



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Mise au point

Hypersensibilité retardée aux héparines : du diagnostic à la prise en charge

Delayed-type hypersensitivity to heparin: From diagnosis to management

S. Lefèvre^{a,*,b}, A. Pinazo^a, A. Castellano^a, J.-P. Oster^a

^a Unité fonctionnelle d'allergologie, service de pneumologie, hôpitaux Civils de Colmar, 39, avenue de la liberté, 68024 Colmar cedex, France

^b Centre hospitalier de Guebwiller, consultations d'allergologie, 2, rue Schlumberger, 68504 Guebwiller, France

Reçu le 4 août 2014 ; accepté le 28 octobre 2014

Résumé

Les héparines, largement utilisées dans la prophylaxie et le traitement de la maladie thromboembolique, sont parfois responsables de réactions d'hypersensibilité allergiques retardées cutanées. Ces réactions, touchant 7,5 % des patients, posent un problème tant diagnostique que thérapeutique, car dans l'immense majorité des cas, le traitement anticoagulant responsable doit être substitué, avec un risque majeur d'allergie croisée pouvant atteindre 80 % en fonction des molécules. Après avoir éliminé une thrombopénie induite par l'héparine, le clinicien devra alors faire le choix d'une autre thérapeutique, le fondaparinux représentant à ce jour l'alternative thérapeutique de première intention, malgré un risque d'allergie croisée de 10,4 %. Compte tenu de ce risque non négligeable, les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) représentent, dans certains cas, une autre possibilité thérapeutique que le fondaparinux. Les explorations immuno-allergologiques, reposant sur les tests cutanés, seront réservées aux patients récidivant sous fondaparinux ou ayant une contre-indication aux NACO, du fait d'une sensibilité et d'une spécificité inconnue, et d'un risque potentiel de nouvelles sensibilisations. Dans ce dernier cas, l'utilisation d'héparine non fractionnée, du danaparoïde ou des hirudines se justifie.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Héparine ; Allergie ; Hypersensibilité retardée ; Réactivités croisées ; Fondaparinux ; NACO

Abstract

Heparin, widely used in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disorders, are sometimes responsible for delayed-type hypersensitivity skin reactions. These reactions, affecting 7.5% of patients cause both diagnostic and therapeutic issue, because in most cases, anticoagulation treatment responsible must be substituted with a major risk of cross-reactivity up to 80% depending on the type of heparin used. After eliminating an heparin-induced thrombocytopenia, the physician has then to choose another treatment, fondaparinux being first-line alternative, despite the risk of cross-reactivity of 10.4%. Considering these substantial risks, novel oral anticoagulants (NOACs) will, in some cases, another treatment option than fondaparinux. The immuno-allergological work-up, based on skin allergy tests, are reserved to reciding patients with fondaparinux, due to unknown sensitivity and specificity, and the potential risk of new sensitizations. In the latter case, the use of unfractionated heparin, danaparoid or hirudin is justified.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords : Heparin; Allergy; Delayed-type hypersensitivity; Cross-reactivity; Fondaparinux; NOAC

1. Introduction

Les héparines sont des molécules anticoagulantes, utilisées par voie intraveineuse ou sous-cutanée depuis plus de 60 ans dans le cadre de la prophylaxie et du traitement des maladies thromboemboliques.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : seblefevre91@mac.com (S. Lefèvre).

Les héparines et leurs dérivés sont répartis en plusieurs classes :

- l'héparine non fractionnée (HNF) : héparine sodique utilisable pour la voie intraveineuse et héparine calcique (Calciparine) pour la voie sous-cutanée ;
- les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) : énoxaparine sodique (Lovenox), tinzaparine sodique (Innohep), nadroparine calcique (Fraxiparine ou Fraxodi) et daltéparine sodique (Fragmine) ;
- les pentasaccharides synthétiques : fondaparinux sodique (Arixtra) ;
- les héparinoïdes de synthèse : danaparoïde sodique (Orgaran).

Les HNF et les HBPM se lient de manière spécifique à l'antithrombine et augmentent son activité inhibitrice. En fonction de la longueur de leurs chaînes polysaccharidiques, elles sont capables d'inhiber les facteurs Xa et/ou IIa. Ce mode d'action est résumé dans la Fig. 1.

