



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

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



## MISE AU POINT

# Hypersensibilité retardée aux héparines : diagnostic et prise en charge thérapeutique

Delayed-type hypersensitivity to heparin: Diagnosis and therapeutic management

A. Nosbaum<sup>a,\*,b,c</sup>, P. Pralong<sup>a,b</sup>, A. Rozieres<sup>c</sup>,  
Y. Dargaud<sup>d</sup>, J.-F. Nicolas<sup>a,b,c</sup>, F. Bérard<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Service d'allergologie et d'immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud, 69496 Pierre-Bénite cedex, France

<sup>b</sup> Université de Lyon, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08, France

<sup>c</sup> Inserm, U851, 21, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

<sup>d</sup> Unité d'hémostase clinique, groupement hospitalier, hôpital Édouard-Herriot, Hospices Civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03, France

Reçu le 28 juillet 2011 ; accepté le 31 janvier 2012

Disponible sur Internet le 9 mars 2012

### MOTS CLÉS

Hypersensibilité retardée ;  
Héparine ;  
Allergie ;  
Réactivités croisées

**Résumé** Les héparines sont des anticoagulants très largement utilisés, indiqués dans la prévention et le traitement des troubles thromboemboliques. L'hypersensibilité retardée aux héparines se manifeste par des réactions aux points d'injections, voire généralisées ; elle touche 7,5% des patients traités. L'enjeu est alors diagnostique mais surtout thérapeutique, puisqu'un traitement anticoagulant de substitution est généralement indispensable et que le risque d'allergie croisée peut atteindre 80% selon les héparines. Devant une réaction cutanée sous héparinothérapie, une thrombopénie induite par l'héparine devra tout d'abord être éliminée, puis la molécule responsable arrêtée. Le fondaparinux est actuellement l'alternative de première intention, avec un risque d'allergie croisée de seulement 10%. Le remplacement d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) par une autre HBPM n'est actuellement plus recommandé. L'usage de l'héparine non fractionnée, du danaparoïde ou des hirudines peut se justifier en cas de récurrence sous fondaparinux, ainsi que des explorations immuno-allergologiques pour préciser le profil exact des allergies croisées.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Delayed-type hypersensitivity;

**Summary** Heparin is widely used as an anticoagulant and is indicated in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Heparin-induced delayed-type hypersensitivity presents as eczematous lesions, either at the injection site or generally, and affects 7.5% of patients

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : audrey.nosbaum@chu-lyon.fr (A. Nosbaum).

## Heparin; Allergy; Cross-reactivity

on heparin. This poses diagnostic and therapeutic issues, since an alternative anticoagulant treatment is essential and the risk of cross-reactivity may be as high as 80%, depending on the type of heparin used. If delayed-type hypersensitivity is suspected, heparin-induced thrombocytopenia must first be ruled out, and heparin should be stopped. Fondaparinux is currently the first-line alternative, with a risk of cross-reactivity estimated at only 10%. The switch from a low-molecular-weight heparin (LMWH) to another LMWH is no longer recommended. The use of unfractionated heparin, danaparoid or hirudin may be warranted in the event of recurrence with fondaparinux, and an immuno-allergological work-up is needed to specify the exact profile of cross-allergies.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Les héparines sont des anticoagulants très largement utilisés par voie intraveineuse ou sous-cutanée, indiqués dans la prévention et le traitement des troubles thromboemboliques. Les principaux types d'héparine sont :

