

Article original

Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée aux héparines et héparinoïdes. Aspects cliniques, intérêts et modalités des tests, évolutivité

Delayed hypersensitivity skin reactions to heparins and heparinoids

S. Amarger, M.-C. Ferrier-Le-Bouëdec, S. Mansard, P. Souteyrand *, M. D'Incan

Service de dermatologie, hôtel-dieu-polyclinique, boulevard Léon-Malfreyt, 63058 Clermont-Ferrand cedex 1, France

Accepté le 12 novembre 2002

Résumé

Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée aux héparines, longtemps confondues avec les nécroses cutanées au site d'injection sont actuellement bien individualisées. Nous rapportons une série de 9 cas ayant présenté des manifestations cutanées sous traitement héparinique. L'exploration allergologique de chacun des patients a permis un diagnostic positif et a montré l'importance des réactions croisées entre les différentes héparines mais aussi les héparinoïdes. Cette étude met en évidence l'intérêt et les limites des tests allergologiques. Bien conduits, ils permettent de proposer des alternatives thérapeutiques en cas de nécessité d'un traitement anticoagulant urgent ou à venir, ce d'autant plus que ce type d'hypersensibilité semble se pérenniser dans le temps.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Delayed hypersensitivity skin reactions to heparins, which had for a long time been mistaken for skin necrosis at the injection site, are now well recognized. We report a 9-case series in which the patients presented cutaneous manifestations during the course of treatment with heparin. The allergy workup of these patients confirmed the diagnosis and also the existence of cross-reactions between different heparins as well as with heparinoids. This study shows the importance and the limits of skin testing with these substances. When done correctly, skin tests enable one to propose therapeutic options in case anticoagulant therapy is to be continued or is planned, especially since this type of hypersensitivity seems to persist.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Hypersensibilité retardée ; Réactions croisées ; Tests allergologiques ; Alternative thérapeutique

Keywords: Allergy; Heparin; Delayed hypersensitivity; Skin reaction; Diagnosis; Therapy

1. Introduction

Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée aux héparines doivent être différenciées des autres réactions immunoallergiques aux héparines, telles que les nécroses cutanées au site d'injection [1,2] et les réactions cutanées immédiates [3]. Ces réactions posent un problème de choix thérapeutique en raison du risque d'allergie croisée entre les différentes

héparines. Ce choix s'avère difficile d'autant qu'il doit souvent se faire en situation de nécessité urgente d'un traitement anticoagulant. Nous rapportons une étude rétrospective de 9 cas d'hypersensibilité aux héparines.

2. Matériel et méthode

De 1995 à 2001, 9 patients ont été adressés à la consultation d'allergologie cutanée pour une suspicion de réaction cutanée à l'héparine.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Psouteyrand@chu-clermontferrand.fr (P. Souteyrand).

Tableau 1
Hypersensibilité retardée aux héparines : résultats des explorations allergologiques

Patient	Tests épicutanés						Tests intradermiques (72 h)					
	Héparine I.V.	Calciparine®	Fraxiparine®	Lovenox®	Fragmine®	Orgaran®	Héparine I.V.	Calciparine®	Fraxiparine®	Lovenox®	Fragmine®	Orgaran®
1	–	–	–	++	(+)	–	+++	+++	+++	+++	(+++)	+++
2	–	(+)	+	–	+	N.R.	–	(+++)	++	++	+	N.R.
3	–	–	–	–	(–)	N.R.	++	+++	++	++	(++)	N.R.
4	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	–	–	–	(–)	–	N.R.
5	–	++	(++)	++	++	N.R.	–	++	(++)	++	++	N.R.
6	–	–	–	–	(–)	–	+	++	+++	++	(++)	+++
7	N.R.	N.R.	N.R.	(N.R.)	N.R.	N.R.	–	+	+	(+++)	–	N.R.
8	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.	(N.R.)	N.R.	–	–	–	N.R.	(–)	N.R.
9	N.R.	N.R.	(N.R.)	N.R.	N.R.	N.R.	++	++	(++)	+	+	N.R.