Leurs effets secondaires sont bien connus : accidents hémorragiques, ostéoporose, alopecie et thrombopénies induites par l'héparine (TIH) [1,2].

Les héparines sont également à l'origine des réactions allergiques. Les plus fréquentes sont les réactions d'hypersensibilité retardées (HSR), survenant plusieurs jours, voire très souvent plusieurs semaines après le début du traitement [3]. La manifestation clinique la plus fréquente est une lésion eczématiforme au point d'injection, ces lésions pouvant se généraliser avec

apparition d'exanthème maculo-papuleux et, dans de rares cas, des éruptions vésiculo-bulleuses [3]. Ces éruptions surviennent donc plusieurs jours après le début du traitement et sont rarement décrites avec les héparinoïdes de synthèse et le fondaparinux [4]. Dans la littérature sont décrites, bien que rares, des réactions d'hypersensibilité immédiate, pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique [3–7].

2. Aspects cliniques

L'incidence des HSR, qui sont les réactions les plus fréquentes, est estimée à 7,5 % [8].

L'aspect typique de l'HSR aux héparines est un prurit localisé aux points d'injections, apparaissant sept à dix jours après le début du traitement par héparine. Un érythème, puis des lésions d'eczéma localisé se développent ensuite, toujours localisés aux sites d'injections. La survenue des symptômes peut être bien plus rapide, en 24–48 h, s'il existe une sensibilisation préalable. À ce stade, il est nécessaire d'arrêter le traitement anticoagulant, car sa poursuite peut être responsable d'une généralisation des lésions, observée dans 5 à 10 % des cas.

En effet, des cas d'exanthèmes maculo-papuleux ont été décrits lors de la poursuite du traitement [9]. De plus, Schindewolf et al. ont observé trois cas d'extension des lésions depuis les sites d'injection, ainsi qu'un cas de généralisation [2]. Plus rarement, des cas d'exanthèmes maculo-papuleux, de drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [10], et de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et de syndrome babouin ont été rapportés [11,12].

Les facteurs de risques retrouvés dans la littérature sont : le sexe féminin, la grossesse, et le surpoids [13–15]. Des facteurs hormonaux, la persistance des héparines dans le tissu adipeux, ou encore une activité lipase intrinsèque basse, ont été mis en avant pour expliquer le sexe ratio féminin. À l'heure actuelle, aucune de ces explications n'est validée [3,16,17].

Dans une étude récente, Schindewolf et al. mettent en évidence une incidence de 19,8 % de lésions cutanées retardées lors de la grossesse, avec un hazard ratio en défaveur de la nadroparine, par rapport à la daltéparine [18].

La biopsie cutanée, bien qu'elle ne soit pas utile au diagnostic dans la majorité des cas, met en évidence un infiltrat périvasculaire riche en lymphocytes et en éosinophiles, associée à une spongieuse épidermique, et évoquant donc un eczéma allergique de contact [3,4,19].

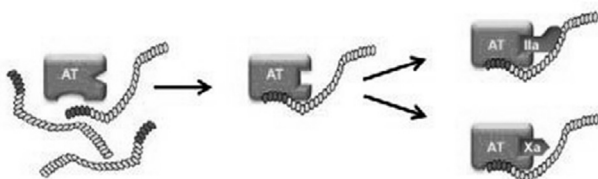
L'étude immunochimique des lésions révèle un infiltrat lymphocytaire T, riche en lymphocytes CD4+, avec quelques CD8+, typique des réactions d'HSR allergiques [16].

Le poids moléculaire des héparines a longtemps été relié à leur immunogénicité. En effet, l'incidence des réactions d'HSR sous nadroparine (Fraxodi) (19 %) est plus importante que sous énoxaparine (Lovenox) (4 %) [19]. Cependant, cette théorie a récemment été réfutée [15].

