

Prise en charge d'une surdose intentionnelle d'héparine de bas poids moléculaire

Clara Lu MD, Mark A. Crowther MD MSc, Siraj Mithoowani MD MHPE

■ Citation : *CMAJ* 2021 January 31;194:E122-5. doi : 10.1503/cmaj.211083-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211083

Un homme de 42 ans a consulté au service des urgences 2 heures après s'être injecté 225 000 unités de daltéparine (15 seringues préremplies de 15 000 unités) avec l'intention de se faire du mal. Les antécédents médicaux du patient incluaient dépression, mutation du facteur V Leiden et thromboembolies veineuses (TEV) à répétition. Il avait déjà changé d'anticoagulant à quelques reprises en raison de problèmes d'intolérance ou de thromboses intercurrentes; il avait donc déjà pris de la warfarine, diverses préparations d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et plus récemment, du rivaroxaban. La daltéparine qu'il s'est injectée lui restait d'une ordonnance antérieure, prescrite à raison de 15 000 unités par jour. Il avait pris sa dernière dose de rivaroxaban 3 jours avant de se présenter au service des urgences.

Les signes vitaux du patient étaient stables et nous n'avons observé aucun signe hémorragique, si ce n'est des ecchymoses entourant les multiples sites d'injection sur l'abdomen. Les premiers résultats d'analyses de laboratoire ont montré une hémoglobine à 121 g/L (plage normale 130–180), une créatinine à 99 µmol/L (plage normale 60–110), un débit de filtration glomérulaire estimé de 81 mL/min (normale > 60), un ratio international normalisé de 1,6 (plage normale 0,8–1,2), un temps de céphaline activée (TCA) de > 150 secondes (plage normale 22–35) et un taux d'activité anti-Xa de l'HBPM de 8,94 U/mL (plage thérapeutique 0,5–1,0). Le taux de rivaroxaban du patient, mesuré au moyen d'un test d'activité anti-Xa spécifique au médicament (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France), était de 351 ng/mL (plage thérapeutique 182–408).

Le service de médecine interne a hospitalisé le patient en accord avec le service d'hématologie et thrombologie, et lui a administré en prophylaxie du sulfate de protamine intraveineux à raison de 50 mg toutes les 6 heures et de l'acide tranexamique oral à raison de 500 mg toutes les 8 heures.

Dix-huit heures après sa surdose, le patient a présenté une douleur progressive au bras gauche qu'il n'a pu relier à aucun traumatisme antérieur. L'examen a montré un œdème au bras, une ecchymose à la fosse antécubitale entourant un point de

Points clés

- Les saignements qui accompagnent une surdose d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont imprévisibles et pourraient se développer de manière insidieuse dans les tissus profonds, comme les espaces rétro-péritonéaux et intramusculaires.
- Le sulfate de protamine neutralise partiellement l'effet anticoagulant de l'HBPM et pourrait prévenir les saignements associés à une surdose d'HBPM.
- Les contrôles en série du taux d'activité anti-Xa de l'HBPM et/ou du TCA peuvent aider à orienter le traitement.

ponction veineuse, et un pouls radial faible. Le service de chirurgie plastique a mesuré la pression au compartiment antérieur gauche du bras et l'a trouvée élevée, à 30 mm Hg (plage normale 0–8), confirmant le diagnostic de syndrome du compartiment antérieur, attribué à un hématome consécutif à la ponction veineuse et a procédé à une fasciotomie d'urgence au chevet du patient.

La figure 1 montre le déroulement des événements cliniques, le résultat des diverses analyses hémostatiques et les traitements. Pendant la période précédant et suivant la fasciotomie, le patient a reçu 3 doses de 50 mg de sulfate de protamine, la troisième dose en réponse à un saignement du site opératoire, après quoi l'hémostase s'est produite. Deux jours après la fasciotomie, nous avons commencé une prophylaxie contre la TEV avec daltéparine 5000 unités par voie sous-cutanée die, en raison de son risque thrombotique élevé. Il a subi une fermeture de plaie, sans complications, 15 jours plus tard.

Un membre de sa famille a rapporté des seringues inutilisées d'HBPM pour qu'on en dispose. Le patient n'a plus semblé présenter d'idées suicidaires et a recommencé à prendre son rivaroxaban 20 mg tous les jours en thromboprophylaxie. En accord avec le service de psychiatrie, sa prise en charge a été transférée vers une unité de santé mentale et un service de consultation externe en thrombologie; aucune complication à long terme n'est survenue.

