie transitoire associée ou non à une réaction cutanée de type rash allergique prurigineux est rapportée sous héparinothérapie par voie sous-cutanée. [45] Ainsi, quelques cas sont publiés dans la littérature avec des élévations notables et isolées de la lignée éosinophile qui peuvent atteindre 9 G/l. Il convient donc de suspendre le traitement et de s'assurer de la correction progressive de cette hyperleucocytose. Cet incident doit aussi faire éliminer l'éventualité peu probable d'une TIH associée. [23] Le mécanisme de ces hyperéosinophilies induites par l'héparine n'est pas élucidé : mobilisation des éosinophiles via l'IL5 ou allergie localisée liée aux injections itératives avec retard d'absorption de l'héparine calcique. En effet, il faut souligner que l'héparinate sodique ne semble pas engendrer ce type d'hyperéosinophilie majeure.

## Réactions cutanées

Il a été décrit des manifestations cutanées très diverses de type hypersensibilité immédiate (type I) avec une urticaire étendue ou même un œdème de Quincke suite à l'administration d'héparine, ou retardée (type IV) avec des rash maculopapuleux, des érythèmes généralisés ou des plaques infiltrées eczématiformes aux points d'injection. La tolérance aux divers types d'héparines est variable d'un sujet à l'autre et ce type de réponse peut être reproduit par des tests cutanés et la provocation d'une réaction eczématiforme. Ces tests cutanés (intradermoréaction, *prick-test*) doivent être réalisés par des équipes spécialisées. Ainsi, certains sujets toléreront la substitution simplement par une autre HBPM mais pas d'autres, devant faire alors prescrire un héparinoïde (danaparoïde sodique). Parfois, cette réaction cutanée sera aussi provoquée par la prise d'héparinoïde et il faudra alors envisager la prescription d'une autre famille d'antithrombotiques telle que les AT directes comme l'hirudine (lépirudine ou désirudine). Il convient d'éliminer un problème d'intolérance locale lié à un non-respect de la technique d'injection (piqûre perpendiculaire, sur toute la longueur de l'aiguille, maintien du pli cutané durant toute la durée de l'injection, volume injecté adéquat, absence de purge préalable et utilisation d'aiguilles de très fin calibre) avec un dépôt d'héparine dans les couches superficielles du derme. Enfin, il est important d'éliminer une éventuelle TIH devant toute réaction cutanée insolite avec une recherche de thrombopénie relative et la réalisation de tests spécifiques, car l'attitude thérapeutique sera différente. Il est donc fondamental de documenter ce type de réaction adverse avant de conclure à l'éviction définitive de ce type de traitement chez le patient. [46]

De rares cas de dépôts calciques dans le derme (calcinosis cutis) ont été rapportés après administration sous-cutanée d'HBPM, surtout chez les sujets insuffisants rénaux ou ayant une hyperphosphatémie. [47] Il est donc conseillé d'utiliser des héparines non calciques dans ce cas. D'authentiques nécroses cutanées au point de ponction sont aussi décrites dans le cadre de TIH. L'analyse histologique révèle l'existence de microthrombi des vaisseaux du derme superficiel.

## Alopécie

Des cas d'alopécie sont décrits sous héparinothérapie, que ce soit une HNF ou plus récemment une HBPM. [48, 49] Après 3 à 12 semaines de traitement, une chute importante, par paquets, des cheveux est notée avec des zones alopeciques éparses. Les

cheveux ne semblent pas pathologiques et les lésions sont totalement régressives à l'arrêt du traitement. Le mécanisme n'est pas encore connu. Contrairement aux autres alopecies induites par les chimiothérapies par exemple, avec une chute des cheveux dystrophiques suite à un arrêt brutal de la phase de croissance (efflux anagène), il pourrait en fait s'agir d'un passage prématuré des cheveux de la phase de croissance à la phase de repos (efflux télogène). [50]

## Conclusion

Quoique rares, les effets indésirables des traitements hépariniques doivent être connus afin de ne pas différer leur prise en charge effective et mettre en jeu le pronostic vital. L'exemple le plus flagrant est certes celui des TIH qui constituent une urgence thérapeutique. Mais les autres complications telles que le priapisme avec mise en jeu du pronostic fonctionnel ou l'hypoadostéronisme peuvent en effet être fatales si elles sont ignorées. Manifestations régressives à l'arrêt du traitement héparinique, leur pronostic sera d'autant meilleur que leur prise en charge aura été précoce, adaptée et avisée. Il est aussi fondamental de déclarer ces effets au centre régional de la pharmacovigilance afin de mieux connaître leur incidence, les circonstances de leur existence et leurs conséquences en fonction de l'arrêt et de la substitution de l'héparinothérapie.