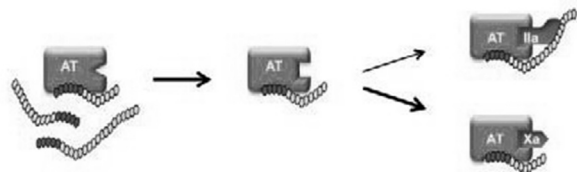
3. Exploration immuno-allergologique

Le diagnostic repose sur la réalisation de tests cutanés à lecture retardée. Cette exploration a pour but de mettre en évidence

Héparines non fractionnées : Calciparine, Héparine.



Héparines de bas poids moléculaires : Fraxiparine, Fragmine...



Fondaparinux : Arixtra



Fig. 1. Comparaison des mécanismes d'actions des différentes héparines. D'après Barouti N. et al. [26], adapté de : Harrison's Principles of Medicine, 17th Edition. Une héparine d'au moins dix-huit unités saccharidiques est nécessaire pour inhiber le facteur IIa. L'inhibition dépend de la liaison combinée de l'héparine sur l'antithrombine (AT), ainsi que directement sur le facteur IIa. Par contre, une héparine composée de la seule séquence de liaison pentasaccharidique, tel que le fondaparinux, suffit pour inhiber le facteur Xa.

une HSR allergique, correspondant au type IV de la classification de Gell et Coombs, et faisant appel à l'immunité adaptative, avec présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Ce mécanisme immunitaire étant responsable de la création de clones lymphocytaires mémoires, il existe un risque de récurrence en cas d'exposition ultérieure.

Il s'agit donc d'une allergie durable, comme en témoigne des sensibilisations perdurant six ans après l'épisode princeps, avec de plus, une persistance des tests positifs aux mêmes molécules [20]. On retrouve également mention de signe clinique antérieur à l'interrogatoire, mais sans bilan cutané initial, huit [21] et deux ans [22] auparavant.

Classiquement, les IDR, diluées jusqu'à 10^6 , sont à privilégier, les patch-tests étant de faible sensibilité [2,3,11].

Il convient de lire les tests, en plus de la classique lecture à 48 h, de façon plus tardive, à 72 et 96 h. Une lecture encore plus tardive est possible du fait de réactions parfois très retardées.

Il faut également prendre en compte le risque, imprévisible, de survenue d'une TIH, et de fait, réaliser une surveillance plaquettaire cinq jours avant et après les tests. Un antécédent de TIH est une contre-indication à la réalisation des tests.

En outre, l'effet anticoagulant doit être pris en compte lors de la réalisation de batterie de tests.

Pour rechercher des alternatives thérapeutiques, il convient de tester de manière systématique les HNF sodique et calcique, les HBPM (4 disponibles en France), le danaparoïde et le fondaparinux. Il existe en effet une fréquence élevée des réactions croisées. Ce risque est variable, et fonction d'une part du type de molécule utilisée, et d'autre part de l'héparine responsable de la réaction. Dans ce travail, les auteurs trouvent un risque de réactivité croisée de 67,5 % pour les HNF, de 73,3 % pour les HBPM, de 65,7 % pour le danaparoïde, mais seulement de 10,4 % pour le fondaparinux [15].

Actuellement, il n'est pas nécessaire de tester en routine les hirudines, telles que la lépirudine (Refludan) ou la désirudine (Revasc). En effet, la structure et le mécanisme d'action de ces anticoagulants sont très différents de ceux des héparines, et il n'y a pas d'allergie croisée décrite [13].

Le test de transformation lymphocytaire, utilisant la ^3H -thymidine, a montré des résultats intéressants, confirmant une HSR à l'héparine chez six des sept sérums de patient testés. Cependant, des études plus vastes sont nécessaires avant de pouvoir recommander cette technique en pratique quotidienne [8].

Bien que l'exploration allergologique par tests cutanés soit indispensable pour confirmer la sensibilisation, le seul moyen d'exclure formellement une allergie est la réintroduction de l'héparine. En outre, la sensibilité des tests cutanés reste faible [2] et expose à un risque de sensibilisation ultérieure [8].

De plus, chez les patients présentant des lésions d'HSR à l'héparine, les tests cutanés ne doivent pas être effectués avant 6 semaines après la disparition des lésions, ce qui pose le problème du choix de la molécule si la poursuite d'une anticoagulation est absolument nécessaire.