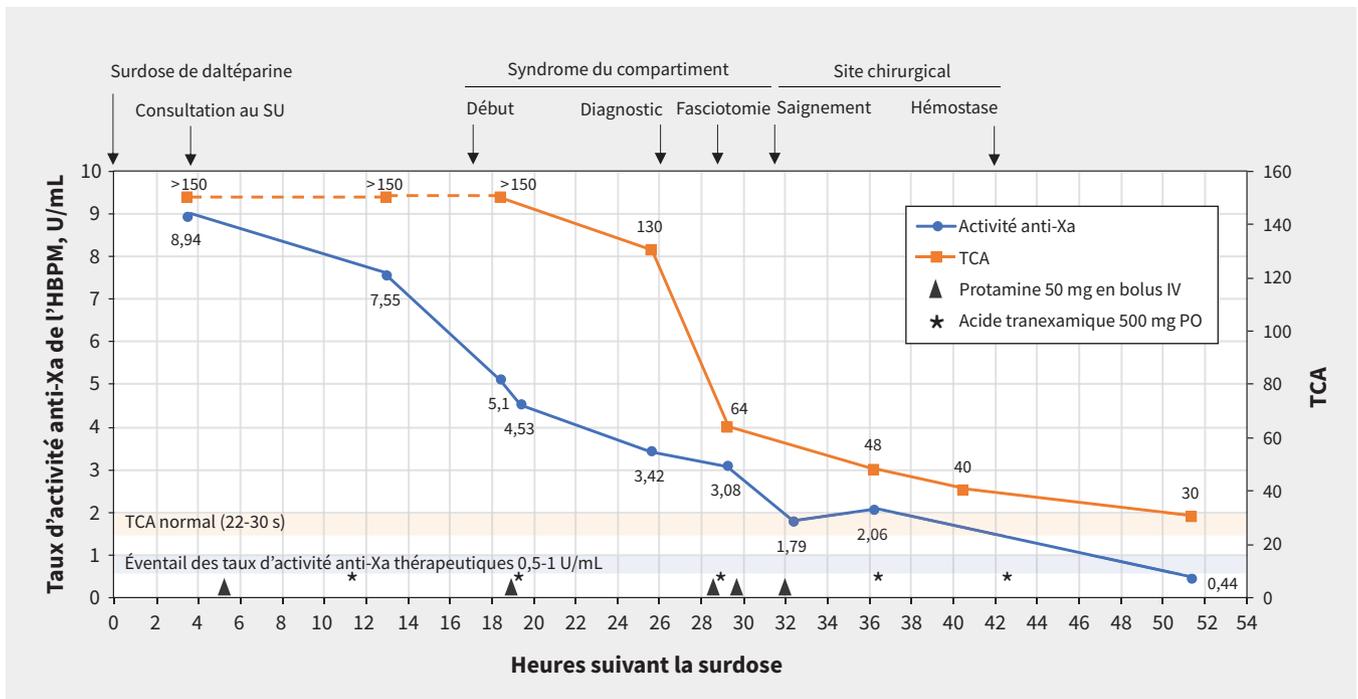


Figure 1 : Suivi clinique et biochimique d'une surdose d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La ligne orange représentant le TCA est hachurée au début, alors que les 3 premières valeurs étaient > 150 s (au-dessus de la limite supérieure de la normale). Remarque : IV = intraveineux, PO = oral, SU = service des urgences, TCA = temps de céphaline activée

Discussion

Épidémiologie

Même si les surdoses d'HBPM sont rares, les saignements associés à l'héparine sont fréquents. Notre cas illustre une approche à la prise en charge de la surdose d'HBPM et fournit des conseils pratiques sur l'utilisation du sulfate de protamine pour prévenir et traiter les saignements associés à l'héparine. Selon les estimations, on utilise chaque année le sulfate de protamine pour neutraliser l'héparine chez au moins 2 millions de patients¹.

