

## La thrombocytopénie induite par l'héparine

### Introduction

L'héparine est l'un des anticoagulants les plus fréquemment prescrits dans le monde. Une minorité de patients traités avec cet agent développeront une thrombocytopénie. Les conséquences peuvent être sérieuses puisque plusieurs de ces patients subiront des complications thromboemboliques pouvant avoir une évolution fatale<sup>(1,2)</sup>. Un diagnostic posé rapidement et un traitement adéquat contribuent à réduire la morbidité et la mortalité de la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH).

### Pathophysiologie

On distingue deux types de TIH. La thrombocytopénie de type I est bénigne, habituellement asymptomatique et survient dans les premiers jours suivant le début de l'héparine. Les plaquettes diminuent rarement en deçà de  $100 \times 10^9/L$  et elles reviennent à la normale malgré la poursuite du traitement. Cette thrombocytopénie est une réaction non-immune causée par un effet direct de l'héparine sur l'activation plaquettaire<sup>(3)</sup>.

La TIH de type II est beaucoup plus sévère (plaquettes  $< 100 \times 10^9/L$  ou chute de plus de 50 % du décompte plaquettaire par rapport au niveau précédant l'héparinothérapie) et survient typiquement entre 3 et 10 jours suivant le début de l'héparinothérapie<sup>(1,3)</sup>. Cependant, lors d'une seconde exposition, les plaquettes peuvent diminuer plus rapidement<sup>(1)</sup>. La TIH, dont l'incidence est d'environ 3 %, implique un mécanisme immunologique par lequel les anticorps IgG se lient au complexe héparine-PF<sub>4</sub> (facteur plaquettaire 4) qui, à son tour, se lie au récepteur Fc plaquettaire. Ce mécanisme provoque une activation et une agrégation plaquettaires et une libération de PF<sub>4</sub> qui potentialisent l'activité plaquettaire<sup>(1,3)</sup>. Des complications thromboemboliques veineuses ou artérielles surviendraient chez 30 à 75 % des patients suite à la TIH et peuvent mener à l'amputation d'un membre, à un infarctus du myocarde ou à un accident cérébro-vasculaire<sup>(1,3,4)</sup>. Des complications hémorragiques peuvent également survenir chez 5 % des patients<sup>(2)</sup>.

### Diagnostic

Comme il n'existe pas de test facilement accessible pour poser le diagnostic, le traitement est souvent débuté suite à l'évaluation de

la présentation clinique. Une manifestation thromboembolique peut être le seul indice clinique de la TIH. L'apparition de la thrombocytopénie durant l'administration de l'héparine et l'exclusion des autres causes susceptibles de causer une thrombocytopénie sont des éléments à considérer. Le diagnostic est confirmé par la résolution de la thrombocytopénie suite à l'arrêt de l'héparine et par l'une des trois méthodes diagnostiques sérologiques suivantes: l'agrégation plaquettaire induite par l'héparine, la mesure de l'IgG antihéparine-PF<sub>4</sub> (ELISA) ou le test de libération de la <sup>14</sup>C-sérotonine plaquettaire<sup>(3)</sup>. Le premier test est peu utilisé en raison de sa sensibilité variable (30 à 80 %). Le deuxième test est le plus utilisé étant donné sa haute sensibilité et spécificité. Quant au troisième test, bien qu'il soit considéré comme le « *gold standard* », peu de laboratoires en Amérique du Nord performant cette analyse<sup>(5)</sup>.

### Traitement

Lorsque la TIH est soupçonnée, la première étape du traitement est l'arrêt immédiat de l'héparine. Les plaquettes remontent généralement au-delà de  $150 \times 10^9/L$  en quatre jours<sup>(1)</sup>.

