

Cas clinique

Purpura vasculaire provoqué par l'injection de daltéparine

D. PERDU¹, F. LAVAUD¹, V. SALMON³, J.J. ADNET², F. LEBARGY¹

RÉSUMÉ

Une observation de purpura vasculaire après injection de daltéparine au cours d'un cancer bronchique compliqué de phlébite est rapportée. Le purpura cédait après arrêt de la daltéparine, alors qu'aucune autre cause de purpura n'était mise en évidence. L'intradermo-réaction à la daltéparine positive évoquait un mécanisme d'hypersensibilité, mécanisme conforté par la notion d'une prescription antérieure à la toxidermie de la daltéparine. Un héparinoïde de synthèse, le lomoparan, put être substitué à la daltéparine sans intolérance. Cette observation, très rarement décrite, souligne la nécessité d'une surveillance accrue des héparines de bas poids moléculaire. Ces molécules, de plus en plus prescrites dans la maladie thrombo-embolique, sont pourtant à l'origine d'hémorragies et d'effets secondaires immunoallergiques, surtout des thrombopénies mais aussi des toxidermies, comme celle décrite dans notre observation. Les héparinoïdes de synthèse pourraient constituer une alternative thérapeutique.

MOTS-CLÉS: Purpura. – Héparine. – Daltéparine.

SUMMARY

Vascular purpura induced by dalteparin. – A case of vascular purpura after injection of dalteparin in a patient with lung cancer complicated by phlebitis is reported. The purpura resolved after stopping dalteparin while no other cause of purpura was demonstrated. The positive intradermal reaction to dalteparin suggested a hypersensitivity mechanism, supported by a history of prescription prior to the dalteparin cutaneous adverse drug reaction. Dalteparin was replaced by a synthetic heparinoid, lomoparan, with no adverse effects. This case, very rarely described, emphasizes the need for increased surveillance of low molecular weight heparins. These molecules, increasingly prescribed in thromboembolic disease, are responsible for bleeding and immunoallergic adverse effects, especially thrombocytopenia, but also cutaneous adverse drug reactions, as in the case described here. Synthetic heparinoids could constitute an alternative treatment.

KEY-WORDS: Purpura. – Heparin. – Dalteparin.

INTRODUCTION

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) prennent progressivement la place des héparines non fractionnées (HNF) pour le traitement préventif de la maladie thrombo-embolique, en chirurgie générale et orthopédique, et peuvent constituer le traitement d'une thrombose veineuse

profonde proximale [5, 8]. Les HBPM ont une efficacité comparable aux HNF et semblent mieux tolérées [1, 2]. Cependant leur utilisation croissante a généré une augmentation des effets secondaires, en particulier de nature immunoallergique [5, 6, 8]. Nous rapportons un purpura vasculaire provoqué par l'injection de daltéparine (Fragmine®).

1. Département des Maladies Respiratoires et Allergiques,

2. Laboratoire Pol Bouin et Unité INSERM 314,

CHU de Reims, Hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 REIMS Cedex.

3. Service de Dermatologie, CHU de Reims, Hôpital Robert Debré, avenue du Général Koënik, 51092 REIMS Cedex.

Tirés à part: Dr D. Perdu, adresse ci-dessus.

Reçu le 17 juin 1999. Accepté le 13 juillet 1999.

PERDU D., LAVAUD F., SALMON V., ADNET J.J., LEBARGY F. – Purpura vasculaire provoqué par l'injection de daltéparine. *Rev. fr. Allergol.*, 1999, 39 (7), 564-566.

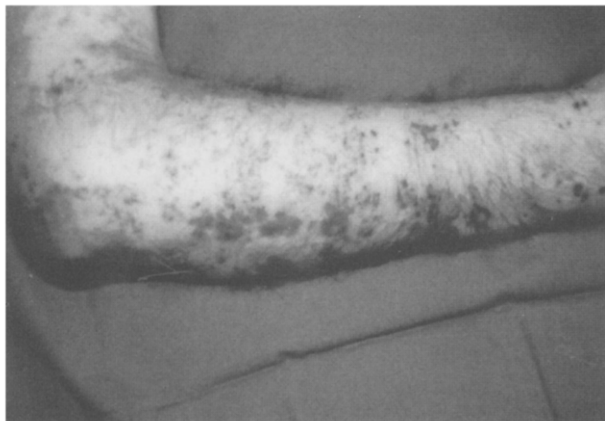


Fig. 1. – Purpura du membre supérieur droit.

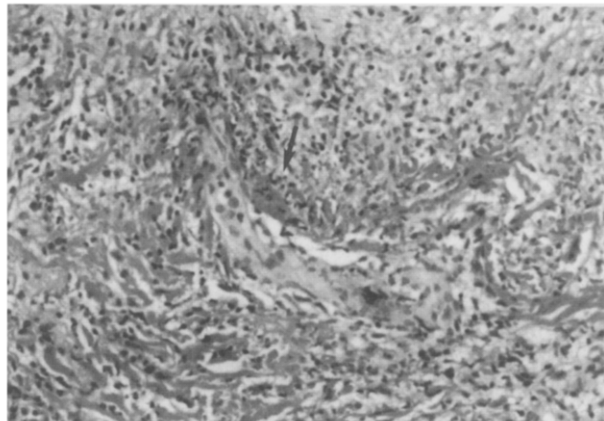


Fig. 2. – Biopsie cutanée : lésion de vascularite leucocytoclasique. Polynucléaires altérés (→) (G × 10).

