Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 43 (2003) 131–134
REVUE FRANÇAISE D'ALLERGOLOGIE ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE
www.elsevier.com/locate/revcli

Fait clinique

Réaction cutanée à l'héparine pendant la grossesse : à propos d'un cas traité avec succès par le danaparoïde

Heparin-induced cutaneous reaction during pregnancy: report of a case with tolerance to danaparoid

A. Deschamps [a,*], P. Mathelier-Fusade [b], J.L. Bernaille [a]

[a] *Laboratoire d'hématologie et d'immunologie, hôpital Rotschild, 33, boulevard de Picpus, 75012 Paris, France*
[b] *Centre d'allergie (P.M.F.), hôpital Tenon, France*

Reçu le 13 novembre 2001 ; accepté le 8 novembre 2002

Résumé

Les réactions cutanées à l'héparine d'origine allergique posent des problèmes qui peuvent être diagnostiques mais surtout thérapeutiques puisqu'un traitement anticoagulant de substitution est généralement indispensable.

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 24 ans qui a présenté à l'occasion de sa première grossesse une allergie cutanée de type retardée en rapport avec un traitement préventif par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). En raison d'une allergie croisée avec toutes les autres HBPM chez cette femme seule l'utilisation d'un héparinoïde de synthèse (danaparoïde, Orgaran®) a permis de maintenir un traitement préventif pendant la grossesse et dans le post-partum.

Cette complication des traitements héparíniques est rare : son diagnostic repose sur l'aspect des lésions et les tests cutanés. Elle doit être bien différenciée des nécroses cutanées avec ou sans thrombopénie dont les complications thromboemboliques peuvent être redoutables. Chez la femme enceinte le danaparoïde est une alternative possible aux différentes héparines, parfois associé à une corticothérapie locale en cas de réaction croisée.

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

Abstract

Allergic cutaneous reactions to heparin are a diagnostic but mainly therapeutic challenge because an alternative anticoagulant treatment is essential. We report the case of a 24 year-old woman who, during her first pregnancy, developed a delayed type hypersensitivity reaction induced by low molecular weight heparin (LMWH) given at a prophylactic dose. Because this patient exhibited cross-reactivity with all other available LMWHs, she was given a synthetic heparinoid (danaparoid, Orgaran®), and this substance was used successfully throughout the remaining pregnancy and in the postpartum period. This complication of heparin treatment is rare; the diagnosis depends on the appearance of the skin lesions and on the results of skin tests. It must be differentiated from toxic epidermal necrolysis with or without thrombocytopenia. During pregnancy, danaparoid is a possible alternative to different heparins; topical corticosteroids are sometimes added when there is evidence of cross-reactivity to the LMWHs.

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

Mots clés : Héparine ; Réaction cutanée ; Grossesse ; Danaparoïde

Keywords: Heparin; Cutaneous reaction; Pregnancy; Danaparoid

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : antoine.deschamps@rth.ap-hop-paris.fr (A. Deschamps).

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.
PII: S 0 3 3 5 - 7 4 5 7 (0 2) 0 0 0 1 8 - 7

1. Introduction

Les lésions cutanées en rapport avec l'injection sous-cutanée d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont rarement rapportées : une publication récente ne retrouve que 32 publications de réaction cutanée associée aux HBPM [1]. Il est important de distinguer les hématomes et les infections des réactions allergiques à type d'urticaire, de nécrose cutanée associée ou non à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ou d'hypersensibilité retardée (HSR) [2]. Les réactions d'HSR sont les plus fréquentes : elles imposent l'arrêt de l'héparine incriminée et dans la plupart des cas la mise en route d'un traitement anticoagulant alternatif. L'utilisation d'une autre héparine est rarement possible en raison de la fréquence des réactions croisées. Parmi les molécules utilisables en France le danaparoïde (Orgaran®) est un mélange de plusieurs héparinoïdes dont l'efficacité est largement documentée dans les TIH [3]. Il peut être aussi utilisé dans les réactions cutanées d'origine allergique [4]. La survenue d'une complication de cet ordre pendant la grossesse pose des problèmes particuliers : en effet, certains anticoagulants sont contre-indiqués, il s'agit de traitements prolongés dont la surveillance biologique est parfois mal codifiée et il existe un risque de complications hémorragiques dans le péri et le post-partum. Nous rapportons l'observation d'une patiente chez qui l'apparition de manifestations cutanées induites par une HBPM a conduit à utiliser le danaparoïde avec succès. Par ailleurs, nous passons en revue les conditions du diagnostic et la conduite à tenir en présence d'une réaction cutanée associée à l'héparine chez une femme enceinte.

2. Méthodes

Des tests cutanés à lecture immédiate et retardée ont été pratiqués sur la face interne des bras et des avant-bras avec différentes héparines. Ce tests ont été réalisés à distance de toute prise d'anti-histaminiques, corticoïdes et/ou anxiolytiques. Les tests à lecture immédiate ont d'abord été réalisés en *prick-tests* avec la dalteparine sodique (Fragmin®), la nadroparine calcique (Fraxiparine®), l'héparine calcique (Calciparine®), l'héparine sodique, l'enoxaparine sodique (Lovenox®), la tinzaparine sodique (Innohep®) et le danaparoïde sodique. Des témoins négatifs et positifs étaient réalisés conjointement avec respectivement du diluant physiologique phénolé à 4/1000 et du phosphate de codéine à 9 %. Un test était considéré comme positif si la lecture à 20 min montrait l'apparition d'une papule et d'un érythème supérieurs ou égaux à 5 mm et 10 mm respectivement.