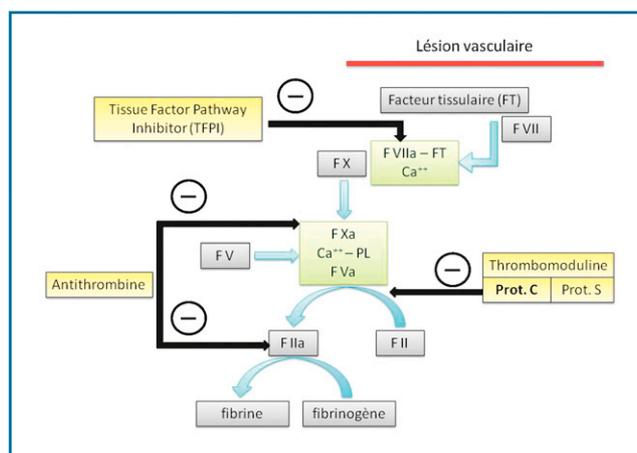
- l'héparine non fractionnée (HNF), administrable par voie intraveineuse (héparine sodique) ou sous-cutanée (héparine calcique Calciparine®);
- les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) ou héparines fractionnées, avec en France quatre molécules disponibles: l'énoxaparine sodique (Lovenox®), la tinzaparine sodique (Innohep®), la nadroparine calcique (Fraxiparine® ou Fraxodi®), la daltéparine sodique (Fragmine®);
- les héparinoïdes de synthèse: danaparoïde sodique (Orgaran®);
- les pentasaccharides synthétiques: fondaparinux sodique (Arixtra®).

Les principaux effets secondaires des héparines sont les accidents hémorragiques, l'ostéoporose, l'alopécie et les thrombopénies induites à l'héparine (TIH). Il faut y ajouter les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR), décrites dès 1952, qui ont longtemps été sous-estimées, alors qu'elles touchent en réalité 7,5% des patients traités [1] et peuvent avoir un impact considérable sur le pronostic médicamenteux des patients [2]. Le but de cette revue est d'aborder les différentes possibilités diagnostiques et thérapeutiques disponibles en cas d'HSR aux héparines.

## Rappel sur les héparines

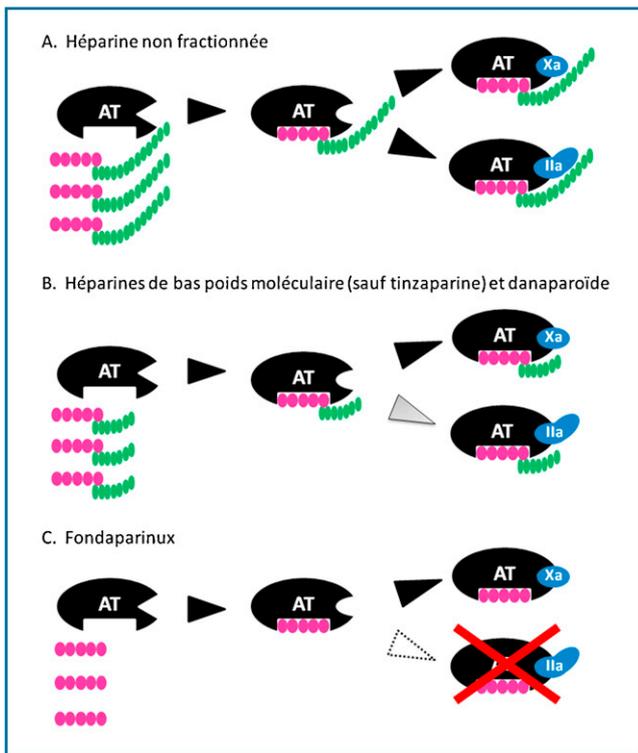
La découverte de l'héparine est due à Mac Lean en 1916, mais la découverte de son mécanisme d'action date des années 1970. L'héparine se lie de manière spécifique à l'antithrombine et accélère d'environ 1000 fois l'activité inhibitrice de l'antithrombine sur les sérines protéases impliquées dans la coagulation (facteurs XIIa, XIa, IXa, Xa, IIa). L'héparine agit via l'antithrombine, avec un rôle de catalyseur pour le principal inhibiteur naturel du système de la coagulation (Fig. 1).