OBSERVATION

Un patient, âgé de 71 ans, ancien cultivateur, présente en janvier 1995 une éruption cutanée au cours du bilan d'un cancer bronchique. Ce patient obèse a, comme antécédent, une bronchite chronique due à une intoxication tabagique (20 paquets-année) et une urticaire au froid à l'âge de 18 ans. Trois ans auparavant, à la suite d'une phlébite poplitée gauche compliquée d'une embolie pulmonaire, le patient avait été traité par une héparine non fractionnée, traitement compliqué d'une thrombopénie. Quelques mois plus tard, une récurrence de la phlébite est traitée par une HBPM (daltéparine), sans intolérance. Un filtre au niveau de la veine cave est mis en place. Un mois avant l'éruption cutanée, un cancer épidermoïde de la bronche souche gauche est mis en évidence. Une thrombose des veines poplitées étendue aux veines iliaques avec thrombose du filtre survient avant le début de la chimiothérapie et un traitement par daltéparine est prescrit. Après deux injections de daltéparine, le taux de plaquettes diminue de 398 à $143.10^9/l$, tandis qu'apparaît un purpura des membres inférieurs et supérieurs (fig. 1). La daltéparine est arrêtée et remplacée par un anticoagulant oral, le fluindione. La biopsie cutanée montre un aspect de vascularite leucocytoclasique (fig. 2). L'examen en immuno-fluorescence direct (IgA, IgG, IgM et C2) ne révèle pas de dépôt. Une hyperéosinophilie coexiste (éosinophiles sanguins : $1,2.10^9/l$). L'éruption disparaît en une dizaine de jours et l'éosinophilie en 19 jours, le taux de plaquettes est alors à $143.10^9/l$. Le reste du bilan montre des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* (contre témoin) positifs en présence d'héparine de sodium et de daltéparine, mais négatifs au lomo-

paran, un héparinoïde de synthèse. Le bilan immunologique montre un taux d'anticorps anti-nucléaires positif au $1/200$ et la présence de complexes immuns circulants ($0,175$ g/l, IgG). La recherche sanguine de cryoglobulines n'est pas effectuée. Deux mois environ après le purpura sont effectués des tests cutanés (prick-tests, intra-dermo-réaction (IDR), tests épicutanés) aux héparines (Héparine Choay®, Calciparine®, Lovenox®, daltéparine) négatifs, mais le test à l'histamine était négatif. Ces tests réalisés de nouveau plus tard montrent une positivité pour l'héparine calcique (IDR à 10^{-1} , papule de 10 mm et érythème de 24 mm) avec un test à l'histamine positif (prick-test, papule de 16 mm et érythème de 33 mm). Huit mois et demi après le purpura, les tests cutanés aux héparines sont positifs pour la daltéparine (IDR à 10^{-2} , papule de 7 mm et érythème de 11 mm) avec un test à l'histamine positif (prick-test, papule de 10 mm et érythème de 27 mm).

Après trois cures de chimiothérapie permettant une réduction tumorale (réponse partielle), une pneumectomie gauche a été réalisée, sans complication, sous traitement préventif par lomoparan.

DISCUSSION

Les HBPM sont actuellement largement utilisées pour le traitement de la maladie thrombo-embolique en raison de leur efficacité et de leur simplicité d'utilisation [5, 8]. De plus leur tolérance paraît supérieure à celle des HNF [5, 8]. En raison de leur utilisation croissante, des complications hémorragiques, mais aussi immuno-allergiques, ont été rapportées [1-3, 5-8, 10]. Les réactions immuno-allergiques sont surtout repré-