Si les tests étaient négatifs les mêmes héparines étaient testées en intradermo réaction (IDR) en utilisant un volume de 0,05 ml et des dilutions au 1/1000, 1/100 puis 1/10. Parallèlement, un témoin négatif utilisant le diluant physiologique phénolé à 4/1000 était réalisé. La lecture était pratiquée à 20 min et les emplacements des tests répertoriés afin de pouvoir pratiquer une seconde lecture à 72 h. Un test était considéré comme positif si en regard d'un ou plusieurs d'entre eux apparaissait une réaction érythémateuse, inflammatoire et prurigineuse comparable à celle qui avait conduit à l'exploration allergologique.

3. Observation

Il s'agit d'une patiente de 24 ans qui a présenté en décembre 1996 une embolie pulmonaire massive sous contraception œstroprogestative. Cet épisode fut traité par HNF puis par anti-vitamine K pendant 18 mois. Nous l'avons prise en charge en octobre 1998 alors qu'elle entrait dans son troisième mois de grossesse. Un traitement préventif par HBPM (Nadroparine, 5700 UI une fois par jour) a été institué. Dix semaines après le début de ce traitement sont apparus aux sites d'injection des placards érythémateux, indurés et prurigineux. La nadroparine a été dans un premier temps remplacée par la dalteparine sans modification des manifestations cutanées. L'hémogramme ne montrait ni thrombopénie (même relative) ni éosinophilie. Les tests cutanés se sont révélés négatifs en lecture immédiate en *prick-tests* et en IDR mais très positifs en IDR à 72 h. Cette positivité était présente dès la dilution au 1/1000 pour toutes les héparines testées à l'exception du danaparoïde. Sur la base de l'aspect clinique et du résultat des tests cutanés le diagnostic d'HSR généralisée à l'ensemble des HBPM a été établi et la patiente a été mise sous danaparoïde (750 unités 2 fois par jour en injection sous-cutanée). Les lésions cutanées ont régressé et n'ont pas récidivé. La délivrance s'est faite par césarienne en raison d'une présentation dystocique : le danaparoïde a été poursuivi pendant 6 semaines dans le post-partum sans complications thromboemboliques.

4. Discussion

L'identification des lésions cutanées induites par les héparines est d'une grande importance : en effet, certaines lésions d'allure érythémateuse peuvent évoluer rapidement vers une nécrose cutanée [5]. Les plus fréquentes sont les réactions d'HSR qui peuvent survenir avec tous les types d'héparine et surviennent généralement aux points d'injection [6]. Elles touchent très majoritairement les femmes ; les femmes enceintes, obèses ou diabétiques semblent plus particulièrement exposées [1]. Le diagnostic est d'abord clinique mais les tests cutanés peuvent être utiles (IDR ou tests sous-cutanés en cas de négativité) : ils confirment le diagnostic et permettent de rechercher d'éventuelles réactions croisées avec d'autres HBPM. Le délai d'apparition est en moyenne d'une dizaine de jours mais peut atteindre plusieurs mois (10 semaines chez notre patiente).

Les réactions d'HSR et les nécroses cutanées associées à l'héparine diffèrent par leur aspect clinique, leur physiopa-

thologie et leur évolution : cependant ces dernières peuvent à un stade précoce simuler une réaction d'HSR (2). En conséquence, toute lésion cutanée associée à un traitement par les héparines impose la vérification de la numération plaquettaire. Les nécroses cutanées sont en effet une des complications possibles des TIH [3]. Le diagnostic de TIH repose sur l'existence d'une thrombopénie absolue ou relative qui survient généralement entre le 5^{e} et le 20^{e} j de traitement (baisse de plus de 50 % du chiffre de plaquettes) et sur l'existence dans le sérum d'anticorps capables d'activer in vitro des plaquettes de témoins et/ou dirigés contre le facteur 4 plaquettaire lorsque celui-ci est complexé à l'héparine. Devant une réaction cutanée associée à l'héparine ces anticorps doivent être recherchés systématiquement en présence d'une baisse significative du chiffre de plaquettes ou face à une évolution nécrotique de lésions initialement érythémateuses. Il semble donc possible d'individualiser deux entités cliniquement et biologiquement différentes :

- les réactions d'HSR purement érythémateuses sans thrombopénie même relative ce qui était le cas de notre patiente. Dans ce contexte la recherche d'anticorps dépendants de l'héparine ne s'impose pas ;
- les lésions érythémateuses associées à une thrombopénie ou les lésions évoluant vers la nécrose. Dans ces cas les anticorps sont généralement présents et il existe un risque élevé de complications thrombo-emboliques [7,8].