L'héparine est extraite industriellement à partir de l'intestin de porc ou du poumon de bœuf. Plusieurs étapes se succèdent: extraction tissulaire en milieu basique; purification à l'aide d'un ammonium quaternaire (les sels formés, très insolubles, sont ainsi séparés); dépyrogénéation; décoloration puis élimination des réactifs. L'héparine est ainsi



**Figure 1.** Système de la coagulation. Il réagit en cascade depuis l'activation du complexe facteur tissulaire–facteur VII jusqu'à la formation de la fibrine par le facteur II activé. Cette réaction en chaîne est représentée de manière très simplifiée, mais suffisante pour comprendre les mécanismes d'action des héparines. Comme tout système physiologique, des mécanismes de régulation permettent de maintenir le système de la coagulation à l'état d'équilibre, comme l'antithrombine, le système protéine C/protéine S et le TFPI. F: facteur; a: activé; Prot.: protéine; PL: phospholipides; TFPI: *tissue factor pathway inhibitor*.

obtenue sous forme de sel de sodium ou de calcium (les sels de lithium sont utilisés comme anticoagulant des prélèvements sanguins). La contamination des héparines lors de leur fabrication en Chine a conduit début 2008 à une crise sanitaire et médicale sans précédent, devant la survenue de chocs anaphylactoïdes chez 800 patients, responsables de 81 décès à travers le monde. En quatre mois la « crise de l'héparine contaminée » a été contrôlée: dès la notification des premiers cas, les lots d'héparines ont été rappelés et le contaminant identifié (chondroïtine persulfatée, atteignant parfois 15 à 45% du produit). Un contrôle systématique de la qualité des héparines brutes produites en Chine a depuis été instauré. Une des hypothèses sur l'origine de la contamination est que certains producteurs chinois, en manque de matières premières à la suite des épidémies porcines de 2007, pourraient avoir ajouté de la chondroïtine persulfatée dans certains lots. Ce produit est en effet capable, lors des tests effectués par les laboratoires pharmaceutiques, de mimer l'efficacité anticoagulante de l'héparine [3,4].