sentées par les thrombopénies [3, 5, 8] et les toxidermies [6, 7]. Les thrombopénies peuvent se compliquer de thromboses veineuses [5, 8] ou artérielles [5, 8], parfois d'un purpura [3]. Le diagnostic de thrombopénie due à une HBPM repose sur des critères d'imputabilité, s'appuyant notamment sur des arguments chronologiques, l'absence d'une autre cause de thrombopénie, une disparition de la thrombopénie à l'arrêt de l'HBPM et la positivité d'un test biologique (test d'agrégation plaquettaire, recherche d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire voire test de libération de la sérotonine marquée par le C14) [3, 5, 8]. Dans l'observation, la baisse significative du taux de plaquettes lors de la survenue du purpura associée à la positivité du test d'agrégation plaquettaire suggère une thrombopénie induite par la daltéparine. Le résultat de la biopsie cutanée écarte le diagnostic de purpura thrombopénique, complication rapportée après injection d'une autre HBPM (enoxaparin) [3]. Des observations de toxidermies dues aux HBPM sont de plus en plus décrites: nécroses cutanées ou associées à une thrombopénie [6], urticaire avec œdème de Quincke [6], eczéma [7], lésions indurées et érythémateuses dues à la daltéparine [6]. Par ailleurs une hyperéosinophilie [2] et un choc anaphylactique [10] provoqués par l'injection de nadroparine calcique (Fraxiparine®) ont été rapportés. Le diagnostic de complications immuno-allergiques d'origine médicamenteuse repose sur des critères d'imputabilité [4]. Ces derniers comprennent notamment la chronologie des complications par rapport à l'introduction médicamenteuse, l'exclusion d'une autre cause, la régression après arrêt du médicament. La positivité (inconstante) des tests cutanés (prick-tests, intradermo-réaction, tests épicutanés) peut conforter le diagnostic et préciser le mécanisme en cause [6]. Toutes les héparines disponibles en pratique clinique doivent être testées à la recherche d'une allergie croisée [6]. Ces tests doivent aussi concerner le lomoparan, un héparinoïde de synthèse, car ce dernier peut constituer une alternative thérapeutique [5, 8]. Si le diagnostic d'allergie médicamenteuse est démontré, un test de réadministration de l'HBPM incriminée est à éviter. Dans notre observation la vascularite est survenue après une injection de daltéparine et a régressé après l'arrêt des injections. De plus aucune autre cause de vascularite (infection, maladie auto-immune, hémopathie) n'a été mise en évidence [4], une origine tumorale semble pouvoir être exclue car le purpura était survenu bien après la mise en évidence du cancer bronchique, au cours de son bilan. Enfin une sensibilisation préalable est pos-

sible en raison d'un traitement antérieur par daltéparine. Cet argument associé à la présence au moment du purpura d'une hyperéosinophilie et à la positivité de l'IDR à la daltéparine suggèrent la participation d'un mécanisme d'hypersensibilité dans la genèse de la toxidermie. Les observations de vascularite provoquée par l'injection d'une HBPM semblent très rares car, à notre connaissance, un seul cas a été cité par Auzépy, mais sans préciser la référence [1]. En cas de complications immuno-allergiques, l'arrêt de la prescription de l'HBPM est obligatoire [6]. Induire une tolérance avec l'héparine en cause, tolérance testée avec succès après la survenue d'une urticaire provoquée par l'injection d'héparine calcique [9], semble un choix thérapeutique risqué et donc à déconseiller. La substitution d'une HBPM par une HNF n'est pas autorisée en raison d'une allergie croisée fréquente [8]. En revanche, le lomoparan, héparinoïde composé de molécules de synthèse dérivées de l'intestin du porc, mélange de glycosaminoglycanes sulfatés, présente peu de réactivités croisées avec les HBPM [5, 8]. Ces héparinoïdes, souvent bien tolérées, ont été testées avec succès dans le cadre de la maladie thromboembolique, notamment comme alternative thérapeutique en cas de thrombopénie induite par l'héparine [5, 8]. Notre observation incite à élargir les indications du lomoparan, aux toxidermies secondaires à l'injection d'une HBPM.

RÉFÉRENCES

1. Auzépy P., Manigand G. - Accidents des médicaments. pp. 251-261. Paris. Ed. Marketing, 1990.
2. Dacosta A., Mismetti P., Buchmuller A., Guy C., Buisson G., Decousus H. - Hyperéosinophilie et lésions cutanées induites par héparine de bas poids moléculaire. *Presse Med.*, 1994, 23, 1540.
3. Gentric A., Pennec Y.L., Carlhon D. - Purpura thrombopénique apparu sous traitement prophylactique par l'enoxaparine. *Thérapie*, 1993, 48, 518.
4. Guillaume J.C., Roujeau J.C., Chevrant-Breton J., Revuz J., Souteyrand P., Albengres E., Begaud B., Benichou C., Danan G., Évieux J.C., Kreft-Jais C. - Comment imputer un accident cutané à un médicament. Application aux purpuras vasculaires. *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1987, 114, 721-724.
5. Hirsh J., Warkentin T.E., Raschke R., Granger C., Ohman E.M., Dale J.E. - Heparin and Low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1998, 114, 489S-510S.
6. Mathelier-Fusade P., Deschamps A., Abuaf N., Leynadier F. - Réactions cutanées à l'héparine: aspects immunologiques et cliniques. *Presse Med.*, 1995, 24, 323-325.
7. Méndes J., Sanchís M.E., de la Fuente R., Stolle R., Vega J.M., Martínez C., Armentia A., Sánchez P., Fernández A. - Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy*, 1998, 53, 999-1003.
8. Nurmohamed M.T., ten Cate H., ten Cate J.W. - Low molecular weight heparin(oid)s. Clinical investigations and practical recommendations. *Drugs*, 1997, 53, 736-751.
9. Patriarca G., Rossi M., Schiavino D., Schinco G., Fais G., Varano C., Schiavello R. - Rush desensitization in heparin hypersensitivity: a case report. *Allergy*, 1994, 49, 292-294.
10. 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, 796-798.