La seconde étape consiste à évaluer la nécessité de continuer un traitement anticoagulant. Lorsque l'héparine est utilisée en prophylaxie, il n'y a pas de recommandations strictes de remplacer par un autre anticoagulant. Cependant, comme la majorité des complications thromboemboliques surviennent dans les 10 jours suivant l'arrêt de l'héparine, il est souvent justifié de considérer la poursuite du traitement surtout si on soupçonne une manifestation thrombotique ou si le patient est à risque élevé d'en présenter une<sup>(1,3,4)</sup>. Enfin, lorsque l'indication de l'anticoagulothérapie initiale persiste, un traitement de remplacement est nécessaire<sup>(4)</sup>.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus établi dans la littérature quant au traitement de la TIH<sup>(3,6)</sup>. De nombreux traitements ont été proposés en relais à l'héparinothérapie tels que la plasmaphérèse, les immunoglobulines et les analogues de la prostacycline. Cependant, seuls l'ancrod et le danaparoïde ont été utilisés chez un nombre significatif de patients avec une TIH<sup>(2,4,6)</sup>. Bien que l'ancrod a longtemps été le premier choix de traitement, ce dernier est maintenant remplacé par le danaparoïde puisqu'il a été démontré plus efficace et plus sécuritaire malgré l'absence d'études comparatives directes<sup>(3,4)</sup>.

### Le danaparoïde

Le danaparoïde (Orgaran<sup>MD</sup>) est un mélange de sulfate d'héparan, de dermatan et de chondroïtine de faible poids moléculaire

provenant de la muqueuse intestinale de porc. Il ne contient pas d'héparine ni de fragments d'héparine. En augmentant l'activité de l'antithrombine III et du cofacteur II héparinique, le danaparoiide inactive les facteurs de coagulation IIa (thrombine) et Xa. Son ratio anti Xa / anti IIa est supérieur à 20. En plus d'inhiber la fibrine et la formation de thrombus, il inhibe l'agrégation plaquettaire induite par les anticorps de la TIH<sup>(4,6-8)</sup>.

Commercialisé au Canada depuis 3 ans, le danaparoiide n'a pas encore reçu l'indication officielle pour le traitement de la TIH. Cependant, de nombreux auteurs ont rapporté l'efficacité du danaparoiide dans le traitement des thromboses artérielles et/ou veineuses rencontrées au cours des TIH ainsi que dans le traitement préventif de thrombose lors de chirurgie cardio-vasculaire ou de séances d'hémodialyse pratiquées dans un contexte de TIH<sup>(9-11)</sup>. Les auteurs du programme d'usage compassionnel ont analysé l'efficacité et l'innocuité du danaparoiide chez plus de 600 patients ayant une TIH<sup>(9)</sup>. Les patients ont reçu le médicament pour une durée moyenne de 5 à 7 jours. Plus de 93 % des traitements ont été considérés comme un succès c'est-à-dire une normalisation du décompte plaquettaire sans nouveau thrombus ou progression de ce dernier. Moins de 10 % des patients ont présenté une complication (nouvel événement ou extension d'un événement thromboembolique) ou un échec au traitement. Pendant cette étude d'observation, 114 décès ont été rapportés dont 14 sont reliés au traitement avec le danaparoiide (thromboembolie, causes non thrombotiques et saignements majeurs).

Les complications hémorragiques, la douleur au site d'injection et les éruptions cutanées sont les effets secondaires les plus fréquents du danaparoiide<sup>(6,7)</sup>. Lors du programme d'usage compassionnel, les saignements importants sont survenus chez 3,1 % des patients alors que 0,9 % des patients ont présenté un rash cutané<sup>(7)</sup>. Les saignements mineurs n'étaient pas rapportés dans le programme. De plus, le taux de réaction croisée entre le danaparoiide et l'héparine standard est de moins de 10 %<sup>(2,3,6,8)</sup>. Lors de l'utilisation du danaparoiide, un décompte plaquettaire quotidien est recommandé pour s'assurer que la TIH est bien résolue<sup>(6,7)</sup>. Son activité est monitorée en mesurant le niveau d'antifacteur Xa plasmatique. Ce suivi est fortement suggéré chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou un poids inférieur à 55 kg ou supérieur à 100 kg. Lors du traitement, on doit maintenir des niveaux plasmatiques anti-Xa entre 0,5 et 0,8 unité/mL<sup>(6,7)</sup>.

L'établissement de la posologie pour les patients ayant une TIH se fait individuellement, selon les indications et l'état du patient. Le tableau I résume les posologies les plus fréquemment employées. Le temps de demi-vie relativement long du danaparoiide (environ 25 heures) peut être un inconvénient lors de complications hémorragiques car il n'existe pas d'antidote connu pour ce médicament<sup>(6)</sup>.

