

L'allergie immédiate à l'héparine par voie sous-cutanée : réflexions à propos d'un cas

P. WESSEL¹, F. GRÉGOIRE¹, F. WESSEL²

RÉSUMÉ

L'utilisation de l'héparine à titre préventif a considérablement amélioré le risque thromboembolique postopératoire. L'apparition au cours des dernières années des héparines à bas poids moléculaire (HBPM) a permis une large utilisation préventive de ces produits. Bien que les problèmes de tolérance soient rares, quelques manifestations advenues ont été décrites. Ces manifestations sont très diverses avec : – nécroses cutanées au site ou à distance du point d'injection ; – réactions tardives ou semi-tardives : eczéma et/ou purpura ; – réactions allergiques de type immédiat : urticaire avec ou sans anaphylaxie. Ce dernier type de manifestation est exceptionnel. Les suites peuvent être sévères. C'est un cas clinique de ce type qui est rapporté ici. Ce cas clinique est bien documenté par ces manifestations immédiates ainsi que par la recherche d'allergie par prick test et intradermoréactions. Cet accident nous rappelle à la prudence qu'il faut garder devant toute manifestation urticarienne même isolée. Il met en avant l'intérêt de la recherche étiologique par une enquête allergologique adaptée.

La maladie thromboembolique est une complication possible et grave de la chirurgie et en particulier de la chirurgie gynécobstétricale.

L'héparine utilisée à titre préventif a considérablement modifié ce risque.

L'héparine standard (HS) est un mélange de chaînes polysaccharidiques. L'héparine est extraite de tissus de porc ou de bœuf. Les plus utilisées sont :

SUMMARY

Immediate allergy to subcutaneous heparin, based on a clinical case. – The prophylactic use of heparin has considerably improved the risk of postoperative thromboembolic complications. The availability, over recent years, of low molecular weight heparins (LMWH) has allowed an extensive prophylactic use of these products. Although adverse effects are rare, certain very varied manifestations have been reported: skin necrosis at or away from the injection site, delayed or semidelayed reactions: eczema and/or purpura, immediate allergic reactions: urticaria with or without anaphylaxis. This last of reaction is exceptional and may cause severe sequelae. The authors report a clinical case with type of reaction which is well documented by these immediate manifestations and by allergy tests using prick tests and intradermal reactions. This reaction stresses the need for caution in any case of urticaria, even isolated and emphasizes the value of aetiological assessment by an appropriate allergological survey.

– héparine pour voie intraveineuse (sel sodique),

– héparine pour voie sous-cutanée : calciparine et cuthéparine (sels calcique ou magnésien)

Des dérivés d'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) sont de plus en plus utilisés. Leur activité antithrombotique est équivalente ou meilleure et leur activité anticoagulante est plus faible.

1. HME, 44035 NANTES Cedex 01.

2. Allergologie, Hôpital Nord, 44035 NANTES Cedex 01.

Tirés à part : Dr F. Wessel, 3, rue de Gorges, 44000 NANTES.

Reçu le 6 novembre 1995. Accepté le 21 octobre 1996.

WESSEL P., GRÉGOIRE F., WESSEL F. – L'allergie immédiate à l'héparine par voie sous-cutanée : réflexions à propos d'un cas.
Rev. fr. Allergol., 1996, **36** (7), 796-798.

Ces dérivés de l'héparine ne possèdent que les chaînes de bas poids moléculaire. Leur utilisation est surtout la prévention des thromboses veineuses profondes. La voie d'administration est sous-cutanée. Les principaux produits sont : Fraxiparine, Fraxiparine et Lovenox.

Le rapport tolérance-efficacité de ces produits est nettement amélioré par rapport à l'héparine standard.

RÉACTIONS ADVERSES À L'HÉPARINE

Ces réactions sont rares.

– **Nécroses cutanées** : des cas ont été décrits depuis 1973 [1, 2]. Cette nécrose est souvent d'apparition retardée 4 à 8 jours. Elle peut apparaître au site d'injection sous-cutanée mais aussi parfois après héparinothérapie par voie intraveineuse.

Un cas de nécrose a été rapporté à distance des points d'injection sous-cutanée [3, 4].

On retrouve dans la littérature deux types différents de nécrose cutanée : des formes avec thrombopénie et d'autres avec une numération plaquettaire normale.

La forme avec thrombopénie semble paradoxale. Il pourrait s'agir d'une thrombose localisée par activation plaquettaire héparinodépendante [7].