Compte tenu de ces différents éléments, et en tenant compte du fait que l'épitope antigénique responsable des réactions d'HSR ne soit pas connu, le faible potentiel allergénique du

fondaparinux laisse supposer que celui-ci ne se situe pas dans la chaîne pentasaccharidique [23].

4. En pratique

Ces différentes héparines étant très souvent utilisées dans le traitement d'urgence des maladies thromboemboliques, la priorité reste, malgré l'apparition d'une HSR cutanée, de maintenir une anticoagulation efficace, jusqu'à ce qu'un relais par anti-vitamine K soit réalisé ou qu'un arrêt de l'anticoagulation soit possible.

Actuellement, le fondaparinux est l'alternative thérapeutique de première intention, et cela même si le risque d'allergie croisée est de 10,4 % [9,16].

Chez la femme enceinte, l'utilisation du danaparoïde est préconisée, les données de pharmacovigilance étant insuffisantes pour recommander le fondaparinux [8].

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), que sont le rivaroxaban (Xarelto[®]), le dabigatran (Pradaxa[®]) et l'apixaban (Eliquis[®]), ont fait preuve de leur non-infériorité par rapport aux anti-vitamines K dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire et de la maladie thromboembolique veineuse [24-29].

Il n'existe pas, à notre connaissance, de réactions d'hypersensibilité croisées entre les différentes héparines et les nouveaux anticoagulants oraux, ce qui en fait une alternative thérapeutique intéressante en termes de coût, de facilité et de sécurité d'emploi. Ils sont tous indiqués dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez des patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Le rivaroxaban et le dabigatran sont également indiqués dans le traitement curatif des embolies pulmonaires et des thromboses veineuses profondes. Le dabigatran et l'apixaban sont indiqués dans la prévention des thromboses veineuses dans la chirurgie programmée de la hanche et du genou.

Il nous semble licite de les proposer dans ces indications, au vu des avantages cités ci dessus, comme alternative au fondaparinux chez les patients présentant une HSR aux héparines. Ils nous semble également nécessaire de réaliser des travaux complémentaires, afin d'estimer l'incidence des réactions d'hypersensibilités cutanées dues à ces NACO, car certains cas suspects commencent à être rapportés [30,31], ainsi que la possibilité de réactions croisées avec les autres héparines, bien que théoriquement ce risque soit faible compte tenu d'une structure chimique différente.

En cas de récurrence sous fondaparinux (ou danaparoïde chez la femme enceinte) ou de l'absence d'indication des NACO, l'utilisation de l'HNF ou des hirudines sera l'alternative thérapeutique, avec un coût plus important et/ou des modalités d'administration plus lourdes [8,13].

Dans ce dernier cas, et à distance de 6 semaines de la guérison des lésions, des tests cutanés peuvent être réalisés afin de préciser le profil précis des allergies croisées [8].

Un algorithme décisionnel a récemment été suggéré par Schindewolf et al. pour la gestion des HSR à l'héparine (Fig. 2) [8].