Les lignes correspondent aux patients explorés.

Les colonnes correspondent aux héparines et héparinoïdes testés en épicutané et en intradermique.

N.R. : test non réalisé.

Le nombre de croix correspond à la cotation des résultats des tests selon les critères de l'ICDRG [3].

L'héparine suspectée initialement est notée entre parenthèses.

Il s'agissait de 8 femmes et de 1 homme, âgés de 43 à 81 ans.

Ils recevaient un traitement héparinique d'héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM) par voie sous-cutanée en prévention de thrombose péri-opératoire.

Deux d'entre eux recevaient de l'énoxaparine sodique (Lovenox®), 4 recevaient de la daltéparine sodique (Fragmine®), 2 recevaient de la nadroparine sodique (Fraxiparine®) et un recevait de l'héparine calcique (Calciparine®) ; aucun ne recevait d'injection d'héparine intraveineuse. Quatre patients avaient reçu des traitements hépariniques dans les années précédentes (10, 6 et 2 ans auparavant) et 2 d'entre eux avaient probablement présenté des lésions aux points d'injection.

Parmi les patients, 2 étaient diabétiques, 2 étaient atopiques, il y avait une femme enceinte.

Dans la majorité des cas (7 cas sur 9) les lésions avaient débuté au point d'injection d'héparine : il s'agissait de plaques érythémateuses, fixes, non vésiculeuses parfois infiltrées, sensibles ou prurigineuses. Il y a eu une diffusion secondaire des lésions dans 7 cas ceci malgré l'arrêt rapide du traitement dans 3 cas. Dans un cas il existait une éruption érythémato-vésiculeuse généralisée d'emblée sans lésion évidente aux points d'injection ; dans un autre cas, l'aspect clinique était celui d'un syndrome babouin avec renforcement des lésions sur des sites de radiothérapie.

Le délai d'apparition des lésions après le début du traitement variait de 24 h à 20 j (7 j en moyenne).

Les délais les plus courts (24 et 48 h) s'observaient chez 2 patients ayant reçu antérieurement un traitement héparinique.

La guérison était obtenue en quelques semaines sous dermocorticoïdes.

3. Exploration

Les patients ont été explorés de la façon suivante :

- les tests épicutanés ont été préparés selon les recommandations de l'ICDRG (Inter Contact Dermatitis Research Group) avec une batterie standard, les antiseptiques utilisés, d'éventuels conservateurs ou excipients des héparines. Les héparines (HNF et HBPM) ont été testées pures, maintenues sous occlusion 72 h à l'aide de cupules Finn chambers ;
- la lecture a été réalisée à 72 h selon les critères de l'ICDRG [4] ;
- les prick-test à lecture immédiate n'ont pas été réalisés ;
- les tests intradermiques ont été réalisés avec les différentes héparines pures et dans un cas diluées au 100°. Ils étaient réalisés avec 0,05 ml de produit ;
- le danaparoïde sodique (Orgaran®), unique héparinoïde injectable disponible, a été testé pur chez 2 patientes.

Le sérum physiologique a été utilisé comme témoin.

Les lectures ont été faites à 20 min et à 72 h. Une surveillance cutanée a été poursuivie jusqu'à 4 j après les tests.

Un seul test sous-cutané a été réalisé avec 0,1 ml d'une HNF chez un patient dont l'IDR à 72 h était restée négative ; la lecture a été faite à 72 h.

4. Résultats

Aucun patient n'a réagi aux conservateurs des héparines. Les patients 1, 2 et 5 ont réagi à certains composants de la batterie standard (tests épicutanés). Le sérum physiologique utilisé comme témoin pour les IDR n'a donné aucune réponse.

Le bilan effectué a permis de diagnostiquer sept cas d'hypersensibilité retardée aux héparines sur les 9 patients testés : (Tableau 1 : patients n°s 1, 2, 3, 5, 6, 7 et 9).