Bref, compte tenu de son effet anticoagulant prévisible et immédiat, de son faible potentiel hémorragique et d'un risque de

réaction croisée de moins de 10 % avec l'héparine standard, le danaparoiide constitue le traitement de choix de la TIH à l'heure actuelle<sup>(7)</sup>.

**Tableau I : Protocole thérapeutique de la TIH<sup>(5,6,12)</sup>**

Posologie prophylactique		
<b>Danaparoiide (Orgaran<sup>MD</sup>)</b>		
750 UI SC aux 12 heures		
(si poids > 90 kg, 1250 UI SC aux 8 à 12 heures ou 750 UI SC aux 8 heures)		
Posologie thérapeutique		
<b>Ancrod (Viprinex<sup>MD</sup>)</b>		
Bolus : 1 UI/kg en perfusion sur 6 heures		
Perfusion : basée selon le dosage du fibrinogène Clauss prélevé 12 heures après le début de la perfusion IV du bolus, puis die (idéalement le matin):		
. < 0,5 g/L	0 UI/kg (reporter dosage du fibrinogène dans 6 heures)	
. 0,5 à 1,0 g/L	1 UI/kg perfusion sur 24 heures	
. 1,0 à 1,5 g/L	1 UI/kg perfusion sur 18 heures	
. 1,5 à 2,0 g/L	1 UI/kg perfusion sur 12 heures	
. 2,0 g/L	1 UI/kg perfusion sur 8 heures	
<b>Danaparoiide (Orgaran<sup>MD</sup>)</b>		
<i>Intraveineuse :</i>		
Bolus* :	2250 - 2500 UI IV suivi de	
Perfusion :	400 UI/heure x 4 heures puis 300 UI/heure x 4 heures puis 150 - 200 UI/heure (avec ajustement de la dose selon le monitoring anti-Xa si disponible ou recommandé)	
<i>Sous-cutanée :</i>		
Thrombose :		
. < 5 jours :	750 UI aux 8 à 12 heures (après quelques jours de traitement IV)	
. ≥ 5 jours ≤ 90 kg :	750 UI aux 8 à 12 heures (après un bolus IV de 1250 UI)	
. > 90 kg :	750 UI aux 8 heures ou 1250 UI aux 8 à 12 heures	
<b>Hirudine recombinante (Refludan<sup>MD</sup>)</b>		
Bolus : 0,4mg/kg IV suivi de		
Perfusion : 0,15 mg/kg/heure en ajustant la perfusion selon le TCA visant un niveau thérapeutique 1,5 - 3,0 fois le plasma contrôle normal		
<b>* Bolus ajusté selon le poids</b>		
. < 60 kg	= 1500 UI	75 à 90 kg = 3000 UI
. 60 à 75 kg	= 2250 - 2500 UI	> 90 kg = 3750 UI

## Alternatives

La warfarine (Coumadin<sup>MD</sup>) n'est pas un bon choix lorsqu'un effet anticoagulant est nécessaire rapidement puisqu'elle prend de 3 à 5 jours avant d'être efficace<sup>(4)</sup>. De plus, elle pourrait aggraver une manifestation thrombotique en diminuant la protéine C et la protéine S, des anticoagulants naturels dépendant de la vitamine K. Une gangrène de la région atteinte pourrait en résulter<sup>(1,4)</sup>. On doit attendre que les plaquettes soient supérieures à 100 x10<sup>9</sup>/L ou idéalement que la TIH soit complètement résolue avant de la débiter<sup>(4)</sup>.

Les héparines de bas poids moléculaire étant des fragments purifiés de l'héparine standard, elles possèdent un risque très

élevé de réaction croisée avec l'héparine variant entre 78 % et 100 %. Pour cette raison, leur utilisation n'est pas recommandée chez les patients ayant développé une TIH ou présentant un antécédent de TIH<sup>(2,4)</sup>.