## Références

- [1] Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; **119**(suppl1):64S-94S.
- [2] Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J. Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology* 1999; **91**:1122-51.
- [3] Yun JH, Lee LM, Wahr JA, Fu B, Meyerhoff ME, Yang VC. Clinical application of disposable heparin sensors. Blood heparin measurements during open heart surgery. *ASAIO J* 1995; **41**:M661-M664.
- [4] Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ, Leonardi HK, Berger RL. Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg* 1994; **57**:1211-6.
- [5] Kanbak M. The treatment of heparin resistance with antithrombin III in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1999; **46**:581-5.
- [6] Lemmer Jr. JH, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**:213-7.
- [7] Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, Soro G, Menicanti L, Frigiola A. Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 1999; **14**:437-42.
- [8] Anderson JA, Saenko EL. Heparin resistance. *Br J Anaesth* 2002; **88**:467-9.
- [9] Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, Ditta A, Boncilli A, Cotza M, et al. Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications. *Perfusion* 2002; **17**:199-204.
- [10] Levy JH, Montes F, Szlam F, Hillyer CD. The in vitro effects of antithrombin III on the activated coagulation time in patients on heparin therapy. *Anesth Analg* 2000; **90**:1076-9.
- [11] Nicholson SC, Keeling DM, Sinclair ME, Evans RD. Heparin pretreatment does not alter heparin requirements during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; **87**:844-7.
- [12] Raschke RA, Guidry JR, Foley MR. Apparent heparin resistance from elevated factor VIII during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; **96**(5Pt2):804-6.
- [13] Ellis RJ, Cunningham MT, Cook JD. Laboratory heparin resistance in burn injury complicated by venous thrombosis. *Burns* 1999; **25**:749-52.
- [14] Becker RC, Corrao JM, Bovill EG, Gore JM, Baker SP, Miller ML, et al. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J* 1990; **119**:1254-61.
- [15] Choudhury M, Kiran U, Saxena N, Saxena R. Heparin resistance and Marfan syndrome: is there any correlation? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; **16**:75-9.
- [16] Levy JH, Despotis GJ, Szlam F, Olson P, Meeker D, Weisinger A. Recombinant human transgenic antithrombin in cardiac surgery: a dose-finding study. *Anesthesiology* 2002; **96**:1095-102.