Quelle que soit la numération plaquettaire, on observe à la biopsie des thrombi dans les vaisseaux dermiques.

Il pourrait y avoir une fixation d'anticorps anti-héparine sur l'endothélium vasculaire. Un phénomène d'Arthus a aussi été évoqué. [9].

Réactions retardées, semi-tardives ou formes associées : de rares cas ont été rapportés [5].

La réaction, de type eczéma, apparaît après 2 à 4 jours de traitement. Le test IDR ou parfois un simple patch-test au 3^e jour a montré une réaction de type eczéma retardé.

D'autres observations plus anciennes [7] rapportent des réactions urticariennes avec ou sans choc aux héparines d'origine animale. Les auteurs décrivent des réactions fébriles et arthralgies semi-tardives associées. Dans ces cas un mécanisme mixte type 1 + 3 vis-à-vis des impuretés ou conservateurs semble à l'origine des manifestations.

Une publication récente [11] rapporte un cas d'eczéma retardé au point d'injection d'une HBPM avec patch test retardé positif et tests d'allergie immédiate négatifs.

Une observation de purpura récidivant a été décrite [12]. Dans ce cas, les IDR à lecture immédiate ont été positives mais pas les prick-tests ni les patch-tests retardés.

– **Les réactions allergiques de type immédiat isolé** sont rares.

Avant 1970, des réactions avec angioedème et choc anaphylactiques ont été décrites [6]. Il s'agissait le plus souvent de protéines animales (mauvaise extraction) ou parfois des conservateurs qui entraînaient ces réactions.

Depuis 1990 des observations isolées ont décrit des réactions urticariennes aux héparines de bas poids moléculaires [7, 8, 9].

Les manifestations immédiates rapportées sont des urticaires généralisées ou parfois localisées au point d'injection de l'héparine.

Les réactions apparaissent parfois après plusieurs jours de traitement et récidivent dans les minutes qui suivent une nouvelle injection. Les héparines utilisées dans ces cas récents sont purifiées et sans conservateurs. La recherche de l'allergie immédiate par tests cutanés (prick et IDR) a été positif à 20 minutes ce qui est très en faveur d'une allergie de type immédiat. Les IgE spécifiques n'ont pas été recherchées (technique non encore disponible) [8, 9].

C'est une observation de ce type que nous souhaitons rapporter ici.

Il s'agit d'une patiente de 21 ans qui a déjà eu 5 anesthésies générales.

En 1987 une phlébite profonde a été traitée par Fraxiparine (HBPM) pendant un mois. Aucune réaction particulière n'a été notée pendant le traitement.

En janvier 1995, elle subit une coelioscopie opératoire sous anesthésie générale pour cure d'endométriose. L'anesthésie, l'intervention et le réveil se déroulent sans problème.

En post-opératoire immédiat, elle reçoit une injection de Fraxiparine (0,3 ml). Dans les minutes qui suivent, elle présente une réaction locale : douleur, œdème, érythème et prurit au point d'injection. Elle se plaint également d'un léger œdème des paupières qui n'est pas évident cliniquement. Dans le doute le traitement anti-coagulant est alors arrêté.

A la suite d'une erreur de transmission, elle reçoit une deuxième injection de Fraxiparine le lendemain de l'intervention, soit 24 heures après la première.

Dans les minutes qui suivent elle présente une réaction sévère, généralisée, associant :

- une urticaire géante,
- un œdème important de la face et du cou,
- une dyspnée avec bronchoconstriction à l'auscultation,
- une chute tensionnelle à 85/50 mm Hg.

La patiente est alors perfusée avec un soluté de remplissage et reçoit 500 mg d'hydrocortisone (dont 100 mg en bolus).

La dyspnée s'améliore progressivement et la tension revient à la normale.

Dans les 2 heures suivantes elle présente une fièvre à 39° ainsi qu'une dilatation digestive, confirmée par l'ASP et l'échographie abdominale pratiquée immédiatement. Ce syndrome digestif, entraînant des douleurs abdominales importantes et des vomissements, sera traité par aspiration gastrique et Pepdine. Il sera régressif en 36 heures.

L'œdème du visage persistera environ 48 heures.

Les réactions locales mettront une dizaine de jours à disparaître.

La numération plaquettaire n'a jamais été perturbée :

Date	Plaquettes
J - 1	204 000
J + 1	172 000
J + 60	182 000

Deux mois après cet épisode, la patiente a été anesthésiée sans aucun problème pour une intervention chirurgicale mineure.