## Ancrod

L'ancrod (Viprinex<sup>MD</sup>, anciennement Arvin<sup>MD</sup>) est un dérivé du venin de vipère de Malaisie produisant une anticoagulation par défibrinogénéation. Malgré l'absence de réaction croisée avec l'héparine, on le réserve comme alternative au danaparoiide pour plusieurs raisons. L'ancrod n'inhibe pas et peut même augmenter la formation de thrombine et de microthrombi chez les patients présentant une TIH. Une administration lente est nécessaire pour éviter la formation d'un microthrombus intravasculaire et son coût est élevé par rapport au danaparoiide (1050 \$ versus 600 \$ pour 5 jours de traitement). De plus, des anticorps peuvent se développer et une résistance peut survenir lors d'une utilisation prolongée. Enfin, contrairement au danaparoiide, la diminution du fibrinogène par l'ancrod est difficilement prévisible d'un patient à l'autre<sup>(4)</sup>. Par contre, il n'existe pas de réaction croisée avec les anticorps produits par l'héparine<sup>(3)</sup>.

## Inhibiteurs de la thrombine

L'hirudine est un inhibiteur spécifique de la thrombine, dérivé de la salive de sangsue européenne, « *Hirudo medicinalis* ». Son utilisation permet une anticoagulation rapide, contrôlable biologiquement par la mesure du temps de céphaline activée (TCA) et sans interaction connue avec les plaquettes. Il n'y a donc aucun risque de réaction croisée avec l'héparine standard<sup>(3)</sup>. De plus, compte tenu de sa courte demi-vie, la voie intraveineuse permet un retour rapide à un état de coagulation normal en cas de complications hémorragiques<sup>(5)</sup>.

La lépirudine (Refludan<sup>MD</sup>), une hirudine recombinante (r-hirudine) est approuvée pour le traitement de la TIH compliquée par une thrombose<sup>(12)</sup>. Elle est disponible au Canada depuis janvier 2000 par l'entremise de la compagnie Aventis Pharma, (100 \$ / vial de 50 mg). Une étude prospective et multicentrique réalisée chez 82 patients ayant développé une TIH compare la r-hirudine à un groupe contrôle historique<sup>(13)</sup>. La r-hirudine est monitorée par le TCA et un niveau thérapeutique 1,5 à 3 fois le plasma de contrôle normal est visé. Le nombre de plaquettes augmente rapidement chez 88,7 % des patients traités à la r-hirudine. L'incidence des issues cliniques combinées (mort, amputation et nouvelle complication thromboembolique) est significativement réduite dans le groupe r-hirudine par rapport au groupe historique. L'incidence de saignement est comparable entre les deux groupes. Cependant, il faut demeurer prudent lors de l'utilisation de la r-hirudine chez les insuffisants rénaux car plus de 90 % du médicament est éliminé par les reins, les risques d'accumulation et de saignement deviennent donc plus

importants. De plus, environ 50 % des patients qui reçoivent la r-hirudine pour une TIH développent des anticorps IgG antihirudine. Une surveillance régulière du TCA est recommandée car quelques patients ont eu une augmentation inattendue de l'effet anticoagulant<sup>(12)</sup>.

Plus récemment découvert, l'argatroban (Novastan<sup>MD</sup>) est un inhibiteur synthétique de la thrombine. Il est présentement à l'étude pour le traitement de la TIH en Amérique du Nord. Contrairement à l'hirudine, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en insuffisance rénale<sup>(3,12)</sup>.

## Conclusion

La TIH représente une complication relativement fréquente et potentiellement grave de ce traitement. Après l'arrêt de l'héparine, un traitement anticoagulant substitutif est souvent nécessaire. Le danaparoiide est un mélange de glycosaminoglycanes dont l'efficacité antithrombotique a été démontrée. Les produits dérivés de l'hirudine pourraient également constituer une alternative supplémentaire pour le traitement de la TIH.