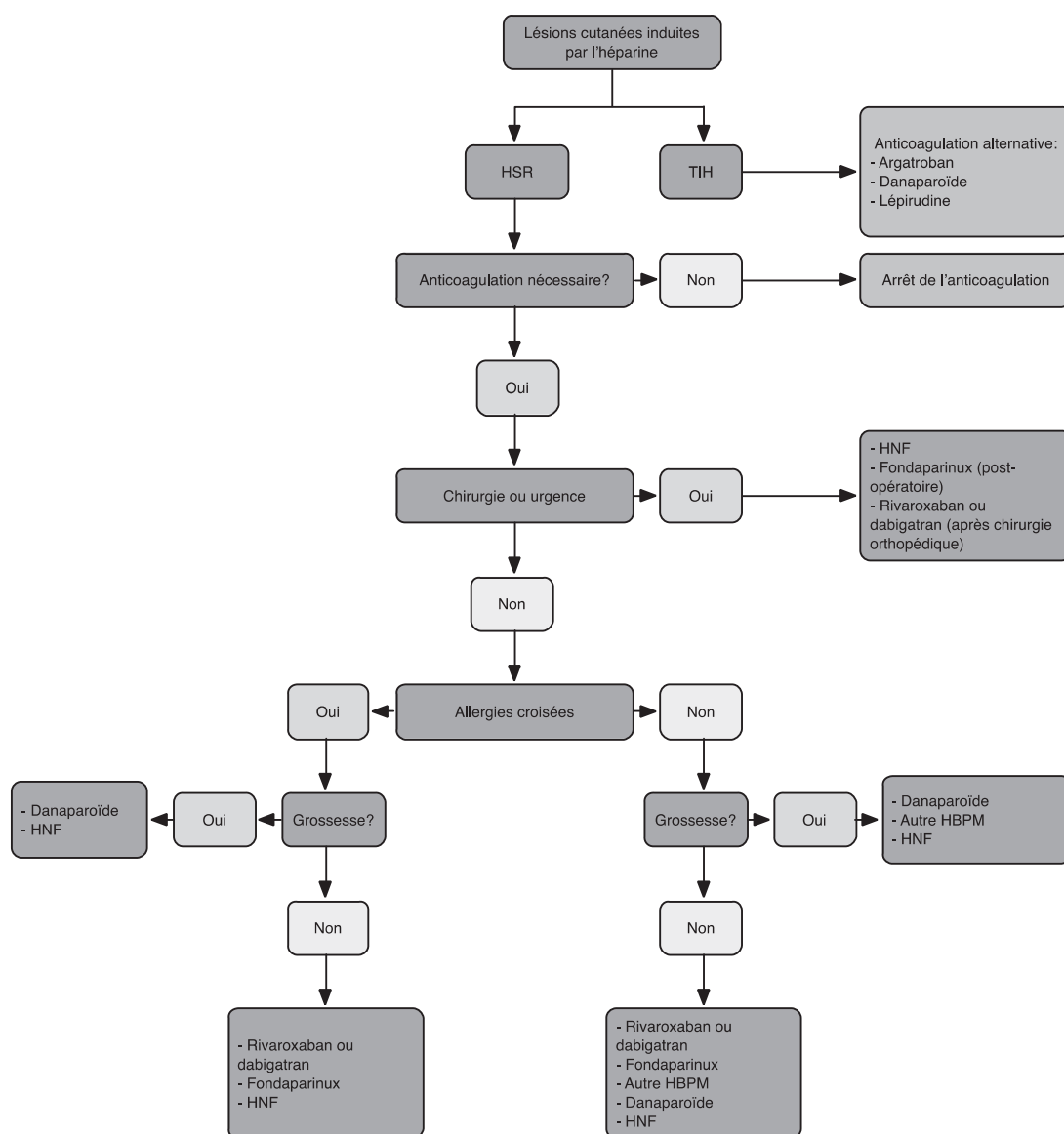


Fig. 2. Algorithme proposé pour la prise en charge des lésions cutanées induites par l'héparine, d'après Schindewolf et al. [8]. HSR : hypersensibilité retardée ; TIH : thrombopénie induite par l'héparine ; HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaires.

5. Conclusion

Du fait d'un risque de réactions croisées de 10,4 % entre le fondaparinux et les autres héparines, les nouveaux anticoagulants oraux représentent une alternative à celui-ci, dans certaines indications, chez les patients suspects ou connus d'HRS aux héparines, du fait de l'absence de mise en évidence de réactions croisées à ce jour et d'une simplicité d'emploi. Des études complémentaires nous semblent toutefois nécessaires afin de connaître l'incidence des réactions d'hypersensibilités retardées cutanées et de ne pas méconnaître une hypersensibilité croisée avec les autres héparines.

Chez la femme enceinte, le danaparoid doit être utilisé, faute de données de pharmacovigilance pour le fondaparinux et les NACO.

En cas de récurrence des lésions sous fondaparinux ou d'impossibilité d'utiliser les NACO, les hirudines ou l'HNF par

voie intraveineuse restent des alternatives, avec des facteurs limitants en termes de coût et/ou de modalité d'administration plus lourde.

Les tests cutanés explorant l'HSR sont à réserver à ces derniers cas, afin de pouvoir étudier le profil de sensibilisation du patient, et de proposer une alternative thérapeutique le cas échéant.

