



Thrombopénies aux héparines

Résumé

- Les patients traités par une héparine sont exposés aux thrombopénies. Les plus fréquentes, dites de type I, ne justifient pas l'arrêt du traitement.
- Les thrombopénies de type II, de mécanisme immuno-allergique, exposent à des thromboses veineuses ou artérielles. Elles sont à l'origine d'amputations et de morts.
- Ces thrombopénies surviennent surtout du 5^e au 10^e jour de traitement, parfois plus tôt en cas d'antécédent d'exposition à une héparine.
- Les recommandations concernant la surveillance de la numération des plaquettes sous héparine ne sont pas fondées sur des éléments de fort niveau de preuves. Les principaux facteurs de risque de thrombopénie de type II sont à prendre en compte : héparine non fractionnée, exposition antérieure à une héparine, contexte chirurgical, sexe féminin.
- En cas de risque jugé élevé de thrombopénie à l'héparine, une surveillance des plaquettes est habituellement recommandée au moins 2 fois par semaine pendant au moins 2 semaines.
- Le traitement des thrombopénies à l'héparine d'origine immuno-allergique repose sur l'arrêt de l'héparine et son remplacement par le *danaparoi* ou l'*argatroban*.
- En pratique, débuter un traitement par une héparine, non fractionnée ou de bas poids moléculaire, n'est pas une décision anodine. Outre les risques hémorragiques, le risque de thrombopénie de type II à court terme ou lors d'un traitement ultérieur est à prendre en compte dans l'évaluation de la balance bénéfices-risques.

Rev Prescrire 2013 ; 33 (352) : 112-113.

L'héparine non fractionnée expose aux thrombopénies. Il en est de même, dans une moindre mesure, avec les héparines de bas poids moléculaire : *certoparine*, *daltéparine*, *énoxaparine*, *nadroparine*, *réviparine*, *tinzaparine* et le *fondaparinux*, un héparinoïde, exposent à un risque de thrombopénie (1). Certaines de ces thrombopénies ont des conséquences graves, voire mortelles.

Moins de 150 000 plaquettes par mm³ ou baisse de 30 %

On distingue deux types de thrombopénies aux héparines. Les thrombopénies de type I sont les plus fréquentes. Elles sont en général modérées, précoces (avant le 5^e jour) et ne justifient pas l'arrêt du traitement (1).

Les thrombopénies de type II sont plus graves. Elles surviennent chez 0,2 % à 5 % des patients traités par une héparine pendant plus de 4 jours (2). Elles sont de mécanisme immuno-allergique. Le diagnostic est à évoquer quand le patient a moins de 150 000 plaquettes par mm³ ou quand le nombre de plaquettes diminue de plus de 30 % (3).

Thromboses veineuses et artérielles

Les manifestations cliniques des thrombopénies de type II sont surtout des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, chez 17 % à 55 % des patients (1,2). Elles sont parfois compliquées de nécrose ischémique de l'extrémité d'un membre, ou de nécrose cutanée au site d'injection. Les thromboses artérielles sont à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux, d'infarctus du myocarde, d'ischémies aiguës d'un membre pouvant conduire à une amputation. D'autres complications sont plus rares : nécroses surrénales hémorragiques ; coagulations intravasculaires disséminées.

Il s'y associe parfois des réactions générales dans les 30 minutes suivant l'injection, telles que fièvre, frissons, tachycardie, hypertension, voire arrêt cardio-respiratoire (1,2).

Surtout entre le 5^e jour et le 14^e jour de traitement

Les thrombopénies de type II surviennent généralement entre le 5^e jour et le 10^e jour de traitement (1,2,3). Elles surviennent parfois plus tôt en cas d'antécédent de thrombopénie sous héparine ou d'antécédent d'exposition à une héparine. La survenue après le 14^e jour de traitement est plus rare, rapportée jusqu'à 21 jours après l'arrêt du traitement (1,2,3).

Surveiller le nombre de plaquettes

Les recommandations concernant la surveillance du nombre de plaquettes sous héparine ne sont pas fondées sur des éléments de fort niveau de preuves. Elles tiennent compte du risque de survenue d'une thrombopénie de type II, qui est plus élevé en cas d'utilisation d'une héparine non fractionnée, d'exposition antérieure à une héparine, en cas de contexte chirurgical et chez les femmes (1,2).

L'Agence française des produits de santé (ANSM, ex-Afssaps) a recommandé d'effectuer une numération plaquettaire chez tous les patients avant le début du traitement, ou au plus tard 24 heures après, pour servir d'élément de comparaison (3).

Une surveillance systématique de la numération plaquettaire est préconisée seulement chez certains patients : les patients sous héparine non fractionnée ; les patients traités par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en cas de contexte chirurgical ou traumatique (immobilisation plâtrée par exemple) dans les 3 mois précédents ; les patients exposés à une héparine dans les 6 derniers mois ou qui ont une comorbidité importante. Chez ces patients, une numération plaquettaire est préconisée deux fois par semaine durant 1 mois, puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement. Chez les autres patients, l'ANSM n'a pas recommandé de surveillance systématique.

Un guide de pratique étatsunien a fait des recommandations un peu différentes : une numération plaquettaire avant la mise en route du traitement et 24 heures après chez les patients exposés à une héparine

dans les mois précédents ; une numération plaquettaire tous les 2 jours à 3 jours, entre le 4^e et le 14^e jour chez les patients traités par HBPM et ayant un risque élevé de thrombopénie, et chez tous les patients traités par *héparine* non fractionnée (1).

