



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge allergologique en cas de suspicion d'hypersensibilité
aux anticoagulants dans un contexte de grossesse ou de post-partum :
cohorte rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2025 à 16H au Pôle
Formation
par Julie DEBACKER

JURY

Président :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

Madame la Docteure Nathalie TRILLOT

Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les
thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs**

I. TABLE DES MATIÈRES

I. TABLE DES MATIÈRES	4
II. LISTE DES ABREVIATIONS	7
III. RÉSUMÉ	8
IV. INTRODUCTION	9
A. Définition des termes.....	9
1. Définir les termes « allergie » et « hypersensibilité »	9
B. Physiopathologie	9
1. Généralités.....	9
2. Hypersensibilité immédiate (HSI) IgE médié.....	11
3. Hypersensibilité retardée (HSR)	12
C. Manifestations cliniques	14
1. Hypersensibilité immédiate.....	14
2. Hypersensibilité retardée.....	16
D. Les tests allergologiques	18
1. Le patch-test	19
2. Le prick-test.....	20
3. L'intradermoréaction (IDR)	21
4. Le test de provocation	22
5. Particularités pour les héparines	24
E. Les anticoagulants	24
1. Les héparines.....	26
a) Mécanisme d'action.....	26
b) Manifestations cliniques allergiques.....	27
2. Les antivitamines K (AVK)	29
3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)	29
F. La grossesse.....	31
1. Épidémiologie des maladies thrombo-embolique veineuse (MTEV)	31
2. Modifications physiologiques durant la grossesse et le post partum	31
3. Thrombophilie.....	32
4. Prescription des anticoagulants durant la grossesse	33
a) Indications des anti coagulants.....	33
b) Recommandations de prescription des anti coagulants	33
5. Fréquence des réactions d'hypersensibilité aux anticoagulants.....	34

6.	Principaux anticoagulants responsables d'hypersensibilité chez la femme enceinte.	35
7.	Recommandations de prescription en cas d'hypersensibilité aux anticoagulants.....	36
8.	Réalisation des tests allergologiques.....	37
G.	Objectifs	37
V.	MATERIELS ET METHODES	39
A.	Type d'étude	39
B.	Population de l'étude.....	39
1.	Critères d'inclusion	39
2.	Critères d'exclusion	40
C.	Méthode du recueil de données.	40
1.	Support des donnés.	40
2.	Période de l'étude.	40
3.	Caractéristiques recueillies.....	40
4.	Les tests réalisés.....	41
D.	Statistiques.....	42
E.	Éthique.....	42
VI.	RESULTATS.....	43
A.	Description de la population	43
1.	Délai avant réalisation des tests allergologiques	44
2.	Caractéristiques des patientes	44
3.	Motif de l'anticoagulation	45
4.	Contexte clinique.....	45
B.	Descriptions des réactions cliniques.....	46
1.	Nombre de réactions	46
2.	Type de réactions.....	46
C.	Anticoagulants en cause	46
D.	Prise en charge avant les tests allergologiques.	47
E.	Résultats des tests allergologiques	49
1.	Total de tests cutanés positifs	49
2.	Tests positifs	50
3.	Concordance clinique des tests cutanés.....	50
a)	Énoxaparine	50
b)	Tinzaparine.....	51
c)	Héparine calcique.....	51
d)	Héparine sodique	51
e)	Daltéparine	51

f)	Fraxiparine (nadroparine calcique)	52
g)	Fondaparinux	52
h)	Danaparoïde sodique	52
i)	Fluindione et Rivaroxaban	52
j)	Précision.....	52
4.	Test de provocation.....	53
5.	Biopsie	54
F.	Réactions croisées.....	54
1.	Les héparines.....	54
a)	Énoxaparine	54
b)	Tinzaparine.....	54
c)	Héparine calcique.....	54
d)	Héparine sodique	55
e)	Daltéparine	55
f)	Fraxiparine	55
g)	Fondaparinux	55
h)	Danaparoïde sodique	55
2.	Les autres anticoagulants.....	56
G.	Prise en charge après la réalisation des tests allergologiques.....	58
1.	Ensemble des tests négatifs.....	58
2.	Alternatives thérapeutiques en cas de tests allergologiques positifs.....	58
a)	Fondaparinux	58
b)	Danaparoïde sodique	58
c)	Daltéparine	59
d)	HNF intraveineux.....	59
VII.	DISCUSSION	63
A.	Comparaison des résultats.....	63
B.	Forces de l'étude.....	73
C.	Limites de l'étude	74
VIII.	CONCLUSION	75
IX.	REFENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
X.	LISTE DES TABLES.....	80
XI.	LISTE DES FIGURES	81

II. LISTE DES ABREVIATIONS

AMP : assistance médicale à la procréation

AOD : anticoagulants oraux directs

AVK : antivitamine K

CHU : centre hospitalier universitaire

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EPF : érythème pigmenté fixe

EMP : érythème maculo papuleux

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HLA : human leucocyte antigen