Les tests de transformation lymphocytaire pourraient être une alternative intéressante aux tests cutanés et une aide importante au diagnostic, mais ils doivent, avant toute utilisation courante, être standardisés.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Verstraete M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparin. *Drugs* 1990;40:498–530.
- [2] Schindewolf M, Ludwig RJ, Wolter M, Hardt K, Kaufmann R, Lindhoff-Last E, et al. Diagnosis of heparin-induced delayed-type hypersensitivity. *Phlebologie* 2010;39:226–31.
- [3] Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006;61:1432–40.
- [4] Ludwig RJ, Schindewolf M, Utikal J, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Management of cutaneous type IV hypersensitivity reactions induced by heparin. *Thromb Haemost* 2006;96(5):611–7.
- [5] Anders D, Trautmann A. Allergic anaphylaxis due to subcutaneously injected heparins. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:1.
- [6] Berkun Y, Haviv YS, Schwartz LB, Shalit M. Heparin-induced recurrent anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2004;34(12):1916–8.
- [7] Sacré A, Brasseur M, Boulet D, Halloy J-L. Immediate hypersensitivity to low molecular weight heparins: remarks concerning a case. *Rev Fr Allergol* 2010;50:509–12.
- [8] Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke W-H. Heparin-induced skin lesions. *Lancet* 2012;380(9856):1867–79.
- [9] Koch P, Uhl S, 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 Venerol* 1997;124:236.
- [10] Ronceray S, Dinulescu M, Le Gall F, Polard E, Dupuy A, Adamski H. Enoxaparin-induced DRESS syndrome. *Case Rep Dermatol* 2012;4(3):233–7.
- [11] Jappe U, Gollnick H. Allergy to heparin, heparinoids, and recombinant hirudin. Diagnostic and therapeutic alternatives. *Hautarzt* 1999;50(6):406–11.
- [12] Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51:297–310.
- [13] Nosbaum A, Pralong P, Rozieres A, Dargaud Y, Nicolas JF, Berard F. Delayed-type hypersensitivity to heparin: diagnosis and therapeutic management. *Ann Dermatol Venerol* 2012;139(5):363–8.
- [14] Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 1999;20(6):515–25.
- [15] Weberschock T, Meister AC, Bohrt K, Schmitt J, Boehncke WH, Ludwig RJ. The risk for cross-reactions after a cutaneous delayed-type hypersensitivity reaction to heparin preparations is independent of their molecular weight: a systematic review. *Contact Dermatitis* 2011;65(4):187–94.
- [16] Bircher AJ, Fluckiger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction. *Br J Dermatol* 1990;123(4):507–14.
- [17] Hohenstein E, Tsakiris D, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to the ultra-low-molecular-weight heparin fondaparinux. *Contact Dermatitis* 2004;51(3):149–51.
- [18] Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, Recke A, Louwen F, Wolter M, et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):131–9.
- [19] Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ* 2009;181(8):477–81.
- [20] Armager S, Ferrier-le-Bouedec MC, Mansard S, Souteyrand P, D'Incan M. Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée aux héparines et héparinoïdes. Aspects cliniques, intérêts et modalités des tests, évolutivité. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:170–4.
- [21] 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(1):31–4.
- [22] Koch P, Bahmer FA, Schafer H. Tolerance of intravenous low-molecular-weight heparin after eczematous reaction to subcutaneous heparin. *Contact Dermatitis* 1991;25(3):205–6.
- [23] Schindewolf M, Scheuermann J, Kroll H, Garbaraviciene J, Hecking C, Marzi I, et al. Low allergenic potential with fondaparinux: results of a prospective investigation. *Mayo Clin Proc* 2010;85(10):913–9.
- [24] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139–51.
- [25] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883–91.
- [26] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981–92.
- [27] Investigators EINSTEIN, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–510.
- [28] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
- [29] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–52.
- [30] To K, Reynolds C, Spinler SA. Rash associated with dabigatran etexilate. *Pharmacotherapy* 2013;33(3):e23–7.
- [31] Yates J, Choudhry M, Keys G. A case report describing a suspected rivaroxaban hypersensitivity reaction in a surgical patient. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(2):159–61.