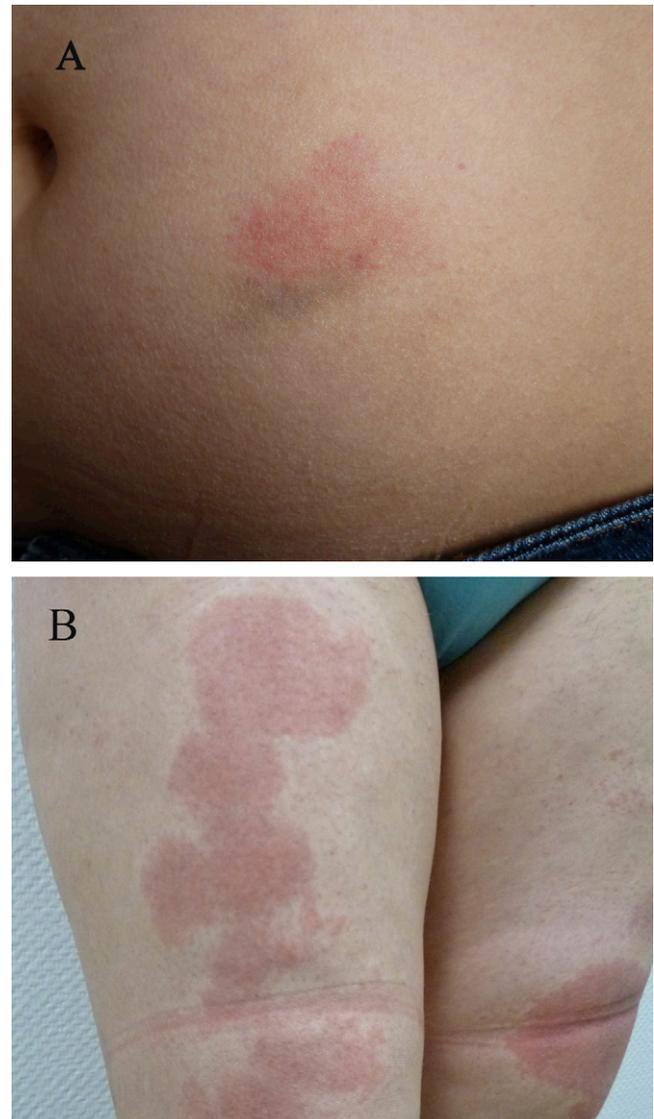


**Figure 2.** Comparaison des mécanismes d'action des différentes héparines d'après Beauverd et al. [24]. La taille des molécules d'héparine non fractionnée (A) et d'héparines de bas poids moléculaire ou de danaparoïde (B) permet à la fois d'inhiber les facteurs Xa et IIa, alors que le fondaparinux (C) a une activité inhibitrice sélective sur le facteur Xa. AT : antithrombine.

Sur un plan chimique, l'héparine appartient à la famille des glycosaminoglycanes et n'est pas une entité chimique unique ; il s'agit plutôt d'un mélange de chaînes de polysaccharides de longueur et de degré de sulfatation variables. Les HNF ayant une action anti-Xa et anti-IIa ont un poids moléculaire moyen de 15 000 Da. Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation ou fragmentation de l'HNF par différents procédés chimiques ou enzymatiques. Ainsi, même si les HBPM ont un poids moléculaire moyen similaire (5000 Da), la proportion des chaînes saccharidiques dont elles sont composées peut être variable et la longueur de ces chaînes très différente, d'où une activité anticoagulante (essentiellement activité anti-Xa), des propriétés pharmacocinétiques et une immunogénicité différentes. Les HBPM ne sont donc pas interchangeables en pratique clinique. Le fondaparinux correspond à la séquence pentasaccharidique permettant la liaison des héparines à l'antithrombine. Son activité anticoagulante est exclusivement anti-Xa (Fig. 2).

### Aspects cliniques de l'hypersensibilité retardée aux héparines

Le premier symptôme d'HSR est un prurit localisé aux points d'injections apparaissant sept à dix jours après le début du traitement par héparine. Un érythème puis un eczéma localisé se développent ensuite, toujours aux sites d'injection



**Figure 3.** Réaction d'hypersensibilité retardée aux héparines : débutante, 72 heures après une injection de danaparoïde (A) ; persistante sur tous les sites injectés après neuf jours de traitement par nadroparine (B).

(Fig. 3A, B), d'évolution desquamative. La survenue de ces symptômes peut être bien plus rapide, en 24–48 heures, en cas de sensibilisation préalable. L'intérêt d'identifier ces réactions d'HSR aux héparines est d'arrêter précocement l'anticoagulant responsable car sa poursuite entraîne une généralisation des lésions dans 5 à 10 % des cas. Le diagnostic est clinique et la biopsie cutanée rarement utile. L'histologie ne fait que confirmer l'impression clinique, avec la présence d'un infiltrat périvasculaire riche en lymphocytes et en éosinophiles associé à une spongieuse épidermique, suggérant un eczéma allergique de contact [1,2,5]. L'immuno-histochimie sur des lésions constituées révèle un infiltrat lymphocytaire T riche en lymphocytes CD4+, avec quelques CD8+, typique des réactions d'HSR allergiques [6]. Le traitement repose sur l'arrêt de l'héparine en cause et l'application de dermocorticoïdes forts ou très forts. Des antihistaminiques peuvent être prescrits en complément si le prurit est important.

Rarement, des cas d'exanthème maculo-papuleux, de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et de « syndrome babouin » ont été rapportés [7,8].