HNF : héparine non fractionnée

HSI : hypersensibilité immédiate

HSR : hypersensibilité retardée

ICDRG : International Contact Dermatitis Research Group

IDR : intradermoréaction

IMC : indice de masse corporelle

MTEV : maladie thromboembolique veineuse

NET : nécrolyse épidermique toxique

PEAG: pustulose exanthématique aiguë généralisée

PIA : pneumo-immuno-allergologie

SAPL : syndrome des anti-phospholipides

SC : sous cutané

STJ : syndrome de Stevens-Johnson

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

III. RÉSUMÉ

Objectif : Les anticoagulants peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité chez les femmes avec un contexte de grossesse plus fréquemment qu'en population générale. Ce contexte est donc une préoccupation majeure car l'anticoagulation est souvent cruciale pour le bon déroulement de leur grossesse et du post-partum. Nous avons établi un algorithme de prise en charge au CHU de Lille que nous avons pour objectif d'évaluer dans le cadre de cette étude.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive monocentrique avec un recueil rétrospectif. Les patientes ont été incluses à partir des registres de patients venus en hôpital de jour de dermatologie ou pneumo-immuno-allergologie au CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} mai 2024 pour l'exploration d'une suspicion d'allergie cutanée aux héparines dans le contexte de leur grossesse ou du post-partum.

Résultats : nous avons inclus 16 patientes dont 14 avaient présenté une réaction d'hypersensibilité retardée. L'anticoagulant le plus souvent suspecté était l'énoxaparine pour 11 d'entre elles et la tinzaparine pour 7 patientes. L'ensemble des patientes ont été testées en dehors de la grossesse ou de l'allaitement. Dans 9 cas sur 14 (64,28%), les tests allergologiques étaient positifs. Les intradermoréactions avec lecture retardée étaient les tests cutanés les plus fréquemment positifs. Concernant les réactions croisées, l'énoxaparine, la tinzaparine, l'héparine sodique et l'héparine calcique croisaient dans plus de 75% des cas en tests cutanés. Durant la grossesse, les patientes bénéficiaient le plus souvent d'un switch d'héparine de bas poids moléculaire, cela s'est avéré inefficace dans 8/11 cas avec une persistance des symptômes. Seul le passage au fondaparinux ou au danaparoïde sodique avait permis une rémission des symptômes chez 2/3 patientes. À la suite de la procédure de tests allergologiques, les patientes ont majoritairement été autorisées à reprendre le fondaparinux.

Conclusion : une sensibilisation aux héparines durant la grossesse n'est pas un événement rare et les réactions croisées apparaissent fréquentes soulignant la complexité pour la prise en charge de ces patientes dans un contexte à risque. Notre étude souligne l'importance d'une exploration allergologique à distance de la grossesse afin d'explorer les contre-indications formelles aux anticoagulants.

IV. INTRODUCTION

Les anticoagulants font partie des médicaments dont la prescription est fréquente. Cependant comme toute thérapeutique, ils peuvent être source d'hypersensibilité.

A. Définition des termes

1. Définir les termes « allergie » et « hypersensibilité »

Tout d'abord il faut différencier les termes « allergie » et « hypersensibilité ». L'hypersensibilité est une réaction adverse à une substance donnée, elle peut être allergique ou non allergique. Tandis que l'allergie est une hypersensibilité médiée par des mécanismes immunologiques spécifiques, tels que les IgE ou les lymphocytes T mémoires, envers une substance donnée (1).

B. Physiopathologie

1. Généralités

Les hypersensibilités médicamenteuses commencent par une étape commune de sensibilisation où les lymphocytes T naïfs doivent être activés. Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette activation.

Tout d'abord le concept haptène-pro haptène : la molécule peut-être directement activée (appelée haptène) ou alors va nécessiter d'être activée (appelé pro-haptène). Une fois activée, une liaison avec une protéine va être réalisée. Ce complexe protéine-haptène sera ensuite transporté par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui vont les présenter, via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) aux lymphocytes T naïfs. Enfin, selon les molécules émises par ces lymphocytes, la réaction qui s'en suit peut-être de type I, II, III ou IV selon la classification de Gell et Combs (Tableau 1).

Tableau 1. Classification de Gell et Combs selon Jutel et al. (2)

HYPERSENSITIVITY REACTIONS						AUTOIMMUNITY		
ALLERGY								
INFLAMMATION / IMMUNE SYSTEM-DRIVEN						TISSUE-DRIVEN MECHANISMS		DIRECT RESPONSE TO CHEMICALS
ANTIBODY-MEDIATED			CELL-MEDIATED					
Type I Immediate	Type II Cytotoxic	Type III Immune complexes	Type IVa T1	Type IVb T2	Type IVc T3	Type V Epithelial	Type VI Metabolic	Type VII
B cells: IgE Th2, ILC2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) Mast cells/BAS	B cells: IgM, IgG Phagocytes: NEU, MΦ C-dependent cytotoxicity, NK (ADCC)	B cells: IgM, IgG Immune complexes Complement, BAS, Mast cells, Platelets Phagocytes: NEU, MΦ, MΦ	Th1, ILC1, Tc1, NK (IFN-γ, TNF-α, granzyme B, perforines) MΦ (granulomas)	Th2, ILC2, Tc2, NK-T (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31) EOS, B cells, Mast cells/BAS	Th17, ILC3, Tc17 (IL-17, IL-22, IL-23) NEU	Epithelial barrier defect, leaky junctions Resident cells changes (smooth muscle cells, mucous glands, neuroimmune interactions) Immune modulation (alarmins: TSLP, IL-25, IL-33) Epigenetic impact	Metabolic-induced immune dysregulation, short-chain fatty acids and other microbiome metabolites	Direct cellular and inflammatory response to chemical substances
AR/ARC, asthma, AD, acute urticaria/angioedema, food allergy, venom allergy, drug allergy	Drug-induced cytopenia	Acute phase of hypersensitivity pneumonitis, drug-induced vasculitis, serum sickness/Arthus reaction	ACD, acute phase of hypersensitivity pneumonitis, celiac disease, asthma, AR/ARC, CRS, AD, drug allergy (TEN, SJS, erythema multiforme)	Asthma, AR/CRS AD (T2 endotypes), EoE, food allergy, drug allergy (DRESS)	Neutrophilic asthma, AD, drug allergy (AGEP)	Asthma, AR/ARC, CRS, AD, FPIES, EoE, celiac disease	Obesity & asthma, histamine-driven disorders	AERD, idiosyncratic reactions