Chez 2 patients seulement (patients 1 et 5) les tests épicutanés aux héparines ont donné une réaction érythémateuse et vésiculeuse avec œdème (+ +).

Tableau 2

Réactions croisées HNF/HBPM/Héparinoïde (IDR à 72 h)

	Héparine I.V.	Calciparine®	Fraxiparine®	Lovenox®	Fragmine®	Orgaran®
Calciparine® (1 patient)	–	+	+	+	+	N.R.
Fraxiparine® (2 patients)	(– / +)	(+ / +)	(+ / +)	(+ / +)	(+ / +)	(N.R. / N.R.)
Lovenox® (1 patient)	(–)	(+)	(+)	(+)	(–)	N.R.
Fragmine® (3 patients)	+ / + / +	+ / + / +	+ / + / +	+ / + / +	+ / + / +	+ / N.R. / +

Lignes : héparine suspectée et nombre de patients concernés.

Colonnes : héparines testées.

N.R. : test non réalisé.

Les patients n'ayant jamais reçu antérieurement de traitement anticoagulant sont notés entre parenthèses.

Avec les tests intradermiques nous avons obtenu des réactions érythématovésiculeuses franches à 72 h (+ + et +++) chez les 7 patients.

Deux patients ont eu des IDR toutes négatives à 72 h, qui sont restées inchangées après 96 h (patients n°s 4 et 8). Toutefois, des réactions immédiates, à type de papule inflammatoire (environ 10 mm de diamètre), prurigineuses et sans pseudopode, ont été observées chez ces 2 patients. Le même type de réaction a également été observé chez 5 des 7 patients ayant des IDR positives à la 72^e h.

Le seul test sous-cutané réalisé a été négatif.

Il n'a pas été possible de réaliser des tests sous-cutanés chez les 2 patients dont les IDR étaient négatives à 72 h et qui avaient présenté des réactions douteuses de chronologie immédiate.

Le Tableau 2 montre l'importance des allergies croisées vraies observées dans notre étude. Des réactions retardées en IDR ont été observées à la fois avec les HNF et les HBPM chez les 7 patients ayant des tests cutanés positifs. Quatre patients présentaient une réaction retardée à toutes les sortes d'héparines testées, dont 2 réagissaient aussi avec le danaparoiide sodique (Orgaran®).

Trois patients qui présentaient des réactions retardées aux HNF et HBPM et/ou héparinoïde n'avaient jamais reçu de traitement héparinique.

5. Discussion

Les effets indésirables cutanés survenant sous traitement héparinique représentent 0,2 % des prescriptions d'héparine [5].

Il s'agit de phénomènes hémorragiques, les plus fréquents (hématomes, lésions purpuriques) et de phénomènes immunoallergiques comme les nécroses cutanées aux points d'injection et les réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée.

La fréquence des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée à l'héparine est probablement sous estimée. Ces réactions sont souvent méconnues mais imposent des mesures thérapeutiques et l'arrêt du traitement dès les premiers signes. À ce jour aucun cas de toxidermie grave n'a été rapporté avec l'héparine, mais l'évolution des lésions est imprévisible et certains auteurs [6] insistent sur le caractère parfois sévère de ces phénomènes immunoallergiques.

Notre travail suggère que la présentation clinique des réactions d'hypersensibilité retardée à l'héparine n'est pas stéréotypée.

Dans plusieurs cas les signes cliniques sont évocateurs car localisés aux points d'injection d'héparine : il s'agit de plaques fixes, inflammatoires, non vésiculeuses. Mais il est des situations où le tableau clinique est moins évident :

- un eczéma généralisé d'emblée [7] ;
- un syndrome babouin [8] ;
- des lésions bulleuses [9] ;
- des nodules [10] ou d'autres présentations cliniques [11] devant lesquelles une toxidermie à l'héparine n'est pas évoquée.