## Facteurs de risque

Les facteurs de risque individuels des réactions d'HSR aux héparines sont le surpoids (indice de masse corporelle >25), le sexe féminin et une durée de traitement longue (comme pendant la grossesse). Un traitement antérieur par héparines n'apparaît cependant pas comme un facteur de risque. Des facteurs hormonaux, la persistance prolongée des héparines dans les tissus adipeux sous-cutanés et un rôle de l'activité lipase des héparines ont été proposés pour expliquer la plus grande fréquence des HSR aux héparines chez la femme [1,2].

Certaines héparines semblent plus à risque que d'autres : l'incidence des réactions d'HSR sous nadroparine (Fraxodi®) (19 %) est significativement plus importante que sous enoxaparine (Lovenox®) (4 %) [1]. De ce fait, le poids moléculaire des héparines a longtemps été relié à leur immunogénicité. Ce concept a récemment été réfuté : le risque de réaction retardée aux héparines est indépendant du poids moléculaire de celles-ci [9].

## Diagnostiques différentiels

Les principaux diagnostics différentiels des réactions cutanées d'HSR aux héparines sont les signes cutanés de TIH et les réactions d'hypersensibilité immédiate. Les hématomes au point d'injection, de diagnostic souvent aisé, évoluent selon la biligénie locale.

La TIH survient chez 1 à 4 % des patients traités, à partir du cinquième jour de traitement, notamment en postchirurgie. Elle se manifeste par une chute rapide de plus de 50 % du nombre de plaquettes par rapport à la valeur initiale, ou par la survenue de thromboses artérielles ou veineuses sous héparinothérapie bien conduite. La manifestation cutanée la plus caractéristique des TIH est la nécrose cutanée (10 à 20 % des cas), alors qu'un érythème localisé au site d'injection est bien plus rare (1,2 % des cas) et doit avant tout faire évoquer une HSR aux héparines [10,11]. Le diagnostic de TIH nécessite le contrôle de la numération plaquettaire sur tube citraté et la mise en évidence d'anticorps anti-héparine—facteur 4 plaquettaire (antiH-PF4) ou la mise en évidence de l'hyperagrégabilité plaquettaire en présence d'héparine [12]. Chez ces patients, du fait du risque de récurrence de la thrombopénie et de ses complications thrombotiques, la réintroduction d'héparine est proscrite quels que soient son type (HNF, HBPM, ...), sa posologie (y compris bolus) et sa voie d'administration (intraveineuse, sous-cutanée, intradermique, cathéter « pré-imprégné »).

Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont rares et se manifestent par une urticaire, exceptionnellement une anaphylaxie, après les injections. Leur diagnostic repose sur des pricktests (non dilués) et des IDR (dilution  $\geq$  1:100) à lecture immédiate (20–30 minutes) avec l'héparine responsable [2].

## Exploration immuno-allergologique

L'exploration immuno-allergologique a pour but de différencier une HSR allergique d'une HSR non allergique. Les HSR allergiques correspondent à une activation de l'immunité adaptative et impliquent des lymphocytes T (LT) spécifiques du médicament, tandis que les HSR non allergiques, également appelées « intolérances », correspondent à l'activation de l'immunité innée. Contrairement aux HSR non allergiques, les HSR allergiques aux héparines présentent un risque d'extension puisque des cas d'exanthème maculo-papuleux diffus ont été décrits lors de la poursuite du traitement [13]. Dans une population de 35 patients ayant développé une HSR allergique aux héparines, Schindelhof et al. ont également observé trois cas d'extension des lésions à partir de sites d'injection et un cas de généralisation [14]. Il n'est pas rapporté d'extension similaire pour les patients non allergiques aux héparines. Il existe par ailleurs un risque de récurrence ultérieure en cas d'HSR allergique, du fait d'une mémoire immunologique due aux LT mémoires spécifiques du médicament. Deux articles mentionnent, l'un des manifestations cutanées semblables huit ans auparavant sous traitement héparinique et l'autre une antériorité de deux ans [15,16]. De même, Amarger et al. ont pu tester deux patientes au décours de l'épisode puis respectivement à un et six ans d'intervalle. Les tests ont montré la persistance de l'hypersensibilité pour les mêmes molécules [17].