Par ailleurs, il existe le concept d'interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires (concept p-i), où les lymphocytes T sont activés directement par les médicaments. Concrètement, le médicament peut se lier directement aux récepteurs des lymphocytes T (TCR) ou interagir avec l'antigène leucocytaire humain (HLA), modifiant ainsi la zone de liaison avec les cellules T (Figure 1). (3)

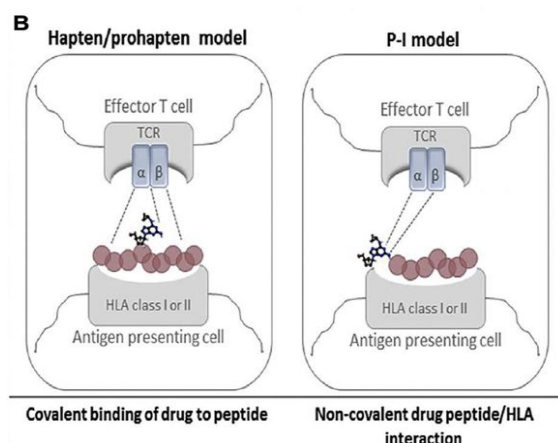


Figure 1. Mécanisme haptène/pro haptène et PI-concept (4)

2. Hypersensibilité immédiate (HSI) IgE médiée

L'hypersensibilité immédiate IgE médiée correspond à l'hypersensibilité de type I de Gell et Combs c'est à dire une réponse de type Th2, qui nécessite deux étapes indispensables :

- La première étape, appelée sensibilisation, se produit lors du premier contact avec l'allergène. À ce stade, il n'y a pas de signes cliniques. Comme mentionné précédemment, c'est durant cette phase que le complexe protéine-haptène est présenté par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux cellules T via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes CD4 naïfs activés, dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité de type I (HSI), déclenchent une réponse de type Th2, entraînant la libération d'IL-4 et d'IL-13. Cela favorise la transformation des lymphocytes B en plasmocytes, qui produisent ensuite des IgE spécifiques contre l'allergène.
- La seconde étape se déclenche lors d'une nouvelle exposition à l'allergène. C'est la phase effectrice. L'allergène se lie aux IgE spécifiques, qui se fixent ensuite sur les récepteurs FcεRI présents sur les basophiles et les mastocytes. Ces cellules libèrent alors des médiateurs déjà stockés, comme l'histamine et la tryptase, et produisent également de nouveaux médiateurs inflammatoires, tels que les prostaglandines et les leucotriènes. Elles sécrètent aussi des chimiokines qui attirent d'autres cellules inflammatoires, ainsi que des cytokines qui maintiennent l'inflammation. L'ensemble de ces médiateurs vont induire une bronchoconstriction, vasodilatation, extravasion à l'origine des symptômes (5) (Figure 2).

Cependant, il ne faut pas oublier que les mastocytes et les basophiles peuvent être activés par un mécanisme non allergique et provoquer les mêmes modifications physiques. (6).

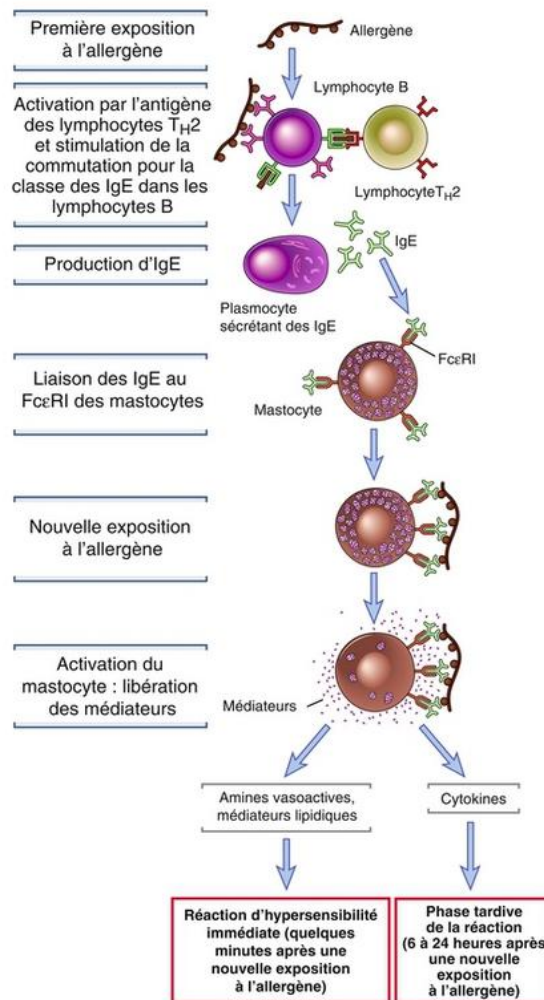


Figure 2. Représentation de l'HSI (7)

3. Hypersensibilité retardée (HSR)

Il s'agit en premier lieu des réactions d'hypersensibilité de type IV selon Gell et Combs. Leur mécanisme est médié par les lymphocytes T, c'est donc ici un mécanisme à médiation cellulaire.

