

## ■ Les risques

E. Touzé\*

L'importance des phénomènes thromboemboliques dans la genèse des accidents ischémiques cérébraux explique l'intérêt porté aux traitements antithrombotiques, et notamment à l'héparine, à la phase aiguë de l'ischémie. L'héparine peut être prescrite par voie intraveineuse, sous-cutanée, sous forme d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), avec ou sans contrôle des paramètres de la coagulation. Une méta-analyse des essais thérapeutiques sur les anticoagulants a récemment conclu que le traitement anticoagulant à la phase aiguë est associé à un excès de 9 hémorragies intracérébrales et de 9 hémorragies extracérébrales pour 1 000 patients traités, et que ces complications contrebalancent les effets bénéfiques du traitement (1). Malgré l'absence de preuves en faveur de l'utilisation systématique de l'héparine à la phase aiguë d'un infarctus cérébral, ce traitement reste largement prescrit par de nombreuses équipes (2). Selon le bénéfice attendu par le clinicien, la proportion de patients traités par héparine peut varier de quelques pour cent à plus de 90 % (2). Cette disparité d'utilisation résulte en grande partie d'une perception variable de la balance bénéfices-risques du traitement anticoagulant. Le risque particulier du traitement anticoagulant à la phase aiguë d'un infarctus cérébral est la transformation hémorragique (TH) symptomatique. Les autres complications sont les hémorragies et les thrombopénies auto-immunes.

### TRANSFORMATION HÉMORRAGIQUE

La TH spontanée d'un infarctus cérébral est un phénomène très fréquent (jusqu'à plus de 40 % des patients étudiés en scanner et plus de 70 % des patients dans les séries autopsiques [3]), qui survient principalement dans les premières semaines. Cependant, il n'existe pas de définition consensuelle des TH, et les termes employés varient selon les auteurs, ce qui rend difficiles les comparaisons entre études utilisant des critères différents. La TH semble être la

conséquence de la reperfusion de la zone infarctée dans laquelle il existe une rupture de la barrière hémato-méningée et une destruction de la lame basale de la microcirculation cérébrale (4). La reperfusion survient par reperméabilisation de l'artère occluse ou par mise en jeu des anastomoses leptoméningées. L'intensité de la TH est très variable, allant de simples pétéchies plus ou moins confluentes à un véritable hématome intra-infarctus (figure). Bien que la signification clinique d'une TH soit généralement difficile à établir, l'intensité de l'hémorragie conditionne le pronostic à court et à long terme (5, 6). Les simples remaniements hémorragiques n'ont généralement aucune traduction clinique, alors que les hématomes intra-infarctus sont le plus souvent responsables d'une aggravation neurologique pouvant conduire soit au décès du patient, soit à des séquelles ultérieures plus lourdes (5, 6). La fréquence des TH augmente avec la durée du suivi, mais les TH symptomatiques sont essentiellement observées dans les trois ou quatre premiers jours (3).

Dans le groupe placebo des essais thérapeutiques sur les traitements anticoagulants ou thrombolytiques, la fréquence des TH spontanées symptomatiques varie de 0,6 % (7) à 7 % (8) avec une moyenne autour de 3 % (9, 10). L'utilisation de critères diagnostiques variables et surtout l'hétérogénéité des populations étudiées expliquent ces différences. Les patients inclus dans les essais de thrombolyse étaient

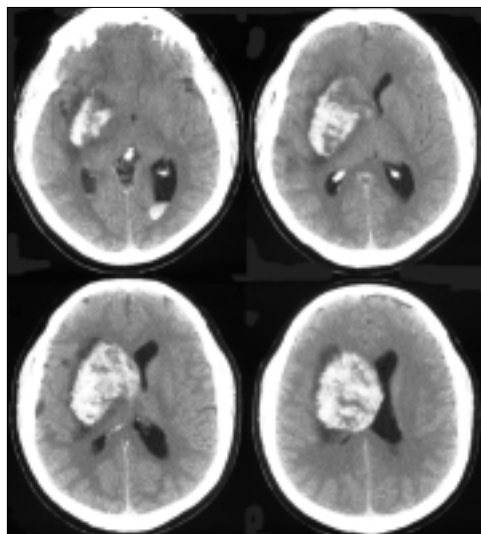


Figure. Transformation hémorragique spontanée symptomatique d'un infarctus sylvien profond à la 48<sup>e</sup> heure.