Le diagnostic repose sur la réalisation de tests cutanés à lecture retardée : patch test et/ou test intradermique-intradermoréaction (IDR), en privilégiant les IDR diluées jusqu'à 1:10, les patch tests étant peu sensibles [2,7,14]. La particularité des tests aux héparines est leur lecture tardive, qui doit être réalisée classiquement à 48 heures, 72 heures mais aussi à 96 heures, voire plus tardivement du fait de réactions parfois très retardées. L'administration de plusieurs héparines par IDR peut avoir un effet anti-coagulant qui doit être pris en compte. Le risque de survenue d'une TIH étant imprévisible, une numération plaquettaire est recommandée avant et cinq jours après la réalisation des tests. Enfin, un antécédent de TIH est une contre-indication à la pratique des tests cutanés aux héparines.

Les tests *in vitro*, lorsqu'ils sont disponibles (dans des centres hospitaliers spécialisés), recherchent des LT spécifiques des héparines dans le sang périphérique des patients. Le test de transformation lymphocytaire utilisant un marqueur radioactif est inconstamment positif [18–20], probablement du fait de l'activité immunomodulatrice de l'héparine [21]. Plus récemment, un test immuno-enzymatique, l'ELISPOT IFN $\gamma$ , a été développé pour le diagnostic des HSR à l'amoxicilline [22] et les résultats obtenus avec les héparines présentent une bonne corrélation avec les résultats des tests cutanés (A. Rozieres, données non publiées). Ce test, qui permet également de rechercher des allergies croisées entre les différentes héparines, reste à valider.

Afin de définir les alternatives thérapeutiques en cas d'HSR allergique, les héparines à tester doivent comprendre non seulement l'héparine responsable de la réaction, mais systématiquement les HNF sodique et calcique, les quatre HBPM, l'héparinoïde (danaparoïde) et le pentasaccharide (fondaparinux) disponibles en France (cf. supra). Dans l'état

**Tableau 1** Fréquence des réactions croisées dans les hypersensibilités allergiques retardées aux héparines (d'après [9]).

Molécule	Réactivité croisée toutes réactions confondues (%)	Réactivité croisée après sensibilisation aux HNF (%)	Réactivité croisée après sensibilisation aux HBPM (%)
<i>HNF</i>	67,5	NA	67,1
<i>HBPM</i>			
Tinzaparine	56,9	60,6	52,0
Daltaparine	69,9	78,0	59,0
Enoxaparine	80,6	86,6	70,7
Nadroparine	80,0	89,7	64,7
<i>Héparinoïdes</i>			
Danaparoïde	65,7	66,7	64,9
<i>Pentasaccharide</i>			
Fondaparinux	10,4	16,1	6,7

HNF : héparines non fractionnées ; HBPM : héparines de bas poids moléculaire ; NA : non applicable.

actuel des connaissances, il n'est pas nécessaire de tester les hirudines, telles que la lépirudine (Refludan®) ou la désirudine (Revasc®), car ce sont des anticoagulants dont la structure et le mécanisme d'action sont très différents des héparines, avec une maniabilité pratique plus délicate, et avec lesquels il n'y a pas d'allergie croisée décrite.

Les tests de provocation (héparines non diluées, à dose prophylactique) sont ensuite indispensables avec les molécules testées et restées négatives afin de prouver leur tolérance. En effet, pour certains auteurs, la sensibilité des tests cutanés reste faible [14]. Enfin, une induction de tolérance ne permet pas de prévenir les réactions d'HSR allergique aux héparines, contrairement aux réactions d'hypersensibilité immédiate qui peuvent être atténuées, voire supprimées par ce type de protocole [23].