- La première étape d'activation des lymphocytes a été expliquée précédemment, elle est asymptomatique. Dans le cas présent, les lymphocytes T naïfs vont devenir des lymphocytes T effecteurs, qui vont migrer vers les organes cibles.
- Secondairement, lors d'une nouvelle exposition, les lymphocytes T mémoires vont reconnaître le médicament et vont s'activer. Plusieurs types d'activations sont

possibles selon leur différenciation. Les manifestations cliniques qui s'en suivent sont directement liées aux cytokines qui vont être relarguées et donc du type d'activation (8) (Figure 3). Ainsi, nous retrouvons trois grands types de réactions de type IV selon Gell et Combs (Tableau 1) :

- Type IVa : Réaction où les lymphocytes T vont créer une réaction Th1, avec sécrétion interféron gamma, TNF alpha, perforines, granzymes et l'activation des macrophages. Ce type de mécanisme est retrouvé dans l'exanthème maculopapuleux, le Steven-Johnson (STJ) ou la nécrolyse épidermique toxique (NET) appelée syndrome de Lyell.
- Type IVb : Réaction de type Th2 avec sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 et IL-31, incluant une action des cellules tel que les éosinophiles, basophiles, mastocytes ou lymphocytes B. Ce type de mécanisme sera retrouvé dans le drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).
- Type IVc : Réaction de type Th17 avec sécrétion d'IL-17, IL-22, IL-23 avec action des cellules neutrophiles. Ce type de mécanisme sera plutôt retrouvé dans la pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG).

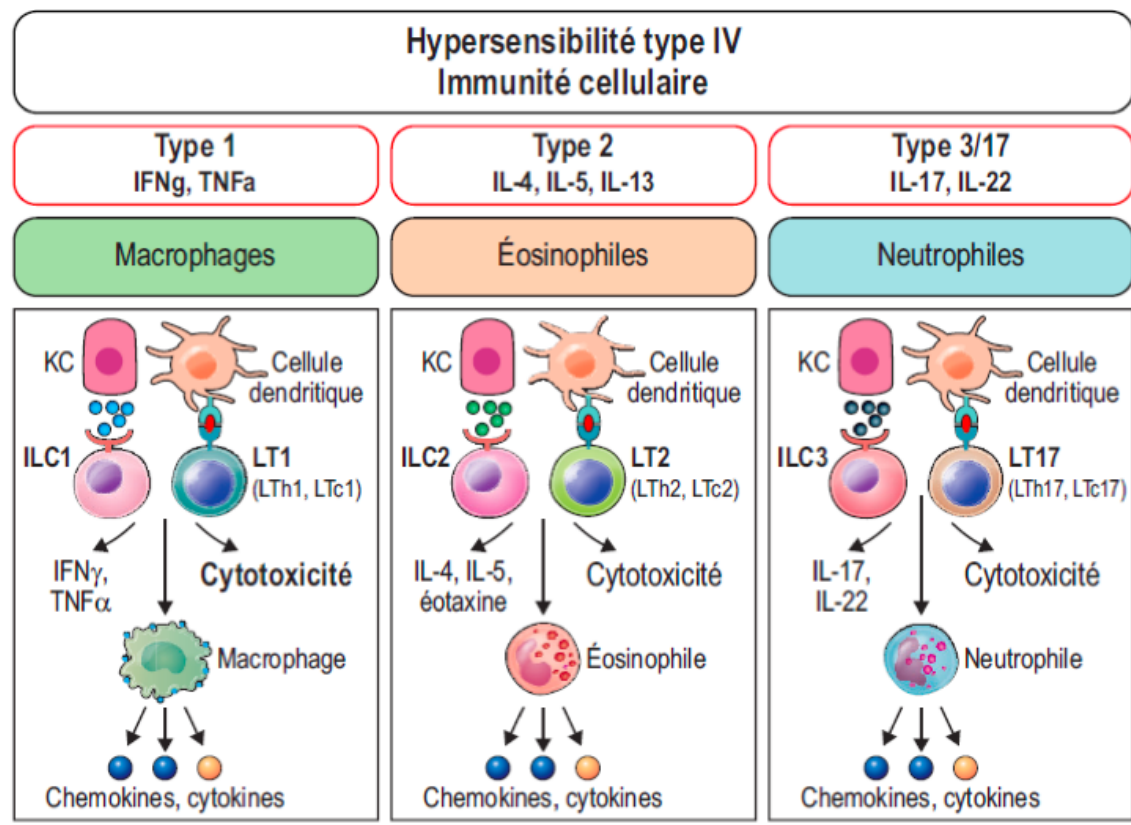


Figure 3. Physiopathologie de la PEAG, DRESS et NET/ STJ selon les cours d'allergologie de la faculté de Lyon.