En pratique, la prudence peut aussi être de surveiller systématiquement la numération plaquettaire sous une héparine.

Traitement : danaparoïde ou argatroban

Le traitement des thrombopénies de type II repose sur l'arrêt immédiat de l'*héparine* et son remplacement par un autre anticoagulant, le *danaparoïde*, un héparinoïde qui expose à un plus faible risque de thrombopénie (4). Chez 10 % à 20 % des patients, il existe une allergie croisée entre *danaparoïde* et *héparine*. Le *danaparoïde* s'élimine par voie rénale.

L'*argatroban* est un recours lorsque le *danaparoïde* est contre-indiqué ou en cas d'insuffisance rénale (a)(1).

Les auteurs du guide de pratique état-unien ont recommandé de ne prendre le relais par antivitamine K qu'après normalisation de la numération des plaquettes (1).

En pratique : un effet indésirable à prendre en compte

Les thrombopénies de type II sont un effet indésirable grave à prendre en compte dans la décision de débiter ou pas un traitement préventif des thromboses veineuses et embolies pulmonaires, par *héparine* non fractionnée ou HBPM, chez un patient alité. Chez les patients les plus exposés au risque de thrombopénie aux héparines, mieux vaut relayer rapidement par un antivitamine K le traitement initial.

©Prescrire

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>argatroban</i>	ARGANOVA°	—	—
<i>certoparine</i>	—	—	SANDOPARINE°
<i>daltéparine</i>	FRAGMINE°	FRAGMIN°	FRAGMIN°
<i>danaparoïde sodique</i>	ORGARAN°	ORGARAN°	ORGARAN°
<i>énoxaparine</i>	LOVENOX°	CLEXANE°	CLEXANE°
<i>fondaparinux</i>	ARIXTRA°	ARIXTRA°	ARIXTRA°
<i>lépirudine</i>	ex-REFLUDAN°	ex-REFLUDAN°	ex-REFLUDAN°
<i>nadroparine</i>	FRAXIPARINE° ou autre	FRAXIPARINE° ou autre	FRAXIPARINE° ou autre
<i>réviparine</i>	ex-CLIVARINE°	—	—
<i>tinzaparine</i>	INNOHEP°	INNOHEP°	ex-INNOHEP°

a- La lépirudine, antérieurement utilisée en traitement des thrombopénies de type II, n'est plus commercialisée en France et dans de nombreux pays en 2012.

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Linkins LA et coll. "Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines" *Chest* 2012 ; **141** (2 suppl.) : 495-530.

2- Coutre S et coll. "Heparin-induced thrombocytopenia" (mise à jour septembre 2012) UpToDate, Waltham 2012 ; version 20.10 : 33 pages.

3- ANSM "Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance" Juillet 2012 : 34 pages.

4- Prescrire Rédaction "argatroban - Arganova". Pour de rares patients" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (348) : 730-732.



Aminosides : troubles de l'équilibre irréversibles

● Dans une étude australienne, des troubles vestibulaires sévères, sans surdité, ont été imputés une fois sur deux à un traitement par aminoside.

Une équipe australienne a analysé une cohorte de 552 patients qui ont consulté pour des troubles vestibulaires, sévères, symétriques, bilatéraux et sans atteinte auditive (1).

Chez 263 de ces patients, la cause du trouble était la prise de *gentamicine*. La cause était inconnue dans 184 cas. Les autres causes étaient une ototoxicité du *cisplatine*, un cytotoxique (9 cas), une méningite (6 cas), des facteurs héréditaires (29 cas), une névrite bilatérale vestibulaire (61 cas).

Parmi les patients souffrant de troubles vestibulaires liés à la *gentamicine*, l'analyse a porté sur les 103 patients, dont la fonction rénale était normale en début de traitement, et dont le dossier était détaillé. Ils étaient âgés en moyenne de 64 ans.

La plupart des patients souffraient de troubles de l'équilibre associés ou non à une oscillopsie (sensation de mouvement des objets). Seulement 4 patients avaient une oscillopsie isolée. 38 souffraient de chutes à répétition ou avaient besoin d'aide à la marche. Chez 43 patients, une insuffisance rénale était apparue pendant la prise de *gentamicine*.

L'exposition à la *gentamicine* avait duré en moyenne 17 jours. 6 patients avaient reçu une dose unique. Environ la moitié des patients avaient reçu une dose dans les limites recommandées en Australie : au maximum 240 mg par jour pendant 10 jours pour 72 kg.

21 patients avaient signalé leur trouble sous la *gentamicine*, qui n'a été arrêté que chez un seul d'entre eux.

En pratique. Une dose et une durée de traitement dans les limites recommandées ne mettent pas à l'abri de ces effets indésirables vestibulaires, irréversibles et invalidants (2,3). À prendre en compte lors du choix d'une antibiothérapie par *gentamicine*, et par aminoside en général.

©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Ahmed RM et coll. "Gentamicin ototoxicity : a 23-year selected case series of 103 patients" *Med J Austr* 2012 ; **196** (11) : 701-704.

2- "Gentamicin sulfate". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 23 octobre 2012 : 30 pages.

3- Prescrire Rédaction "Ototoxicité des aminosides en solution auriculaire" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (217) : 355.

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>cisplatine</i>	CISPLATINE MYLAN° ou autre	CISPLATINE HOSPIRA° ou autre	CISPLATINE TEVA° ou autre
<i>gentamicine</i> injectable	GENTAMICINE PANPHARMA° ou autre	GEOMYCINE° ou autre	GARAMYCIN°