Nous avons recensé 10 rapports de cas décrivant 16 épisodes de surdose d'HBPM chez des patients adultes depuis 2009²⁻⁸. Même si la plupart de ces surdoses étaient intentionnelles, 2 étaient accidentelles et iatrogènes, causées par des erreurs de calcul avec des fioles à doses multiples^{2,3}. Nous avons aussi identifié une série de 21 cas, mais les auteurs donnaient peu de détails sur leur prise en charge et elle incluait des patients pédiatriques et des patients chez qui la surdose était minime⁹.

Traitement par sulfate de protamine

Le sulfate de protamine forme un complexe stable avec l'héparine et en neutralise les effets anticoagulants. Les lignes directrices de l'American College of Chest Physicians suggèrent d'utiliser le sulfate de protamine pour neutraliser l'HBPM au besoin, même si elles ne formulent aucune recommandation spécifique pour la prise en charge des surdoses d'HBPM¹⁰. Parmi les surdoses d'HBPM rapportées, le sulfate de protamine a été

administré en prophylaxie dans 6 cas, en traitement dans 2 cas et en prophylaxie et traitement dans 2 autres cas lors de saignements survenus en cours d'hospitalisation, comme ce fut le cas chez notre patient.

Notre cas illustre 3 indications potentielles du sulfate de protamine : prévention des saignements après une surdose d'HBPM, traitement des saignements intramusculaires et prophylaxie avant une fasciotomie d'urgence.

Comme le sulfate de protamine a une demi-vie de 7 minutes, son effet est transitoire, à moins qu'il ne soit administré en perfusion continue. Cela s'observe chez notre patient, dont le taux d'activité anti-Xa de l'HBPM a diminué de 3,08 U/mL (avant le sulfate de protamine) à 1,79 U/mL (après la dose finale de sulfate de protamine), avant de remonter à 2,06 U/mL 4 heures plus tard. Ensuite, en raison des risques d'hypotension et d'anaphylaxie, la monographie du produit recommande d'administrer une dose simple maximale de 50 mg en une perfusion d'au moins 10 minutes, avec prudence chez les patients souffrant d'allergie au poisson¹¹. Toutefois, la dose requise pour traiter une surdose d'HBPM (1 mg par 100 unités anti-Xa, 1 mg d'énoxaparine correspondant à 100 unités anti-Xa) excède souvent, et de loin, ce seuil. Aucun effet indésirable n'a été signalé avec le sulfate de protamine dans les cas de surdose d'HBPM publiés à ce jour, même avec des perfusions continues et des doses cumulatives atteignant 500 mg^{3,6}. Enfin, même si le sulfate de protamine neutralise entièrement l'activité anti IIa de l'HBPM, il neutralise seulement de 60%–74% de son activité anti-Xa^{3,6,7}.

Les complications hémorragiques d'une surdose d'HBPM peuvent être fatales. Sur 16 cas signalés, 1 patient est décédé

après avoir présenté une coagulation intravasculaire disséminée et une défaillance pluriorganique⁴, 5 cas ont entraîné des hémorragies majeures, notamment, hématome rétropéritonéal spontané⁵, hémithorax après une chirurgie cardiaque² et syndrome du compartiment post-traumatique⁶. Cela soulève une question clinique clé : devrait-on administrer le sulfate de protamine en prophylaxie pour la surdose d'HBPM ou uniquement en cas de saignement? Selon notre expérience, les deux utilisations sont envisageables, étant donné que les complications hémorragiques pourraient évoluer rapidement et de manière imprévisible.

Différents traitements d'appoint comme l'acide tranexamique^{2,6}, le facteur VIIa recombinant⁵ et d'autres concentrés de facteurs de la coagulation pourraient être envisagés si le saignement n'est pas maîtrisé avec le sulfate de protamine. Ces modalités devraient être utilisées avec circonspection puisqu'il s'agit d'utilisations hors indication et que certaines sont associées à un risque accru de thromboembolie.

Surveillance par analyses de laboratoire

Les contrôles périodiques du taux d'activité anti-Xa de l'HBPM peuvent aider à orienter la prise en charge de plusieurs façons. Une mesure au départ permet d'établir la gravité de la surdose, particulièrement en présence d'insuffisance rénale ou si les antécédents sont inconnus ou peu fiables³. Le taux d'activité anti-Xa de l'HBPM peut aussi aider à déterminer l'efficacité du

sulfate de protamine s'il est mesuré peu après son administration, et en guider la posologie, surtout lorsqu'il est administré en perfusion IV^{3,6}.