\* Service de neurologie, hôpital Sainte-Anne, Paris.

sélectionnés sur certains critères (8, 10) et présentaient en moyenne des infarctus plus sévères que ceux inclus dans les essais sur les anticoagulants, pour lesquels il n'y avait le plus souvent pas de critères de sélection (7). Le taux de TH spontanée symptomatique est dans l'ensemble plus élevé chez les patients sélectionnés pour les essais de thrombolyse (8, 10) que chez les patients inclus dans les essais sur les anticoagulants, suggérant une relation entre le risque de TH et la gravité de l'infarctus (7). Dans la pratique courante, le risque de TH spontanée symptomatique semble intermédiaire. Ainsi, dans une étude sur 150 patients consécutifs, la fréquence des TH spontanées symptomatiques atteignait 4,7 % (5).

Dans ces études, les principaux facteurs prédictifs d'une TH (quelle que soit sa taille) sont la sévérité du déficit neurologique initial et la taille de l'infarctus cérébral (3). Les autres facteurs de risque de TH sont un âge élevé, l'existence de signes précoces d'ischémie sur le scanner, la présence d'un œdème, une pression artérielle élevée et un infarctus de mécanisme cardio-embolique (5, 8, 10). Beaucoup de ces

facteurs sont en fait corrélés entre eux. Un âge élevé et l'existence de signes précoces d'ischémie sur le scanner sont également d'importants facteurs de risque indépendants de TH symptomatique (8-10).

Le rôle du traitement anticoagulant dans la genèse ou l'aggravation d'une TH est très controversé. Les études d'observation semblent montrer que l'héparine n'augmente pas le risque global de TH, mais augmente le risque de TH symptomatique, en général par la formation d'un hématome intra-infarctus (3). Ces études permettent d'estimer le risque de TH symptomatique chez des patients non sélectionnés ayant un infarctus cérébral et traités par HNF à environ 3 à 4 % (11-14) (tableau I). Les auteurs rapportent que la taille de l'infarctus ne semble pas être un facteur de risque de TH sous HNF et que les complications hémorragiques sont survenues le plus souvent à l'occasion d'un surdosage en héparine (13, 15).

L'International Stroke Trial (IST) est une étude ouverte ayant porté sur 19 435 patients randomisés dans quatre bras selon un plan factoriel 2 x 2 : HNF par voie sous-cutanée (5 000 UI ou 12 500 UI deux fois par jour), 300 mg d'aspirine, 300 mg d'aspirine et de l'HNF et un bras placebo (7). Dans cette étude, les TH symptomatiques et les hémorragies intracérébrales symptomatiques en dehors de la zone de l'infarctus ont été regroupées sous le terme unique d'hémorragie intracérébrale. Afin de pouvoir comparer les études entre elles et compte tenu de la rareté des hémorragies intracérébrales en dehors de la zone de l'infarctus, nous assimilons toutes ces hémorragies à des TH symptomatiques. Le taux de TH symptomatiques était de 0,4 % dans le groupe placebo, 0,7 % dans le groupe traité par la dose intermédiaire d'HNF et 1,8 % dans le groupe traité par la forte dose d'HNF (7) (tableau I). L'HNF augmente donc significativement le risque de TH symptomatique (OR = 2,95 ; IC à 95 % : 2,04-4,28) et il existe un effet-dose. L'aspirine ne paraît pas augmenter le risque de TH chez les patients recevant de l'HNF (7). L'étude IST a également montré que la fibrillation auriculaire semble être un facteur de risque de TH symptomatique chez les patients traités par HNF (7). En effet, parmi les patients traités par héparine, le taux de TH symptomatique était de 2,1 % chez les patients ayant une fibrillation auriculaire, ver-

Tableau I. TH symptomatiques et hémorragies extracrâniennes chez les patients traités par HNF.