## Réactivités croisées des héparines

Les récents travaux de Weberschock et al. soulignent la fréquence élevée des allergies croisées entre les HNF, les HBPM et les héparinoïdes de synthèse. Sur 198 patients ayant développé une HSR allergique aux héparines, les HNF étaient en cause dans 50% et les HBPM dans 49,5% des cas. Au moins une allergie croisée a été trouvée chez 92,5% des patients testés, avec en moyenne 4,5 (de 1 à 9) tests aux héparines positifs lors du bilan. Le risque de réactivité croisée varie entre les quatre différents types d'héparine (HNF, HBPM, héparinoïdes et pentasaccharides) et en fonction de l'héparine responsable de la réaction (Tableau 1). Toutes réactions confondues, les auteurs trouvent un risque de réactivité croisée de 67,5% pour les HNF, 73,3% pour les HBPM, 65,7% pour le danaparoïde et 10,4% seulement pour le fondaparinux [9].

## Prise en charge pratique

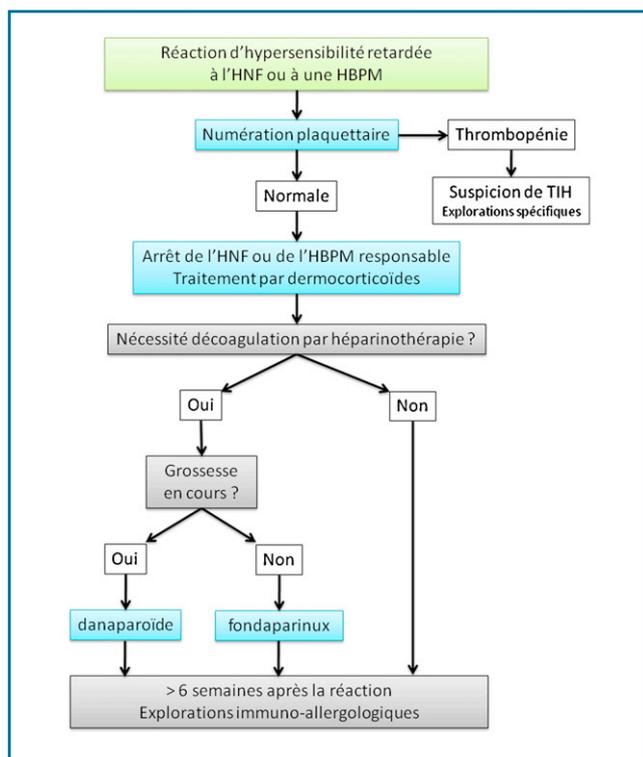
En pratique, devant toute HSR cutanée aux héparines, il faut éliminer de façon appropriée les autres causes de réactions cutanées induites par les héparines, les TIH et les réactions d'hypersensibilité immédiate.

L'héparinothérapie étant le traitement d'urgence des maladies thromboemboliques, l'exploration immuno-allergologique est donc rarement réalisable en phase aiguë. Quelle que soit l'origine — allergique ou non allergique — de l'HSR, la priorité reste le maintien d'une décoagulation efficace jusqu'à ce qu'un relai par anticoagulant oral ou qu'un arrêt définitif de l'anticoagulation soit possible. En cas de réaction d'HSR aux héparines sous-cutanées telles que l'HNF ou les HBPM, le fondaparinux est actuellement l'alternative de première intention, même si le risque d'allergie croisée n'est pas nul [9]. Le remplacement d'une HBPM par une autre HBPM n'est actuellement plus recommandé. Le danaparoïde reste l'alternative thérapeutique de première intention chez les femmes enceintes, pour lesquelles les données de pharmacovigilance concernant le fondaparinux sont insuffisantes (Fig. 4).