- [17] Ranucci M. Antithrombin III. Key factor in extracorporeal circulation. *Minerva Anesthesiol* 2002;**68**:454-7.
- [18] Rosborough TK, Shepherd ME. Heparin resistance as detected with an antifactor Xa assay is not more common in venous thromboembolism than in other thromboembolic conditions. *Pharmacotherapy* 2003;**23**:142-6.
- [19] Elalamy I, Lecrubier C, Horellou MH, Conard J, Samama MM. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory diagnosis and management. *Ann Med* 2000;**32**(suppl1):60-7.
- [20] Gruel Y. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 2004;**25**:35-45.
- [21] Thrombopénie induite par l'héparine. Conférence d'Experts. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;**22**:150-9.
- [22] Fohlen-Walter A, De Maistre E, Mulot A, Marchand-Arvier M, Lecompte T. Does negative heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay effectively exclude heparin-induced thrombocytopenia? *J Thromb Haemost* 2003;**1**:1844-5.
- [23] Elalamy I, Page Y, Viallon A, Tardy B, Conard J, Helft G. Diagnosis and development of heparin-induced thrombocytopenia. Biological and clinical aspects. *Rev Mal Respir* 1999;**16**(5Pt2):961-74.
- [24] Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;**96**:846-51.
- [25] Elalamy I, Lecrubier C, Potevin F, Abdelouahed M, Bara L, Marie JP, et al. Absence of in vitro cross-reaction of pentasaccharide with the plasma heparin-dependent factor of twenty-five patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1995;**74**:1384-5.
- [26] Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG. Argatroban-915 Investigators. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;**163**:1849-56.
- [27] Evans HC, Perry CM, Faulds D. Ximelagatran/Melagatran: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *Drugs* 2004;**64**:649-78.
- [28] Le traitement des hémorragies. Recommandations du GEHT. *STV* Octobre 1995 (n°spécial).
- [29] Banos JE, Bosch F, Farre M. Drug induced priapism: aetiology, incidence and treatment. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;**4**:46-58.
- [30] Carmoi T, Skopinski S, Constans J, Vahedy A, Conri C. Priapisme et héparine de bas poids moléculaire : à propos d'un cas. *Rev Med Interne* 2001;**22**:1002-3.
- [31] Routledge PA, Shetty HG, White JP. Case studies in therapeutics: warfarine resistance and inefficacy in a man with recurrent thromboembolism and anticoagulant-associated priapism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;**46**:343-6.
- [32] Kageyama Y, Suzuki H, Saruta T. Effects of routine heparin therapy on plasma aldosterone concentration. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;**124**:267-70.
- [33] Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995;**98**:575-86.
- [34] Persson E. Lipoprotein lipase, hepatic lipase and plasma lipolytic activity. Effects of heparin and a low molecular weight heparin fragment (Fragmin). *Acta Med Scand* 1988;**724**(suppl):1-56.
- [35] Deepa PR, Varalakshmi P. Protective effects of certoparin sodium, a low molecular weight heparin derivative, in experimental atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2004;**339**:105-15.
- [36] Schrader J, Andersson LO, Armstrong VW, Kundt M, Stibbe W, Scheler F. Lipolytic effects of heparin and low molecular weight heparin and their importance in hemodialysis. *Semin Thromb Hemost* 1990;**16**(suppl):41-5.
- [37] Muir JM, Andrew M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Deschamps P, et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996;**88**:1314-20.
- [38] Hausser HJ, Brenner RE. Low doses and high doses of heparin have different effects on osteoblast-like Saos-2 cells in vitro. *J Cell Biochem* 2004;**91**:1062-73.
- [39] Ageno W, Crotti S, Turpie AG. The safety of antithrombotic therapy during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2004;**3**:113-8.
- [40] Brodersen HP, Korsten FW, Esser PW, Korlings K, Holtkamp W, Larbig D. Release of thyroid hormones from protein-binding sites by low-molecular-weight heparin in hemodialysis patients. *Nephron* 1997;**75**:366-7.
- [41] Laji K, Rhihda B, John R, Lazarus J, Davies JS. Abnormal serum free thyroid hormone levels due to heparin administration. *Q J Med* 2001;**94**:471-3.
- [42] Han ZC, Wang ZY, Bellucci S, Caen J. Glycosaminoglycans stimulate megakaryocytopoiesis in vitro and in vivo. *Exp Hematol* 1993;**21**:1016.
- [43] Shen ZX, Basara N, Xi XD, Caen J, Maffrand JP, Pascal M, et al. Fraxiparin, a low molecular weight heparin stimulates megakaryocytopoiesis and platelet production in vitro and in vivo in mice. *Br J Haematol* 1994;**88**:608-12.
- [44] Shen ZX, Li JM, Wang ZY, Han ZC, Caen J, Bellucci S. Thrombocytopoietic effect of heparin given in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1995;**246**:220-1.
- [45] Mouton-Schleifer D, Chassaing S, Caron F, Borg JY, Boucart F, Soyer R. Hyperéosinophilie après héparinate de calcium. *Presse Med* 1996;**25**:1848-9.
- [46] Koch P, Munsinger T, Rupp-John C, Uhl K. Delayed-type hypersensitivity skin reactions caused by subcutaneous unfractionated and low-molecular-weight heparins: tolerance of new recombinant hirudin. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**:612-9.
- [47] Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Weihrauch J, Krieg T, Hunzelmann N. Calcinosis of the cutis and subcutis: an unusual nonimmunologic adverse reaction to subcutaneous injections of low-molecular-weight calcium containing heparins. *J Am Acad Dermatol* 2004;**50**:210-4.
- [48] Barnes C, Deidun D, Hynes K, Monagle P. Alopecia and dalteparin: a previously unreported association. *Blood* 2000;**96**:1618-9.
- [49] Apsner R, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Dalteparin-induced alopecia in hemodialysis patients: reversal by regional citrate anticoagulation. *Blood* 2001;**97**:2914-5.
- [50] Tosi A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1994;**10**:310-7.

I. Elalamy (ismail.elalamy@htd.ap-hop-paris.fr).

Service d'hématologie biologique, Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris cedex 04, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Elalamy I. Accidents iatrogènes liés à l'héparinothérapie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-190-B-20, 2007.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations