

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENTSUPÉRIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ CONSTANTINE 3 SALAH BOUBNIDER



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

# THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE PREVALENCE ET SURVEILLANCE

**Encadrées par :**

- Pr. A.H Fendri
- Dr. I. Beghriche

**Elaboré et soutenu par :**

- Benarioua Lyna Ihcene
- Boudebbous Boutheina
- Rezine Lidia
- Saidani Mohamed Mounib

**Jury d'évaluation :**

- Pr. I. Rebai.
- Dr. A. Kerada.

Promotion 2016-2022

---

LISTE DES ABREVIATIONS.....	V
LISTE DES TABLEAUX .....	VIII
LISTE DES FIGURES.....	IX
INTRODUCTION .....	I

## PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

### CHAPITRE UN. LES HEPARINES

1. DEFINITION DES ANTICOAGULANTS.....	4
2. CLASSIFICATION DES ANTICOAGULANTS .....	4
2.1 LES INHIBITEURS DIRECTS DE LA COAGULATION.....	4
2.2 LES INHIBITEURS INDIRECTS DE LA COAGULATION .....	5
3. LES HEPARINES ENTRE LE PASSE ET LE PRESENT .....	5
3.1 STRUCTURE DES HEPARINES .....	6
3.2 PROPRIETES PHYSICO CHIMIQUES DES HEPARINES.....	6
3.3 CLASSIFICATION DES HEPARINES.....	7
3.3.1 <i>Les Héparines Non Fractionnées</i> .....	8
3.3.2 <i>Les Héparines de Bas Poids Moléculaire</i> .....	8
3.3.3 <i>Le Fondaparinux</i> .....	9
3.3.4 <i>Les héparanes sulfates</i> .....	9
3.4 PHARMACOLOGIE DES HEPARINES .....	10
3.4.1 <i>Pharmacocinétique des héparines</i> .....	10
3.4.2 <i>Pharmacodynamie &amp; Mécanismes d'action des héparines</i> .....	11
3.4.3 <i>Indications des héparines</i> .....	13
3.4.4 <i>Contre-Indications et précautions d'emploi</i> .....	13
3.4.5 <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	14
3.4.1 <i>Surveillance biologique d'une héparinothérapie</i> .....	15
3.4.2 <i>Effets indésirables</i> .....	16
4. LES HEPARINES : LE FUTUR.....	18

## **CHAPITRE DEUX. LES THROBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE**

<b>1. GENERALITES SUR LES THROMBOPENIES.....</b>	<b>20</b>
<b>1.1 TYPES ET ETIOLOGIES DES THROMBOPENIES .....</b>	<b>20</b>
<i>1.1.1 Thrombopénies centrales .....</i>	<i>20</i>
<i>1.1.2 Thrombopénies périphériques .....</i>	<i>21</i>
<b>1.2 SIGNES CLINIQUES D'UNE THROMBOPENIE .....</b>	<b>22</b>
<b>1.3 DIAGNOSTIC D'UNE THROMBOPENIE .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4 SURVEILLANCE D'UNE THROMBOPENIE .....</b>	<b>23</b>
<b>1.5 TRAITEMENT D'UNE THROMBOPENIE .....</b>	<b>24</b>
<b>2. THROMBOPENIES INDUITES PAR L'HEPARINE .....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 DEFINITION ET CLASSIFICATION.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>26</b>
<b>2.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TIH.....</b>	<b>27</b>
<b>2.4 FACTEURS DE RISQUE.....</b>	<b>29</b>
<b>2.5 TABLEAU CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
<b>2.6 DIAGNOSTIC DE LA TIH ET SA SURVEILLANCE .....</b>	<b>31</b>
<i>2.6.1 Diagnostic Clinique.....</i>	<i>31</i>
<i>2.6.2 Diagnostic Biologique.....</i>	<i>33</i>
<b>2.7 PRISE EN CHARGE DE LA TIH .....</b>	<b>35</b>
<b>2.8 TRAITEMENT DE LA TIH.....</b>	<b>36</b>

### **PARTIE PRATIQUE**

<b>I- OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>39</b>
<b>OBJECTIFS PRINCIPAUX .....</b>	<b>39</b>
<b>OBJECTIFS SECONDAIRES.....</b>	<b>39</b>
<b><u>PREMIERE PARTIE : SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR L'HEPARINE</u></b>	
<b>1. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>41</b>
<b>1.1 TYPE DE L'ETUDE .....</b>	<b>41</b>
<b>1.2 LIEU DE L'ETUDE.....</b>	<b>41</b>
<b>1.3 OUTILS.....</b>	<b>41</b>
<b>1.4 STRATEGIE DE SUIVI DE LA TIH .....</b>	<b>41</b>
<b>1.5 POPULATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>45</b>

1.5.1	<i>Critères d'inclusion</i> .....	45
1.5.2	<i>Critères d'exclusion</i> .....	45
<b>2.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>53</b>
2.1	<b>ÉTUDE DE LA POPULATION GENERALE</b> .....	<b>53</b>
2.1.1	<i>Selon le sexe</i> .....	53
2.1.2	<i>Selon la tranche d'âge</i> .....	54
2.1.3	<i>Selon le service d'hospitalisation</i> .....	54
2.1.4	<i>Selon les pathologies nécessitant l'administration de l'héparine</i> .....	55
2.1.5	<i>Selon le type d'héparine administrée</i> .....	55
2.1.6	<i>Selon la spécialité d'héparine administrée</i> .....	56
2.1.7	<i>Selon l'association ou pas d'un traitement à l'héparine</i> .....	56
2.1.8	<i>Selon la nature du traitement associé à l'héparine</i> .....	57
2.1.9	<i>Selon la nature des troubles d'hémostase causés par un traitement associé à l'héparine</i> .....	57
2.1.10	<i>Pourcentages des bilans corrects</i> .....	58
2.2	<b>ÉTUDE DE LA SOUS-POPULATION AYANT DEVELOPPE UNE THROMBOPENIE</b> .....	<b>59</b>
2.2.1	<i>Selon le sexe</i> .....	59
2.2.2	<i>Selon l'âge</i> .....	60
2.2.3	<i>Facteurs de risque majorant la survenue de la thrombopénie</i> .....	60
2.2.4	<i>Délai d'apparition de la TIH dans notre population</i> .....	61
2.2.5	<i>Niveaux de risque de survenue de la TIH dans notre population</i> .....	62
2.2.6	<i>Niveau de risque de TIH en fonction du type d'héparine utilisée</i> .....	63
<b>3.</b>	<b>CAS CLINIQUES</b> .....	<b>65</b>
<b>4.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>78</b>
<u>DEUXIEME PARTIE : QUESTIONNAIRE PORTANT SUR L'UTILISATION DE L'ENOXAPARINE ET SES BIOSIMILAIRES DANS LA POPULATION ALGERIENNE</u>		
<b>1.</b>	<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>81</b>
1.1	<b>TYPE DE L'ETUDE</b> .....	<b>81</b>
1.2	<b>OUTILS</b> .....	<b>81</b>
1.3	<b>METHODE</b> .....	<b>81</b>
<b>2.</b>	<b>POPULATION DE L'ETUDE</b> .....	<b>81</b>
<b>3.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>86</b>