C. Manifestations cliniques

Les effets indésirables médicamenteux à expression cutanéomuqueuse sont appelés toxidermies et concerneraient 3 patients hospitalisés sur 1 000.

Les manifestations cliniques dépendent du mécanisme immunologique qui a été initié par les lymphocytes T naïfs.

1. Hypersensibilité immédiate

Les manifestations cliniques de l'hypersensibilité de type I sont diverses : atteinte cutanée (urticaire, angioedème, œdème de Quincke), pulmonaire (bronchospasme), gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), cardio-vasculaire (bradycardie, collapsus ou arrêt cardiaque), choc anaphylactique.

Par définition l'anaphylaxie se traduit par une réaction sévère, mettant en jeu le pronostic vital dû à une réaction systémique d'hypersensibilité (9). La gravité de l'anaphylaxie est établie selon la classification de Ring et Messmer (10). (Tableau 2)

Tableau 2. Grade de sévérité selon Ring et Messmer. (11)

Tableau 2. Grade de sévérité pour quantifier une réaction d'hypersensibilité selon les symptômes	
Grade	Symptômes
I	Signes cutanés, érythème généralisé, urticaire, angioœdème
II	Symptômes quantifiables mais ne menaçant pas la vie : signes cutanés, hypotension, tachycardie, difficultés ventilatoires, toux, difficultés à gonfler les poumons
III	Symptômes menaçant la vie : collapsus, tachycardie ou bradycardie, arythmies, bronchospasme
IV	Arrêt cardiaque et/ou respiratoire

L'anaphylaxie peut présenter différentes temporalités : uni ou biphasique. La réaction uni-phasique est la plus fréquente, l'apparition des symptômes a lieu quelques minutes à 6H au maximum après l'exposition à l'allergène (6,8,10). La réaction biphasique est plus rare, on la retrouve principalement chez les enfants, cette réaction sera responsable de nouvelles manifestations cliniques plusieurs heures après la résolution de la réaction initiale sans avoir été réexposé à l'allergène. (6,12)

En ce qui concerne les étiologies, les médicaments sont responsables de 22 à 42% des réactions anaphylactiques. Aux États-Unis 1% de la population a déjà présenté une réaction anaphylactique à la suite de la prise d'un médicament (13). Les autres principales étiologies sont l'alimentation et les venins d'hyménoptères, même si 6 à 35% des réactions anaphylactiques sont classées idiopathiques lorsqu'aucun facteur déclenchant n'est retrouvé (14).

2. Hypersensibilité retardée

Les manifestations cliniques de l'hypersensibilité de type IV ont lieu minimum 6H après l'exposition au médicament (8). Les toxidermies d'apparition retardées se séparent en deux classes : les réactions non graves et les réactions graves.(15) (Tableau 3)

D'une part dans les réactions non graves nous pouvons retrouver :

- L'exanthème maculopapuleux (EMP), qui est la toxidermie la plus fréquente. Il se présente sous forme d'une éruption polymorphe maculopapuleuse du tronc et de la racine des membres survenant 5 à 21 jours après la prise du médicament (16).
- L'érythème pigmenté fixe (EPF) se manifeste dans sa forme classique par une lésion erythémato-violacée évoluant vers une pigmentation locale 3 à 5 jours après l'exposition au médicament (16) .
- Le SDRIFE aussi appelé Syndrome du babouin ou Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural exanthema, qui est un érythème bien limité et symétrique touchant principalement les grands plis (15,16).

D'autre part concernant les réactions graves, nous y retrouvons :

- Le syndrome de Stevens-Johnson (STJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) aussi appelée syndrome de Lyell, qui apparaissent 4 à 28 jours après l'exposition, il s'agit de deux syndromes qui se différencient selon le pourcentage de décollement bulleux cutanéomuqueux (17).
- La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) qui se manifeste par des pustules diffuses sur fond érythémateux 1-4 jours après l'exposition (18).
- Le dernier syndrome retrouvé est le Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) qui se manifeste classiquement par un érythème morbilliforme avec de la fièvre, ainsi qu'une atteinte d'organe, 2 à 8 semaines après l'exposition. (16,19)

Tableau 3. Résumé des principales toxidermies

	Toxidermies non graves		
	EMP	EPF	SDRIFE
Délai	5- 21 jours	3- 5 jours	1H à 2 jours
Type	Type IVa		Mal compris
Clinique	Éruption maculo-papuleuse du tronc et de la racine des membres	Lésion érythémato violacée vers une pigmentation	Érythème bien limité et symétrique touchant principalement les grands plis
Photos	 (16)	 (16)	 (20)
	Toxidermies graves		
	STJ et NET	DRESS	PEAG
Délai	4 à 28 jours	2 à 8 semaines	1 à 4 jours
Type	Type IVa	Type IVb	Type IVc
Clinique	Décollement cutanéomuqueux : < 10% surface corporelle : STJ > 30% : Lyell 10%- 30% : syndrome de chevauchement	Érythème morbilliforme Fièvre Atteinte d'organe	Pustules diffuses sur fond érythémateux
Photos	 NET (Centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille)	 DRESS (CHU de Lille)	 (CHU de Lille)