**Préparé par :** Sonia Boulanger, B.Pharm. M.Sc.\*

**Révisé par :** Isabelle Côté, B.Pharm. M.Sc. CHUQ, pavillon CHUL, Marc Lalancette, hémato-oncologue, CHUQ, pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec

*\*Mme Boulanger était résidente au CHUQ - Pavillon CHUL au moment de la rédaction.*

## Références :

1. Warkentin, TE. Clinical Presentation of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998;35 (Suppl 5):9-16.
2. Borkowski DA, Force RW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:2528-36.
3. Chong BH, Greinacher A, Warkentin TE. Heparin-induced Thrombocytopenia: Towards Consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1-7.
4. Warkentin TE. Limitations of Conventional Treatment Options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998;35 (Suppl 5):17-25.
5. Kassis J. Thrombocytopenie: portez une attention particulière à l'héparine. *Le clinicien* 1998;13:123-9.
6. Markham A, Wilde MI. Danaparoid. *Drugs* 1997;54:903-24.
7. Chong BH, Ortel TL. New Treatment Options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998;35 (Suppl 5):26-34.
8. Organon Canada Ltée. Organon<sup>(MD)</sup>: monographie du produit. Scarborough, On;1998.
9. Magnani HN. Organon use in the syndrome of heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1997;8:74-81.
10. Califf RM, Gockerman JP, Greenberg CS, Metzler DM, McCann RL, O'Connor CM, et al. Parenteral Anticoagulation with the Heparinoid Lomoparan (Org 10172) in Patients with Heparin Induced Thrombocytopenia and Thrombosis. *Thromb Haemost* 1992;67:292-6.
11. Bayon M, Beraud AM, Guyotat D, Rebaud MA, Reynaud J, Tardy B, et al. Thrombopénie induite par l'héparine: traitement par l'org 10172. *Presse Med* 1996;25:751-5.
12. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger CB, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy and Safety. *Chest* 1998;114 (Suppl):495S-500S.
13. Greinacher A, Volpel H, Potzsch B, Janssens U, Eichler P, Hach-Wunderle V, et al. Recombinant Hirudin (Lepirudin) Provides Safe and Effective Anticoagulation in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation* 1999;99:73-80.

## Nouvelles du CHUQ

### Nouvelles du Programme Clinique d'Anticoagulothérapie (PCAT)

Le concept de « clinique d'anticoagulothérapie » est un modèle de soins et services cliniques qui est actuellement largement répandue un peu partout au Canada et aux États-Unis. Le modèle de soins ambulatoires, notamment ceux prodigués à des patients nécessitant une anticoagulothérapie, a démontré des bénéfices cliniques et économiques certains. En effet, un des principaux motifs d'échec du traitement anticoagulant chez ces patients réside dans l'abandon de celui-ci. Les soins et services ambulatoires dispensés sous la forme d'un programme clinique d'anticoagulothérapie peuvent permettre, par le biais d'un suivi serré et constant des patients, de diminuer le taux de réhospitalisation en raison d'échec du traitement ou d'effets indésirables (saignements mineurs ou majeurs). Ce modèle de soins permet aussi aux patients d'être traités dans leur milieu de vie avec l'assurance d'une démarche systématique et interdisciplinaire de prise en charge des soins, d'un encadrement efficace et sécuritaire ainsi que de la continuité des soins en collaboration avec les CLSC concernés.

Au Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), les activités du PCAT ont débuté en janvier 1999 et, après une année de fonctionnement, elles semblent actuellement solidement implantées. En effet, ce programme qui offre aux patients du CHUQ des services cliniques intégrés de suivi d'anticoagulothérapie a permis de rejoindre dans la dernière année près de 500 patients. Notre clientèle regroupe majoritairement des patients nécessitant une anticoagulothérapie à court ou moyen terme pour le traitement de problèmes thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) et à long terme dans un but prophylactique (fibrillation auriculaire). En accord avec les soins au patient, les volets enseignement et recherche font aussi partie intégrante de la mission de ce nouveau programme. Le Comité aviseur du PCAT travaille actuellement sur différents projets et ceux-ci devraient voir le jour dans les prochains mois.

Pour toute information sur le programme, les modalités de référence et les conditions de suivi, il suffit de contacter directement le PCAT au (418) 654-2218. Finalement, nous voudrions profiter de l'occasion pour remercier tous ceux et celles (médecins, infirmières, pharmaciens) qui ont contribué à la mise sur pied, à l'amélioration et à la continuité des activités du PCAT.

Luc Poirier, B.Pharm. M.Sc.  
Coordonnateur PCAT