Étude	Nombre de patients	TH symptomatiques			Hémorragies extracrâniennes graves		
		Contrôle	HNF1	HNF2	Contrôle	HNF1	HNF2
Ramirez-Lassepas et al. (11)	136						
Haley et al. (12)	36						
Camerlingo et al. (13)	45						
IST* (7)	19 435	0,4 %	0,7 %	1,8 %	0,4 %	0,6 %	2,0 %

\*IST : Héparine non fractionnée à la dose de 5 000 UI (HNF1) ou de 12 500 UI (HNF2) sous-cutanée 2 fois par jour. Les chiffres entre parenthèses indiquent le risque pour 100 patients traités pendant 7 jours (2).

Tableau II. TH symptomatiques chez les patients traités par HBPM (16).

	Nombre d'études	Nombre de patients	TH symptomatiques		OR (IC à 95 %)
			Groupe contrôle	Groupe traité	
HBPM					
Dose faible	7	894	1,7 %	2,9 %	1,36 (0,56-3,33)
Dose élevée	3	1 790	0,87 %	2,4 %	2,09 (0,70-6,23)
Total	10	2 684	1,1 %	1,9 %*	1,77 (0,95-3,31)

\* Taux recalculés à partir des risques relatifs et des taux d'hémorragie dans chaque groupe contrôle.

sus 1,1 % chez ceux qui n'en n'avaient pas. De plus, les résultats de IST suggèrent que chez les patients ayant un infarctus cérébral de grande taille, le traitement par HNF est associé à plus mauvais pronostic à 6 mois.

Une méta-analyse récente montre que les HBPM augmentent également le risque de TH symptomatique chez les patients ayant un infarctus cérébral (OR = 1,77 ; IC à 95 % : 0,95-3,31) (16) et que ce risque est tout à fait comparable à celui observé chez les patients de IST ayant un infarctus cérébral de gravité identique et traités par HNF (tableau II). Par ailleurs, le risque de TH symptomatique semble plus élevé si le traitement par HBPM est débuté précocement, c'est-à-dire dans les 24 premières heures (16). L'étude TOAST suggère que, chez les patients traités par HBPM, le risque de TH symptomatique augmente en cas de déficit neurologique sévère et donc d'infarctus de grande taille (17). L'étude HAEST (18), qui a testé la daltéparine chez les patients ayant un infarctus cérébral et une fibrillation auriculaire, a également montré une augmentation non significative du risque d'hémorragie intracérébrale symptomatique dans le groupe traité par HBPM (n = 224) par rapport au groupe traité par aspirine (n = 225) : 2,7 % versus 1,8 %.

### HÉMORRAGIES

La majorité des auteurs regroupent sous ce terme les hémorragies suffisamment sévères pour qu'une transfusion sanguine soit nécessaire, que le traitement anticoagulant soit interrompu ou que le patient décède. Il s'agit essentiellement d'hémorragies digestives, rétropéritonéales ou d'hémorragies dans les parties molles (19). Les hémorragies intracérébrales en dehors d'une TH sont très rares (19). Dans une revue systématique de la littérature portant sur environ 900 patients, le risque moyen d'accident hémorragique grave sous héparine a été estimé à 1,3 % par jour d'utilisation (19). Le risque d'accident hémorragique grave lié à l'utilisation de l'HNF augmente avec la dose prescrite et probablement avec le degré d'hypocoagulabilité mesuré par le temps de céphaline activée (20). Il est plus important lorsque l'HNF est administrée de façon discontinue que continue (21). Cette observation résulte probablement du fait que, pendant l'heure qui suit l'injection, le patient est trop anticoagulé. Le risque paraît indépen-

dant de la voie d'administration (sous-cutanée ou intraveineuse) (22). Les accidents hémorragiques sont favorisés par l'âge, l'insuffisance rénale, les déficits congénitaux ou acquis en facteurs de l'hémostase, une intervention récente, les injections intramusculaires et les traumatismes tissulaires (22).