Cette notion est peu rapportée dans la littérature et nous semble importante.

En effet les patients concernés sont souvent polymédiqués et lors d'une suspicion de toxidermie, l'héparine est mise hors de cause par l'absence de lésions aux points d'injection.

C'est probablement pour cette raison que ces présentations sont peu rapportées et très certainement sous-estimées.

Nos résultats montrent l'intérêt des tests allergologiques qui vont permettre d'affirmer le diagnostic, rechercher les allergies croisées et proposer des alternatives thérapeutiques.

Modalités et interprétation des tests : l'exploration allergologique d'une suspicion d'hypersensibilité à l'héparine débute par des tests épicutanés et des IDR à lecture immédiate et retardée.

Les prick-test sont peu d'intérêt dans cette indication ; il existe une seule référence mentionnant un prick positif à l'héparine [12].

Notre travail montre que les tests épicutanés sont peu sensibles pour les héparines ; en effet à 17 tests épicutanés non réactifs correspondaient dix IDR positives à 72 h. Un résultat similaire est développé dans la littérature par Bircher et al. [13].

Ces tests restent utilisés pour rechercher d'éventuelles allergies aux antiseptiques utilisés, aux conservateurs des héparines (rares actuellement), au nickel pouvant être contenu dans les aiguilles d'injection [14].

La réalisation des tests est mal standardisée dans la littérature, la dilution des héparines en particulier est rarement précisée hormis un article [15] où sont détaillées les différentes concentrations d'héparines et d'héparinoïde utilisées pour chacun des tests.

Nous avons été surpris par les nombreuses réactions de type immédiat obtenues lors de la lecture des IDR, effectuées avec les héparines pures, à 20 min (7 patients sur 9 dont 5 avaient aussi une réaction retardée à 72 h).

Chez un patient ayant une réponse immédiate et une réponse retardée aux héparines pures, les IDR effectuées secondairement à la dilution au 1/100^e n'ont été positives qu'en lecture retardée, suggérant que les réponses observées en immédiat avec les héparines pures correspondent à des faux positifs. Les réactions de type immédiat nous ont paru discordantes avec les manifestations cliniques initiales (dont l'histologie révèle un eczéma). Néanmoins on ne peut exclure une association d'hypersensibilités (immédiate et retardée) avec une éventuelle hypersensibilité semi-retardée qui pourrait expliquer les résultats d'une IDR positive dès la 8^e h (patient 6).

Un seul article mentionne des IDR faussement positives en lecture immédiate avec une dilution au 10^e [16]. Il apparaît que les réactions d'hypersensibilité immédiate aux héparines — peu fréquentes et rarement décrites [17,18] — nécessitent la réalisation de tests allergologiques, dont les prick test mais aussi des IDR à lecture immédiate, en utilisant des solutions d'héparine diluée au 100^e ou 1000^e.

Dans l'hypersensibilité retardée à l'héparine, le test sous-cutané est considéré comme le test le plus sensible quand l'IDR pure est négative après 96 h [19].

À ce titre nous rappelons l'importance d'une lecture des IDR à 96 h car avec l'héparine il n'est pas rare de constater des IDR réactives après quatre jours [15]. Classiquement, le premier temps de lecture est à 72 h [20].

Dans notre étude les cas d'hypersensibilité retardée à l'héparine ont pu être dépistés par les IDR pures [11] en lecture retardée, mode d'exploration déjà proposé par Guillet et al. [20]. Ceci est rare, compte tenu des données de la littérature qui indiquent que la majorité des cas d'hypersensibilité retardée à l'héparine est diagnostiquée par les injections sous-cutanées d'héparine. Mais il est très rarement précisé si les héparines sont testées pures ou diluées. Dans notre expérience, il apparaît que les IDR pures donnent peu de faux négatifs en lecture retardée, mais de nombreux faux positifs en lecture immédiate.