Il faut être en mesure d'établir une corrélation clinique pour interpréter le taux d'anticoagulant. Le taux de rivaroxaban de notre patient (par test d'activité anti Xa spécifique au médicament) a probablement été faussé par l'effet anti Xa de l'HBPM. Les taux d'activité anti-Xa de l'HBPM peuvent être faussement élevés en raison de la présence d'autres inhibiteurs du facteur Xa, dont le rivaroxaban. Les antécédents de notre patient, l'examen physique et la réponse au sulfate de protamine suggèrent fortement une surdose d'HBPM plutôt qu'une surdose de rivaroxaban.

La faisabilité des contrôles de l'activité anti Xa dépend de la disponibilité des tests et de la rapidité des résultats. Dans notre établissement, on obtient les taux d'activité anti-Xa de l'HBPM en 3 à 18 heures, selon le moment où le test est demandé. Par conséquent, nous avons utilisé le TCA comme marqueur additionnel en temps réel de la toxicité de l'HBPM. Le TCA est normal ou légèrement prolongé avec des doses thérapeutiques d'HBPM. À des doses supratherapeutiques d'HBPM, les molécules à chaîne plus longue des préparations d'HBPM potentialisent l'inhibition de la thrombine, entraînant un allongement marqué du TCA5. Notre cas fait écho à des observations antérieures selon lesquelles le TCA se normalise bien avant le taux d'activité anti Xa lors de surdoses d'HBPM⁵. Trente-six heures après la surdose, le taux d'activité anti Xa de notre patient était encore substantiellement élevé (2,06 U/mL), tandis que son TCA était minimalement prolongé (48 s).

Notre cas montre que si l'on ne dispose pas du taux d'activité anti-Xa, un TCA prolongé pourrait servir comme marqueur substitut d'une grave intoxication par HBPM. L'allongement du TCA permet d'appuyer la décision de continuer le sulfate de protamine en présence de saignements et la normalisation du TCA peut être considérée comme une indication de cesser le sulfate de protamine prophylactique en l'absence de saignement. Il faut retenir qu'un TCA normal ne permet pas d'exclure la présence d'HBPM et que le taux d'activité anti Xa reste la mesure la plus utile. L'acide tranexamique est un antifibrinolytique qui n'exerce pas d'effet appréciable sur le TCA ni sur le taux d'activité anti-Xa.

Autres principes thérapeutiques

L'encadré 1 résume les principes thérapeutiques clés. Les patients en situation de surdose importante devraient être hospitalisés pour surveillance jusqu'à la normalisation du TCA et du taux d'activité anti-Xa de l'HBPM. À l'admission, nous suggérons d'installer avec prudence un accès intraveineux, d'effectuer une épreuve de compatibilité croisée et de confirmer la disponibilité du sulfate de protamine et autres traitements d'appoint en cas d'hémorragie grave. Les médecins devraient surveiller étroitement les patients pour détecter de possibles saignements insidieux dans les tissus profonds (p. ex., espaces rétropéritonéaux et intramusculaires), une baisse du taux d'hémoglobine et une dysfonction rénale. Si possible, consulter la toxicologie, l'hématologie ou la thrombologie pour des avis plus précis,

Encadré 1 : Principes thérapeutiques applicables à la surdose d'héparine de bas poids moléculaire

Évaluation initiale

- Veiller à la stabilité hémodynamique et établir un accès veineux.
- Maintenir un fort indice de suspicion à l'égard des saignements insidieux dans les tissus profonds.

Prise en charge

- Hospitaliser le patient, le placer en observation jusqu'à ce que ses paramètres hémostatiques se stabilisent.
- Administrer du sulfate de protamine intraveineux (jusqu'à 1 mg par 100 unités anti-Xa) en bolus de 50 mg répétés ou en perfusion intraveineuse pour traiter et possiblement prévenir les saignements.
- En présence de saignement, en trouver et en maîtriser la source et neutraliser l'effet de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM).
- Communiquer avec le centre antipoison, particulièrement si on soupçonne ou confirme une surdose de plusieurs substances.
- Envisager une consultation en thrombologie ou en hématologie, particulièrement en cas de surdose massive ou d'hémorragie grave.