La prévention d'un accident thromboembolique a été réalisée par la pose de bandes de contention avant l'alitement, c'est-à-dire à l'entrée de la patiente dans le service. Cette contention a été maintenue en per et post-opératoire jusqu'à la déambulation complète.

Enquête allergologique a posteriori

Des tests cutanés ont été pratiqués un mois après par prick tests.

L'héparine standard a donné une légère papule de 2 mm

Les HBPM : calciparine laisse papule de 8 mm
Fragmine 7 mm et Fraxiparine 10 mm

Le Latex est resté négatif ainsi que le témoin négatif glyciné.

Le phosphate de codéine a montré une réaction de 2 mm

Test	Papule prick
Témoin négatif	0
pH Codéine	2 mm
Latex	0
Héparine Choay	2 mm
Calciparine	8 mm
Fragmine	7 mm
Fraxiparine	10 mm

Le problème qui se pose maintenant est la conduite à tenir en cas de nouvel acte à risque thromboembolique. Il semble en effet que l'on ne puisse pas conseiller l'utilisation des héparines ou dérivés chez cette patiente.

Certains auteurs ont proposé une désensibilisation par rush immunothérapie avec un résultat favorable sur un cas [10].

Les héparoides de synthèse (Lomoparan) ont été utilisés avec une bonne tolérance dans un cas de purpura récidivant aux HBPM [12].

CONCLUSION

Une allergie médicamenteuse même rare doit être suspectée dès la moindre réaction. Cette allergie peut prendre des aspects cliniques différents : nécrose cutanée, eczéma, purpura, urticaire. Les mécanismes immunoallergologiques sont encore mal connus mais peuvent dépendre des types I, III ou IV, voire de l'intrication des ces mécanismes. Des tests d'allergie doivent être effectués après un délai de un à deux mois.

Les tests cutanés sont les plus fiables. Ils peuvent en fonction de la clinique associer prick-test, IDR à lecture immédiate et éventuellement retardée et patch tests à lecture retardée. Un compte rendu détaillé mentionnant les antécédents (produits analogues déjà utilisés avec ou sans réaction) ainsi que le déroulement exact de l'accident en cause doivent être joints à toute demande de bilan allergologique.

RÉFÉRENCES

- Mac Clean J.A. *et coll.* - Adverse reactions to heparin. *Ann. Allergy*, 1990, 65, 254-259.
- White R.W., Sadd J.R., Nensel R.E. - Thrombotic complications of heparin therapy including 6 cases of heparin induced skin necrosis. *Ann. Surg.*, 1979, 190, 595-608.
- Levine L.E., Bernstein J.E., Soltani K., Medenica M.M., Yung C.W. - Heparin induced cutaneous necrosis unrelated to injection sites. *Arch. Dermatol.*, 1983, 119, 400-403.
- Yates P., Jones S. - Heparin skin necrosis - an important indicator of potential fatal heparin hypersensitivity. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1993, 18, 138-141.
- Guillet G., Delaire P., Plantin P., Guillet M.H. - Eczema as complication of heparin therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 20, 1130-1132.
- Heisser A.H. *et coll.* - Recurrent asthmatic attacks with hemodialysis : Heparin hypersensitivity. Poster presentation American academy of allergy and Immunology, 1994.
- Mathelier Fusade P., Deschamps A., Abuaf N., Leynadier F. - Réactions cutanées à l'héparine : aspects immunologiques et cliniques. *Presse Méd.*, 1995, 24, 323-325.
- Larbre J.P., Nicolas J.F., Frappaz A., Seux V., Palhies E., Thivolet J. - Urticaire après injection sous cutanée d'héparinate de calcium. *Nouv. Dermatol.*, 1987, 6, 597-614.
- Manoharan A. - Heparin induced skin reaction with low molecular weight heparin. *Eur. J. Haematol.*, 1992, 48, 234.
- Patriaca G. *et coll.* - Rush desensitization in heparin hypersensitivity A case report. *Allergy*, 1994, 49, 292-294.
- Moreau A. *et coll.* - Delayed hypersensitivity at the injection sites of a low-molecular-weight heparin. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 31-34.
- Perdu D., Lavaud F., Salmon V., Bethese Ph., Milosevic D., Rivoal V., Adnet J.J. - Purpura vasculaire et Fragmine : une complication possible. *Poster in Allergie et immunologie*, 1996, 8, 167-168.