Le risque d'hémorragie extracérébrale lié à l'utilisation de l'HNF chez les patients ayant un infarctus cérébral est donné dans le **tableau I**. Les résultats de IST suggèrent que l'association d'aspirine et d'HNF augmente le risque d'hémorragie systémique (7). Pour une activité anticoagulante équivalente, le risque hémorragique lié à l'utilisation des HBPM est théoriquement moins important que celui lié à l'utilisation de l'HNF, car les HBPM n'ont pas d'action sur les fonctions plaquettaires, le facteur de von Willebrand et la perméabilité vasculaire (23). Néanmoins, le risque augmente nettement en cas de surdosage (22). Dans l'étude TOAST (17), qui a testé un héparinoïde (le danaparoiïde\*) à la phase aiguë de l'infarctus cérébral, le risque d'hémorragie extracérébrale était significativement plus élevé dans le groupe traité (638 patients) que dans le groupe placebo (628 patients) : 3,4 % versus 1,0 % (p < 0,005). La méta-analyse sur les HBPM dans les infarctus cérébraux montre que le traitement par HBPM multiplie par 2 le risque d'hémorragie extracérébrale (OR = 2,17 ; IC à 95 % : 1,10-4,28) (16) et que, là encore, ce risque est tout à fait comparable à celui observé chez les patients ayant un infarctus cérébral de même gravité et traités par HNF. L'étude TOPAS (24), qui a testé quatre doses de certoparine, a montré que le risque d'hémorragie augmente avec la dose d'HBPM utilisée.

### THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE (TIH)

La TIH, également appelée thrombopénie de type II, est une complication très grave caractérisée par une thrombopénie associée à une activation plaquettaire responsable de phénomènes thrombotiques artériels et veineux, survenant dans les 5 à 15 jours après le début d'un

\* Mélange de sulfate d'héparan, de dermatan et de chondroïtine de faible poids moléculaire provenant de la muqueuse intestinale de porc.

traitement par héparine. Elle doit être bien différenciée de la thrombopénie transitoire, modérée survenant avant le 5<sup>e</sup> jour de traitement. La TIH est la conséquence d'une réaction auto-immune dirigée contre le complexe héparine-protéines plaquettaires (en général le facteur plaquettaire 4). Les auto-anticorps sont généralement de type IgG. La fréquence des TIH est beaucoup plus faible que celle des thrombopénies transitoires. Environ 3 % des patients recevant de l'HNF pendant au moins 5 jours développeraient une TIH. Le risque de TIH semble nettement inférieur avec les HBPM (20). Le diagnostic de TIH est évoqué devant la survenue d'une thrombopénie parfois associée à des manifestations thrombotiques. La thrombopénie survient dans plus de 80 % des cas entre le 5<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour de traitement, quels que soient la posologie et le mode d'administration. La thrombopénie est généralement importante (< 50 000 plaquettes/ $\mu$ l) et associée à des anomalies de la coagulation chez 25 % des patients, allant d'une simple élévation des produits de dégradation de la fibrine à une coagulopathie de consommation. Cependant, la thrombopénie peut n'être que relative, et une diminution de plus de 50 % du nombre de plaquettes associées à des anticorps suffit pour porter le diagnostic. Le tableau clinique est dominé par des complications thrombotiques surtout veineuses mais aussi artérielles (20). Elles peuvent toucher tous les territoires vasculaires et sont souvent multiples. Les manifestations hémorragiques sont plus rares (20 %) et le plus souvent bénignes (purpura, hémorragies cutanéomuqueuses). Une nécrose hémorragique bilatérale des surrénales peut toutefois survenir au cours d'une TIH (20). Le diagnostic est confirmé par la résolution de la thrombopénie 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 anti-héparine-PF<sub>4</sub> (ELISA) ou le test de libération de la <sup>14</sup>C-sérotonine plaquettaire. Le deuxième test est le plus utilisé. La première étape du traitement est l'arrêt immédiat de l'héparine. L'utilisation d'une HBPM est contre-indiquée en raison du risque élevé de réaction croisée avec l'héparine. Les traitements anticoagulants utilisables en cas de TIH sont le danaparoiide, la lépirudine (hirudine recombinante), l'ancrod et l'argatroban (20).