Dans les cas rapportés, le sexe féminin, le diabète, l'obésité apparaissent comme des facteurs de risque à développer une réaction d'hypersensibilité retardée aux héparines [21,22]. Il n'existe aucune étude contrôlée permettant de confirmer ces notions et il semble que le diabète et l'obésité sont avant tout des facteurs de risque à recevoir un traitement héparinique.

Concernant le sexe féminin, avec un sex-ratio de huit femmes pour un homme (10 pour 1 dans la littérature), l'hypothèse est qu'un facteur hormonal puisse jouer un rôle dans l'hypersensibilité retardée à l'héparine.

Le terrain atopique n'apparaît pas comme un facteur de risque.

À l'heure actuelle nous ne connaissons toujours pas l'antigène responsable des hypersensibilités retardées aux héparines et héparinoïdes.

Les alternatives thérapeutiques : lors d'une suspicion d'hypersensibilité retardée à l'héparine, il est conseillé d'arrêter l'héparine dès que possible, en effet des cas d'exanthème maculo-papuleux diffus ont été décrits lors de la poursuite du traitement [23].

Avant la réalisation des tests un traitement préventif sera substitué par des techniques manuelles de mobilisation, de kinésithérapie, de contention.

Un traitement curatif et seulement si l'importance des lésions le permet, sera poursuivi sous couvert de dermocorticoïdes et d'anti-histaminiques parfois d'une corticothérapie générale [24], en instituant un relais par anti-vitamine K le plus rapidement possible. Le danaparoïde sodique (Orgaran[®]) ne peut en aucun cas être considéré d'emblée comme une alternative sûre.

Si les lésions sont extensives et invalidantes seule l'hirudine recombinante sera considérée comme une alternative thérapeutique sûre.

Après la réalisation des tests, les héparines et héparinoïdes conseillés seront ceux pour lesquels les IDR pures à 72 h et les tests sous-cutanés sont négatifs. Dans notre étude, l'héparine non fractionnée intraveineuse a pu être considérée comme alternative sûre dans deux cas ; le danaparoïde sodique (Orgaran[®]) n'a jamais pu être proposé mais il n'a été testé que deux fois ; dans 2 cas une HBPM (Fragmine[®]) a aussi pu être proposée comme alternative. Au décours des tests allergologiques, 2 patients recevaient un traitement héparinique selon nos recommandations ceci sans effet indésirable signalé.

En dernier recours il est possible de conseiller la lépitudine (Refludan[®]). Il s'agit d'une molécule de synthèse, l'hirudine recombinante, utilisée pour ses propriétés anticoagulantes ; le manque d'expérience quant à son utilisation fait qu'elle n'est pas recommandée pour des interventions à haut risque hémorragique. Les premiers cas d'hypersensibilité retardée au Refludan[®] ont été décrits [25,26] mais il n'y a encore aucun cas de réaction croisée avec les héparines.

L'évolution dans le temps de l'hypersensibilité retardée aux héparines n'est pas connue mais semble durer plusieurs années. Dans les cas rapportés il existe seulement 2 articles mentionnant, l'un des manifestations cutanées semblables 8 ans auparavant sous traitement héparinique et l'autre une antériorité supposée de 2 ans [19,24]. Au cours de notre travail nous avons pu tester 2 patientes au décours de l'épisode puis respectivement à 1 et 6 ans d'intervalle. Les tests ont montré la persistance de l'hypersensibilité pour les mêmes molécules.

6. Conclusion

Bien que rétrospective, notre étude permet de mettre en évidence l'aspect clinique inattendu et non stéréotypé des réactions d'hypersensibilité retardée aux héparines, la persis-

tance dans le temps de l'allergie, l'importance et le caractère imprévisible des réactions croisées entre les différentes héparines mais aussi les héparinoïdes ainsi que l'intérêt et les limites des tests allergologiques devant une suspicion d'hypersensibilité aux héparines. Ceux-ci doivent être réalisés à la fois pour confirmer le diagnostic, rechercher les réactions croisées et permettre de proposer une alternative thérapeutique sûre au cas par cas.