D. Les tests allergologiques

Les tests à réaliser dépendent du type de réaction initiale (Figure 4) :

- Dans les réactions d'HSI et d'HSR nous réalisons des prick test, puis intradermoréactions (IDR) et pour finir un test de provocation. Cependant dans le cadre d'une HSR il faut avant toutes ces étapes réaliser des patch-tests.
- Les tests cutanés ainsi que le test de provocation, doivent être réalisés minimum 4 à 6 semaines après l'évènement index. Dans le cadre de certaines urgences thérapeutiques les chimiothérapies, les antibiotiques ou les anesthésiques peuvent parfois être testés plus tôt.(21, 22)

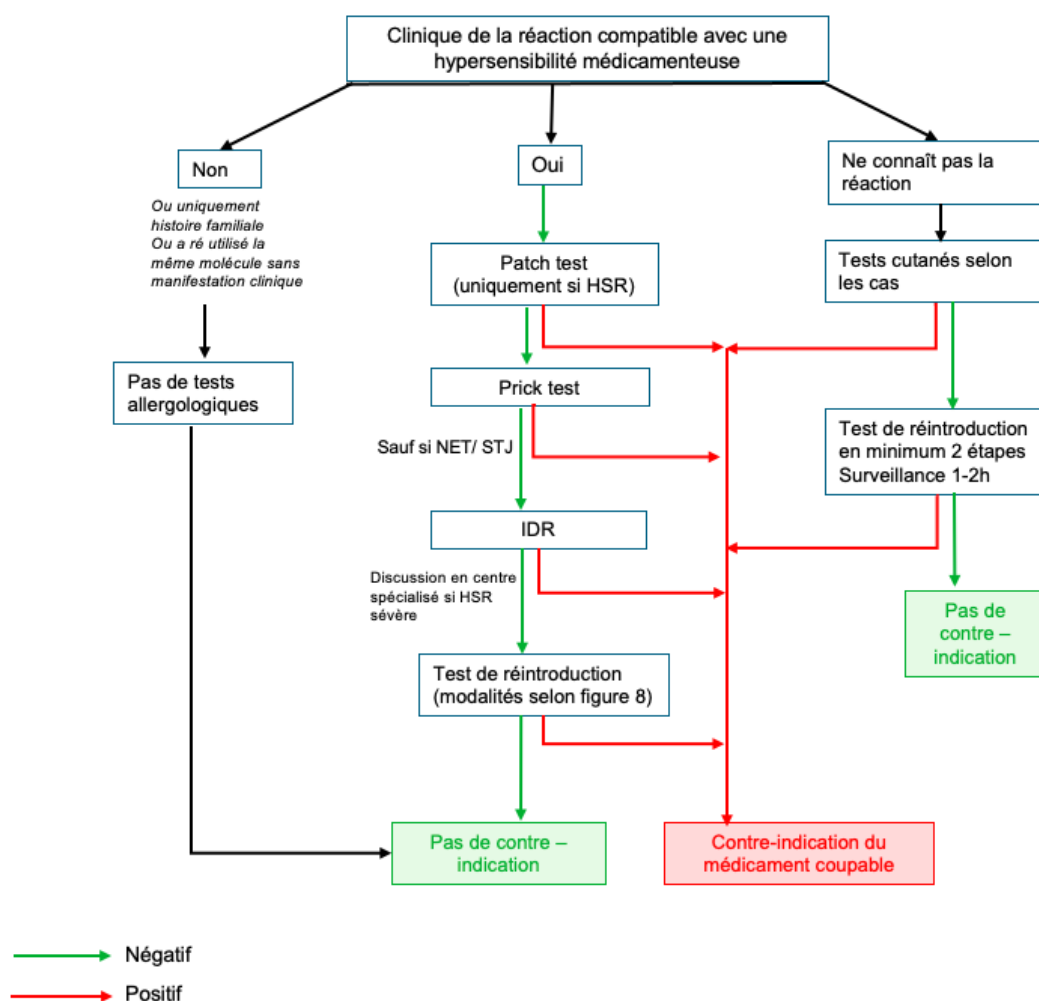


Figure 4. Réalisation des tests allergologiques selon Barbaud et al. (21–23)

1. Le patch-test

Aussi appelé test épicutané, ce test diagnostique est spécifiquement conçu pour les allergies retardées, car il implique l'activation des lymphocytes T. De plus, il est considéré comme le test de première intention pour évaluer les réactions d'HSR car il est fiable et présente peu de risques dans le cas d'une suspicion d'HSR sévère (23) (24).

Après une réaction d'HSR, il faut attendre un délai minimum de 6 semaines après la réaction pour pouvoir effectuer les patch-tests (22). Dans le cadre des DRESS il est cependant conseillé de ne pas dépasser 6 mois (21). De plus il faudra arrêter l'application de dermocorticoïdes 7 jours avant au niveau du dos (4). Il est possible de tester autant de molécules que nécessaire, chaque molécule étant associée à un patch. Lors de la pose du patch, l'allergène est dilué avec de la vaseline et mis sous occlusion. (Figure 5)

Le patch sera retiré et lu à 48h, 72h et la plupart du temps au 7^{ème} jour. (4,24). L'interprétation se fait selon l'échelle de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (Tableau 4).