Surveillance par analyses de laboratoire

- Inclure une formule sanguine complète et un taux de créatinine sérique parmi les analyses sanguines demandées à l'admission pour évaluer l'hémoglobine et la fonction rénale au départ.
- Effectuer des contrôles en série du taux d'activité anti-Xa de l'HBPM ou du TCA pour évaluer la réponse au sulfate de protamine.

particulièrement en cas de surdose massive ou d'hémorragie grave. Les médecins devraient éviter tout traumatisme veineux inutile en suivant les recommandations qui s'appliquent pour l'hémophilie¹², par exemple, en sélectionnant du personnel d'expérience pour les ponctions veineuses et en utilisant des aiguilles de petit calibre.

La décision de reprendre le traitement anticoagulant après une surdose est établie au cas par cas, selon les comorbidités médicales et psychiatriques en présence. S'il y a un risque de récurrence de surdose, les médecins peuvent envisager de passer d'une HBPM à un anticoagulant oral pour lequel il y a un antidote spécifique (p. ex., warfarine ou dabigatran). Pour rendre le traitement plus sécuritaire, il sera utile de fournir un soutien psychologique, de limiter la quantité d'anticoagulant administrée, d'exercer une supervision et un suivi étroits⁷. Pour les cas de surdose accidentelle, il sera préférable de remplacer les fioles à doses multiples par des seringues préremplies afin d'éviter les erreurs posologiques. Il faut retourner les anticoagulants prescrits précédemment pour en disposer de la manière appropriée.

Références

- Carr JA, Silverman N. The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:659-66.
- Weber CF, Meybohm P, Kramer S, et al. Hemorrhage after accidental overdose of enoxaparin: monitoring and therapy [article en allemand]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2014;49:368-73.
- Al Saleh AS, Anderson D. Inadvertent overdose of low-molecular-weight heparin in an elderly patient with deep vein thrombosis and acute kidney injury. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:320-2.
- Schulz Y, Larsch K-P, Weller J-P, et al. Suizid durch subkutane Masseninjektion niedermolekularen Heparins. *Rechtsmedizin* 2009;19:95-101.
- Byrne M, Zumberg M. Intentional low-molecular-weight heparin overdose: a case report and review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:772-4.
- Odeberg J, Carlsson A, Hällsjö-Sander C, et al. A case series of five episodes of massive LMWH non-fatal self-induced overdose in a single patient. *Thromb Res* 2012;129:668-70.
- Balla I, Karafotias I, Christopoulos C. Intentional overdose with tinzaparin: management dilemmas. *J Emerg Med* 2014;46:197-201.
- Zhao J, Peiris M, Levin M. Intentional 24-fold overdose of low-molecular-weight heparin. *Pathology* 2020;52(Suppl 1):S117.
- Ngo AS-Y, Tan D, Olson KR. Low molecular weight heparin overdose: a 10 year case series. *Asia Pac J Med Toxicol* 2013;2:68-70.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl): e24S-43S.
- Protamine sulfate injection, USP. Toronto: Fresenius Kabi Canada. Accessible ici : <https://www.fresenius-kabi.com/en-ca/products/protamine-sulfate-injection-usp> (consulté le 3 janv. 2021).
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.

Intérêts concurrents : Mark Crowther déclare avoir reçu des honoraires de consultation de Servier Canada, Asahi Kasei, Precision Biologics et Hemostasis Reference Laboratories; une rémunération ou des honoraires pour de la documentation ou des présentations didactiques de Bayer, Pfizer, CSL Behring et Diagnostica Stago; et une rémunération à titre de témoin expert pour divers cas au Canada et aux États-Unis. Le Dr Crowther déclare aussi être trésorier de l'American Society of Hematology et de l'Anticoagulation Forum et vice-président du Comité de recherche principal de la Fondation des maladies du cœur. Le Dr Crowther a déjà entretenu ou entretient des liens avec plusieurs organismes à but lucratif et non lucratif qui ne sont pas des fabricants pharmaceutiques; il est détenteur de la chaire de recherche Leo Pharma sur la thromboembolie de l'Université McMaster. Le Dr Siraj Mithoowani déclare avoir reçu un soutien de Leo Pharma pour assister à une conférence. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement du patient.

Affiliation : Département de médecine, Université McMaster, Hamilton, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont contribué à la conception du travail, ont rédigé le manuscrit et en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important; ils ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Siraj Mithoowani, siraj.mithoowani@medportal.ca