Références

- [1] Koch P, Wagner S, Baum HP. Nécroses cutanées à l'héparine et déficit en protéine C ? *Ann Dermatol Vénéréol* 1994;121(Suppl 1):S 122.
- [2] Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79: 1–7.
- [3] Odeh M, Oliven A. Urticaria and angioedema induced by low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1992;340:972–3.
- [4] Adams RM, Fischer T. Diagnostic patch testing. *Occupational Skin Diseases*. In: Adams RM, editor. 2nd. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990. p. 223–53.
- [5] Harenberg J, Schulze F, Sheikh H. Allergische Hantreaktionen auf heparin. *Phlebol Proktol* 1982;11:195–6.
- [6] Wütschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 1999;20:515–25.
- [7] Young E. Allergy to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 1998; 19:152–3.
- [8] Pfeiff B, Pullmann H. Baboon- artiges Arzneiexanthem auf Heparin. *Dtsch Dermatol* 1991;39:559–60.
- [9] Garijo A, Arranz F. Type 4 hypersensitivity to subcutaneous heparin: a new case. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:388–91.
- [10] Schey SA. Hypersensitivity reactions to heparin and the use of new low-molecular-weight heparins. *Eur J Haematol* 1989;42:107.
- [11] Klein GF, Kofler H, Wolf H, Fritsch PO. Eczema-like, erythematous, infiltrated plaques. A common side effect of subcutaneous heparin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:703–7.
- [12] Patrizi A, Di Lernia V, Patrone P. Generalized reaction to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 1989;20:309–10.
- [13] Bircher AJ. Allergische Reaktionen vom Spättyp auf Heparine. *Allergologie* 1993;16:268–74.
- [14] Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée avec polysensibilisation aux héparines et héparinoïdes. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:25–30.
- [15] Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:58.
- [16] Drouet M, Le Pabic F, Le Sellin J, Bonneau JC, Sabbah A. Allergy to heparin: specific problems seen by pregnant women. *Allerg Immunol* 1992;24:207–11.
- [17] Odeh M, Oliven A. Urticaria and angioedema induced by low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1992;340:972–3.
- [18] Patriarca G, Rossi M, Schiavino D, Schinco G, Fais G, Varano G, et al. Rush desensitization in heparin hypersensitivity: a case report. *Allergy* 1994;49:292–4.
- [19] Moreau A, Domp Martin A, Esnault P, Michel M, Leroy D. Delayed hypersensitivity at the injection sites of a low molecular weight heparin. *Contact Dermatitis* 1996;34:31–4.
- [20] Guillet G, Delaire P, Plantin P, Guillet MH. Eczema as a complication of heparin therapy. *JAAD* 1989;20:1130–2.
- [21] Bircher AJ, Itin PH, Tsakiris DA, Surber C. Delayed hypersensitivity to one low-molecular-weight heparin with tolerance of other low-molecular-weight heparins. *Br J Dermatol* 1995;132:461–3.
- [22] Méndez J, Sanchis ME, de la Fuente R, Stolle R, Vega JM, Martinez C, et al. Delayed type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy* 1998;53:999–1003.
- [23] Koch P, Uhl K, John S. Dermite allergique de contact et exanthème généralisé induit par héparines standard de bas poids moléculaire ; absence de sensibilisation à un héparinoïde. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124(suppl 1):236.
- [24] Koch P, Bahmer FA, Schäfer H. Tolerance of intravenous low-molecular-weight heparin after eczematous reaction to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 1991;25:205–6.
- [25] Jappe U, Gollnick H. Allergie gegenüber Heparin, Heparinoiden und rekombinantem Hirudin. *Hautarzt* 1999;50:406–11.
- [26] Zollner TM, Gall H, Volpel H, Kauffman R. Type 4 allergy to natural hirudin confirmed by in vitro stimulation with recombinant hirudin. *Contact Dermatitis* 1996;35:59–60.