Figure 5. Pose de patch test, CHU de Lille

Tableau 4. Échelle d'évaluation des patch-tests selon l'ICDRG (25)

GRADE	REACTION	Interprétation	ILLUSTRATION
-	<i>Pas de réaction cutanée</i>	<i>Négatif</i>	
IR	<i>Érythémateux sans infiltration</i>	<i>Irritant</i>	
+/-	<i>Léger érythème</i>	<i>Douteux</i>	
+	<i>Érythème, infiltration et parfois quelques papules</i>	<i>Positif</i>	
++	<i>Érythème, infiltration et vésicules</i>	<i>Fortement positif</i>	
+++	<i>Réaction bulleuse</i>	<i>Extrêmement positif</i>	

2. Le prick-test

Le prick-test est réalisé en 2nd intention lorsque le patch test est négatif dans les réactions d'HSR, ou en 1^{ère} intention dans les réactions d'HSI. Le prick-test fonctionne par l'activation des IgE spécifiques qui vont reconnaître l'allergène, l'IgE étant fixé aux mastocytes via les récepteurs FcεRI, cela va entraîner une dégranulation localisée. Dû à son mécanisme d'action, ce test est principalement positif dans les réactions d'HSI. Cependant, des cas exceptionnels de résultats positifs au prick-test pour un DRESS ont été documentés dans la littérature (26). Sa valeur reste tout de même limitée dans les EMP, DRESS, PEAG, NET ou STJ. (27)

Il s'agit d'un test superficiel, car il s'agit d'un geste ne touchant que l'épiderme. L'allergène étudié, ici le médicament, est déposé sous forme de goutte en concentration pure la plupart du temps. Lorsqu'il est appliqué sur la peau, une légère effraction cutanée est réalisée à travers cette goutte.

La lecture se fait à 20mn, le test est considéré comme positif si le diamètre est supérieur à 3mm et que le témoin négatif est négatif (solution saline à 0,9%) (Figure 6) (22). Il est nécessaire d'avoir un témoin positif comme l'histamine 10mg/ml ou le chlorhydrate de codéine (28)



Figure 6. Prick-test (29)

3. L'intradermoréaction (IDR)

L'IDR est effectuée en cas de réactions d'HSI ou HSR uniquement si le prick-test réalisé auparavant est négatif.

On utilise le médicament suspecté que l'on va diluer le plus souvent avec une solution saline à 0,9%, ce qui va permettre d'obtenir des dilutions avec une concentration en médicament à 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} ou encore 10^{-4} pour les substances les plus irritantes (22). Dans le cas des héparines pour notre étude, il est conseillé de ne pas réaliser une IDR avec une

concentration supérieure à 10^{-1} , car les IDR pures peuvent être irritantes (30). Ensuite une injection en intradermique de 0,02 ml à 0,05 ml du produit dilué est réalisée entraînant la formation d'une papule de 5 mm environ (31).

Selon les recommandations de l'European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) la lecture de cette papule se fait à 20mn et le test est considéré comme positif s'il y a une augmentation du diamètre > 50% de la papule initiale ou une augmentation > 3mm de la papule initiale (Figure 7) (27,31). En cas de réaction retardée les IDR devront être relues à 24H, 48H et J7 (28), car elles peuvent se positiver jusqu'à 7 jours après l'injection (4,32,33). La réalisation des tests cutanés y compris des IDR peut être différente selon les recommandations locales. (31)



Figure 7. IDR négatives (CHU de Lille)

4. Le test de provocation

Le test de provocation ne se réalise qu'en cas de négativité des tests cutanés précédemment cités. Il s'agit du gold standard pour le diagnostic d'hypersensibilité car il possède la meilleure sensibilité (34). Cela consiste à réexposer le patient à la molécule suspectée dans un cadre hospitalier avec une surveillance médicale et paramédicale.

Le protocole de provocation dépend :

- Du type de réaction : HSI ou HSR et de sa gravité
- De la molécule
- Âge du patient : pédiatrie ou médecine adulte
- Du pays et des recommandations

De ce fait, au sein d'une même classe médicamenteuse, les recommandations peuvent varier au niveau national et continental. Par exemple concernant les pénicillines, les recommandations peuvent différer entre cet article national Allemand (35) et l'EAACI donc au niveau européen (36).

De manière plus générale, le test de provocation peut donc être réalisé selon plusieurs modalités. Selon Barbaud *et al.*, chez l'adulte et chez l'enfant le test de provocation dépend de l'intensité du risque à le réaliser, ce risque est déterminé par la sévérité et de la chronologie de la réaction initiale (21,33) (Figure 8).