<b>3.1</b>	<b>REPARTITION DES SUJETS SELON LE SEXE.....</b>	<b>86</b>
<b>3.2</b>	<b>REPARTITION DES SUJETS SELON L'AGE.....</b>	<b>86</b>
<b>3.3</b>	<b>PREVALENCE DU PERSONNEL DE LA SANTE DANS NOTRE POPULATION.....</b>	<b>87</b>
<b>3.4</b>	<b>PATHOLOGIES AYANT NECESSITE L'UTILISATION DE L'ENOXAPARINE.....</b>	<b>87</b>
<b>3.5</b>	<b>LES SPECIALITES D'ENOXAPARINE UTILISEES DANS NOTRE POPULATION .....</b>	<b>88</b>
<b>3.6</b>	<b>AVIS DES UTILISATEURS DES DEUX SPECIALITES D'ENOXAPARINE.....</b>	<b>88</b>
<b>3.7</b>	<b>LES DIFFERENCES RAPPORTEES PAR LES UTILISATEURS DES DEUX SPECIALITES D'ENOXAPARINE .....</b>	<b>89</b>
	<i>3.7.1 Souci lors de l'injection.....</i>	<i>89</i>
	<i>3.7.2 Problème avec le dispositif de sécurité .....</i>	<i>89</i>
	<i>3.7.3 Fragilité du contenant.....</i>	<i>90</i>
	<i>3.7.4 Problème avec le protège de l'aiguille .....</i>	<i>90</i>
	<i>3.7.5 Douleur ressentie lors de l'utilisation de l'énoxaparine.....</i>	<i>91</i>
	<i>3.7.6 Réactions locales observées lors de l'utilisation de l'énoxaparine.....</i>	<i>91</i>
<b>3.8</b>	<b>SPECIALITE PREFEREE DES UTILISATEURS DE L'ENOXAPARINE.....</b>	<b>92</b>
<b>4.</b>	<b>CAS CLINIQUE.....</b>	<b>93</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>94</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>96</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	
	<b>ANNEXES.....</b>	
	<b>RESUME .....</b>	
	<b>ABSTRACT .....</b>	

## Résumé

La TIH est une complication iatrogène pro-thrombotique d'origine immunologique potentiellement grave compliquant les traitements hépariniques, associant une thrombopénie et parfois une thrombose. Il s'agit d'une pathologie complexe dont le diagnostic demeure à l'heure actuelle difficile.

Notre travail a pour but de déterminer la prévalence des TIH en Algérie plus exactement à Constantine entre Janvier et Avril 2022. Il s'agit d'une étude descriptive menée auprès des patients âgés de 19 ans à 95 ans hospitalisés dans différents établissements hospitaliers dans des circonstances épidémiques particulières.

Les tests spécifiques de dépistage de la TIH étant indisponibles, le score 4T a été utilisé pour diagnostiquer une TIH, ce score est développé pour classer les patients selon leur probabilité de présenter une TIH : faible de 0 à 3 points, modérée de 4 à 5 points ou élevée de 6 à 8 points.

Dans notre série de 113 patients, 1,77 % ont eu un risque fort de survenue de TIH, dont 0,88% est due à la fois à l'utilisation de l'HBPM (n=1) et de l'HNF (n=1).

Parallèlement, nous avons mené une enquête par le biais de questionnaire pour avoir l'avis de la population sur les deux bio-similaires Lovenox® et Varenox® utilisés en Algérie. On a outre déduit que nombreuses différences subsistent notamment en termes de dispositif mais cela n'influe nullement le choix du biosimilaire à utiliser qui reste dépendant de sa disponibilité sur le marché.

Pour 64% des sujets interrogés, des différences existent entre les deux produits et elles concernent principalement des soucis lors de l'injection, une fragilité du contenant, des problèmes avec le protège de l'aiguille et le dispositif de sécurité sans pour autant affecter la qualité du produit.

**Mots clés :** Héparine, HBPM, HNF, Thrombopénie TIH, Score 4T, FNS, Biosimilaires.

## Abstract

TIH is a potentially severe immunologic pro-thrombotic iatrogenic complication that complicates heparin treatments, combining thrombocytopenia and occasionally thrombosis. It is a complex pathology whose diagnosis remains difficult at present.

Our work is aimed at determining the prevalence of TIH in Algeria in Constantine between January and April 2022. This is a descriptive study of patients between the ages of 19 and 95 who were hospitalized in different hospital settings under specific epidemic circumstances.

In our 113-patient series, 1.77% had a high risk of TIH, of which 0.88% was attributable to the use of HBPM (n=1) and NFH (n=1).

In parallel, we conducted a questionnaire survey to obtain public feedback on the two bio-like products Lovenox® and Varenox® used in Algeria. It has also been deduced that many differences remain in terms of the device, but this in no way affects the choice of the biosimilar to be used, which remains dependent on its availability on the market.

For 64% of the respondents, differences exist between the two products and they mainly concern concerns during injection, fragility of the container, problems with the needle guard and safety device without affecting the quality of the product.

**Keywords:** Heparin, HBPM, HNF, Thrombocytopenia, TIH, 4T score, FNS, Biosimilars.