En cas de récurrence sous fondaparinux (ou danaparoïde chez les femmes enceintes), l'HNF par voie intraveineuse ou les hirudines (lépirudine Refludan®, désirudine Revasc®) représentent les autres possibilités thérapeutiques, malgré leur coût et des modalités d'emploi plus lourdes (voie intraveineuse versus sous-cutanée). C'est essentiellement pour ce dernier groupe de patients qu'une exploration immuno-allergologique est nécessaire, au minimum six semaines après l'épisode aigu. L'enjeu de ce bilan est en effet de déterminer l'origine allergique ou non de la réaction. Devant des tests négatifs couplés à une réintroduction bien tolérée, le diagnostic d'HSR non allergique est retenu et autorise la reprise de l'héparine testée en cas de besoin. En revanche, une positivité des tests confirme l'origine allergique de l'HSR à l'héparine, permettant ensuite de déterminer la/les molécule(s) alternative(s) qui seront administrables par voie sous-cutanée, afin d'éviter une éviction abusive de toute cette classe médicamenteuse.

## Déclaration d'intérêts

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



**Figure 4.** Conduite à tenir devant une réaction d'hypersensibilité retardée à l'héparine non fractionnée ou à une héparine de bas poids moléculaire. HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; TIH : thrombopénie induite à l'héparine.

## Références

- [1] Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *CMAJ* 2009;181:477–81.
- [2] Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006;61:1432–40.
- [3] Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med* 2008;359:2674–84.
- [4] Sasisekharan R, Shriver Z. From crisis to opportunity: a perspective on the heparin crisis. *Thromb Haemost* 2009;102:854–8.
- [5] Ludwig RJ, Schindewolf M, Utikal J, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Management of cutaneous type IV hypersensitivity reactions induced by heparin. *Thromb Haemost* 2006;96:611–7.
- [6] Bircher AJ, Flückiger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction. *Br J Dermatol* 1990;123:507–14.
- [7] Jappe U, Gollnick H. Allergy to heparin, heparinoids, and recombinant hirudin. Diagnostic and therapeutic alternatives. *Hautarzt* 1999;50:406–11.
- [8] 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.
- [9] Weberschock T, Meister AC, Bohrt K, Schmitt J, Boehncke W-H, 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;65:187–94.
- [10] Schindewolf M, Kahle B, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ. Heparin-induced skin lesions. *Phlebologie* 2010;39:5–11.
- [11] Schindewolf M, Kroll H, Ackermann H, Garbaraviciene J, Kaufmann R, Boehncke W-H, et al. Heparin-induced non-necrotizing skin lesions: rarely associated with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2010;8:1486–91.
- [12] Greinacher A, Althaus K, Krauel K, Selleng S. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2010;30:20–8.
- [13] 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 Venereol* 1997;124:236.
- [14] 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.
- [15] Moreau A, Dompmartin 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.
- [16] 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.
- [17] Amarger 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.
- [18] Bircher AJ. Diagnostic tests for delayed type-hypersensitivity reactions to heparins and safety of intravenous heparin. *Am J Contact Dermatitis* 1994;5:56–7.
- [19] 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.
- [20] Lopez S, Torres MJ, Rodríguez-Pena R, Blanca-Lopez N, Fernandez TD, Antunez C, et al. Lymphocyte proliferation response in patients with delayed hypersensitivity reactions to heparins. *Br J Dermatol* 2009;160:259–65.
- [21] Ji SL, Cui HF, Shi F, Chi YQ, Cao JC, Geng MY, et al. Inhibitory effect of heparin-derived oligosaccharides on secretion of interleukin-4 and interleukin-5 from human peripheral blood T lymphocytes. *World J Gastroenterol* 2004;10:3490–4.
- [22] Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64:534–42.
- [23] Dave S, Park MA. Successful heparin desensitization: a case report and review of the literature. *J Card Surg* 2008;23:394–7.
- [24] Beauverd Y, Louis-Simonet M, Boehlen F, Fontana P. Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux. *Rev Med Suisse* 2008;313:2014–7.