### AUTRES COMPLICATIONS

Les réactions cutanées possibles sont des lésions d'urticaire, des érythèmes papuleux ou en plaques et des nécroses cutanées. Les nécroses cutanées surviennent généralement au point d'injection et sont parfois associées à une TIH (20). Les réactions d'hypersensibilité à l'héparine, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, sont bien documentées mais rares (20). Un hyperaldostéronisme parfois symptomatique a été rapporté à plusieurs reprises au cours d'un traitement par héparine (20).

### CONCLUSION

Les résultats des grands essais récents sur les traitements anticoagulants ont montré que la prescription systématique d'un traitement par HNF ou HBPM à la phase aiguë d'un infarctus cérébral augmente le risque de TH symptomatique ainsi que celui d'hémorragie systémique grave et qu'il existe un effet-dose (risque multiplié par 2 à 3). La prescription d'héparine semble particulièrement dangereuse chez les patients ayant des facteurs de risque de TH spontanée symptomatique, c'est-à-dire essentiellement un infarctus de grande taille, un déficit neurologique sévère, des signes précoces d'ischémie sur le scanner et un âge élevé. Cependant, ces patients n'ont peu ou pas été inclus dans les essais thérapeutiques. Les nouvelles techniques d'imagerie devraient permettre prochainement de mieux préciser les facteurs de risque de TH symptomatique. Par ailleurs, le risque hémorragique en général est accru chez les patients âgés et/ou en cas d'insuffisance rénale.

### RÉFÉRENCES

1. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; CD00024.
2. Swanson RA. Intravenous heparin for acute stroke. What can we learn from the megatrials ? *Neurology* 1999 ; 52 : 1746-50.
3. Moulin T, Crépin-Leblond R, Chopard JL, Bogousslavsky J. Hemorrhagic infarcts. *Eur Neurol* 1994 ; 34 : 64-77.

4. Del Zoppo GJ, von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels : inherent risks of thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65 : 1-9.
5. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct : predictability in the first 5 hours from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996 ; 46 : 341-5.
6. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 1999 ; 30 : 2280-4.
7. The international stroke trial (IST) : a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute stroke. *Lancet* 1997 ; 349 : 1569-81.
8. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. *Stroke* 1997 ; 28.
9. Jaillard A, Cornu C, Durieux A et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MASTE study. *Stroke* 1999 ; 30 : 1326-32.
10. Larrue V, von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. A secondary analysis of the European-Australian acute stroke study (ECASS-II). *Stroke* 2001 ; 32 : 438-41.
11. Ramirez-Lassepas M, Quinones MR, Nino HH. Treatment of acute ischemic stroke. Open trial with continuous intravenous heparinization. *Arch Neurol* 1986 ; 43 : 386-90.
12. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. Failure of heparin to prevent progression in progressing ischemic infarction. *Stroke* 1988 ; 19 : 10-4.
13. Camerlingo M, Casto L, Censori B et al. Immediate anticoagulation with heparin for first-ever ischemic stroke in the carotid artery territories observed within 5 hours of onset. *Arch Neurol* 1994 ; 51 : 462-7.
14. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP et al. Frequency of major complications of aspirin, warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. A population-based study. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 14-22.
15. Chamorro A, Vila N, Saiz A et al. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction : a safety study. *Neurology* 1995 ; 45 : 861-5.
16. Bath PMW, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2000 ; 31 : 1770-8.
17. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998 ; 279 : 1265-72.
18. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM on behalf of the HAEST study group. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation : a double-blind randomised study. *Lancet* 2000 ; 355 : 1205-10.
19. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding : clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993 ; 95 : 315-28.
20. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998 ; 114 : 489S-510S.
21. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1565-74.
22. Boneu B. Le risque hémorragique des héparines de bas poids moléculaire est-il moins important que celui de l'héparine non fractionnée ? *STV* 1992 ; 4 : 129-31.
23. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 688-98.
24. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular weight heparin certoparin. Results of the TOPAS trial. *Stroke* 2001 ; 32 : 22-9.