En présence d'une réaction d'HSR l'arrêt de l'héparine incriminée est impérative. Pour certains [1] il est possible dans un premier temps d'utiliser une autre HBPM sans tester l'absence de réactivité croisée si les lésions ne sont pas extensives. Cependant, en matière d'allergie cutanée comme dans les TIH, il existe souvent une réactivité croisée avec l'ensemble des HBPM disponibles [4,7,8]. Le danaparoïde est un mélange de plusieurs glycosaminoglycanes qui est aujourd'hui très largement utilisé dans les TIH : en effet, in vitro, il n'existe pas de réactivité croisée avec les héparines dans 90 % des cas [9]. Son utilisation dans les réactions cutanées à l'héparine sans thrombopénie est moins bien documentée mais une publication récente rapporte son utilisation chez deux patients sur neuf atteints de lésions cutanées associées à l'héparine [7]. Cependant, sur ces neuf patients, trois avaient un test cutané positif avec le danaparoïde : ces résultats, s'ils étaient confirmés, semblent indiquer que dans ce contexte clinique le taux de réactivité croisée est plus élevé que dans les TIH. Dans cette situation et si les lésions restent limitées il est possible d'associer au danaparoïde une corticothérapie locale [4].

Les traitements anticoagulants chez la femme enceinte présentent certaines particularités. En effet, certains produits anticoagulants sont soit totalement contre-indiqués comme l'hirudine, soit contre-indiqués pendant une partie de la grossesse comme les anti-vitamines K. Le danaparoïde n'a pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte mais son utilisation a été ponctuellement rapportée pendant la grossesse [9–12] sans complications fœtales. Par ailleurs, les études chez l'animal n' ont pas montré d'effets tératogènes ni de passage transplacentaire. Il est donc licite de l'utiliser en l'absence d'autre possibilité thérapeutique. La surveillance biologique du traitement est possible en dosant l'activité anti-Xa sous réserve que l'étalonnage de la technique ait été réalisé avec le danaparoïde : elle ne s'impose que dans l'hypothèse d'un traitement curatif.

En dehors de la grossesse l'hirudine est une alternative possible aux héparines et à ses dérivés. Il s'agit d'un inhibiteur direct de la thrombine de nature polypeptidique et donc à priori dépourvu de toute réactivité croisée avec l'héparine. Deux spécialités sont actuellement disponibles en France : la désirudine (Revasc®) qui est indiquée en prévention de la thrombose veineuse en chirurgie orthopédique et la lépirudine (Réfludan®) dont l'AMM est limitée au traitement des complications thromboemboliques des TIH. Son utilisation dans les réactions d'HSR reste très ponctuelle [4]. Il faut connaître les difficultés de cette option thérapeutique : une surveillance biologique dont les modalités sont encore mal définies et l'absence d'antidote qui doit rendre prudent lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée.

5. Conclusion

L'utilisation toujours croissante, et pas toujours justifiée, des HBPM pendant la grossesse va très probablement conduire à une fréquence accrue de réactions cutanées. Dans ce contexte, le danaparoïde est une alternative efficace aux HBPM en présence d'une réaction cutanée d'origine allergique. Il reste cependant indispensable de vérifier l'absence de réaction croisée en réalisant les tests cutanés appropriés et de s'assurer de l'absence de thrombopénie absolue ou relative. Il s'agit souvent de la seule alternative possible chez la femme enceinte.

Références

[1] Wütshert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins. Frequency, management and prevention. Drug Safety 1999;20:515–25.
[2] Bircher AJ. The differential diagnosis of heparin-induced skin lesions. Br J Haematol 1993;85:837–8.
[3] Gruel Y, Pouplard C. Allergie aux héparines. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2002;42:97–103.
[4] 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.
[5] Mathelier-Fusade P, Deschamps A, Abuaf N, Leynadier F. Réactions cutanées à l'héparine : aspects immunologiques et cliniques. Presse Med 1995;24:323–5.
[6] Phillips JK, Majumdar G, Hunt BJ, Savidge GF. Heparin-induced skin reaction due to two different preparations of low molecular weight heparin (LMWH). Br J Haematol 1993;84:349–50.
[7] Harenberg J, Huhle G, Wang L, Hoffmann U, Bayerl Ch, Kerowgan M. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. Allergy 1999;54:473–7.

[8] Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. Br J Haematol 1996;92: 494–7.
[9] Vun CM, Evans S, Chong BH. Cross-reactivity study of low molecular weight heparin and heparinoid in heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Res 1996;81:525–32.
[10] Gill J, Kovacs MJ. Successful use of danaparoid in treatment of heparin-induced thrombocytopenia during twin pregnancy. Obstet Gynecol 1997;90:648–50.
[11] Greinacher A, Eckhardt T, Mussman J, Mueller-Eckhardt C. Pregnancy complicated by heparin associated thrombocytopenia: management by a prospectively in vitro selected heparinoid (Org 10172). Thromb Res 1993;71:123–6.
[12] Vanbesien K, Hoffman R, Golichowski A. Pregnancy associated with lupus anticoagulant and heparin induced thrombocytopenia: management with a low molecular weight heparinoid. Thromb Res 1997;62: 23–9.