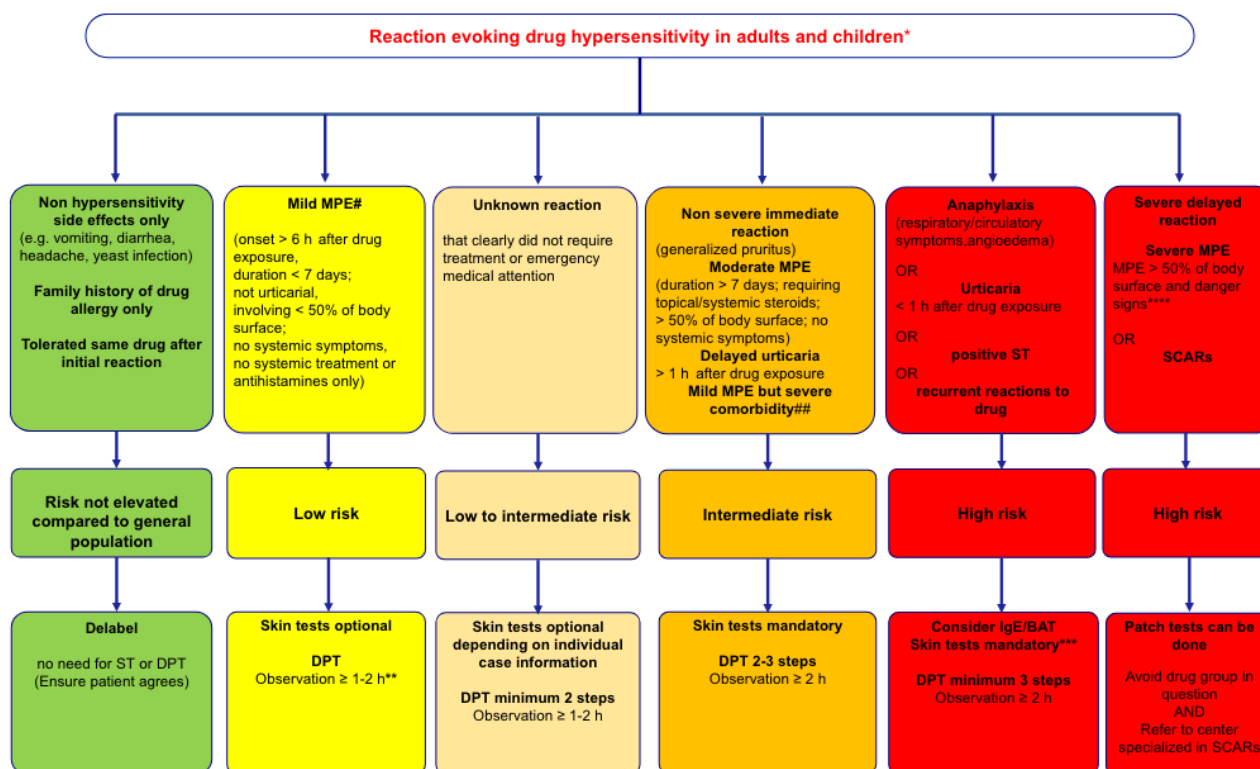


Figure 8. Arbre décisionnel pour la réalisation du test de provocation, selon Barbaud *et al.*, 2024. (21)

5. Particularités pour les héparines

Dans le cas des héparines, dès lors qu'un anticoagulant de cette classe est suspecté il faudra réaliser des tests cutanés selon la « batterie héparine » pour (4) :

- La molécule suspectée
- Les héparines non fractionnées (HNF) : héparine sodique et héparine calcique
- Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) : principalement énoxaparine et tinzaparine
- Le danaparoïde sodique, le fondaparinux.

La concentration pour les IDR dans le cadre des héparines sera de 10^{-1} maximum car en concentration pure il y a un risque d'irritation. (27)

Comme pour toutes molécules suspectées d'hypersensibilité médicamenteuse, il faudra réaliser des tests cutanés, puis un test de provocation qui sera effectué en voie sous cutanée.

La différence pour les héparines est que dans le cas où les tests seraient positifs pour l'ensemble de la « batterie héparine », nous pouvons évoquer un test de provocation intra veineux d'HNF dans le cadre d'une alternative thérapeutique. (37)

E. Les anticoagulants

Les anticoagulants sont séparés en plusieurs grands groupes (Tableau 5) :

- Les héparines regroupant : HNF, HBPM, les héparines de synthèse et les penta saccharides synthétiques.
- Les antivitamines K (AVK)
- Les anticoagulants oraux directs (AOD)

L'ensemble de ces grands groupes ont un mécanisme d'action bien distinct. (Figure 9)

Tableau 5. Caractéristiques des différents anticoagulants. (37)

	Héparines				AVK	AOD
	HNF	HBPM	Héparines de synthèse	Pentasaccharide synthétique		
DCI	Héparine sodique Héparine calcique	Énoxaparine Tinzaparine Dalteparine	Danaparoïde sodique	Fondaparinux	Fluindione Acénocoumarol Warfarine	Rivaroxaban Apixaban Dabigatran
Poids	3 à 30 kDa	2 à 9 kDa		1,728 kDa		
Action	Anti IIa Anti Xa	Anti Xa > Anti IIa	Xa et IIa	Xa	Anti vitamine K, qui bloque donc facteur II, VII, IX, X , protéine C et S	Anti-facteur IIa et Xa
Indications	Préventif et curatif MTEV	Préventif et curatif MTEV	Préventif et curatif MTEV	Préventif et curatif MTEV	Valve cardiaque FA MTEV	FA Valve cardiaque MTEV
Précautions	Surveillance biologique par TCA ou activité anti Xa.	Élimination rénale	Longue demi-vie		INR	Fonction rénale
Demi-vie	1H30	8h à 24h	25h	17h- 21h	8h à 45h	8h à 15h
Anti dote	Sulfate de protamine				Vitamine K PPSB	Idarucizumab pour dabigatran

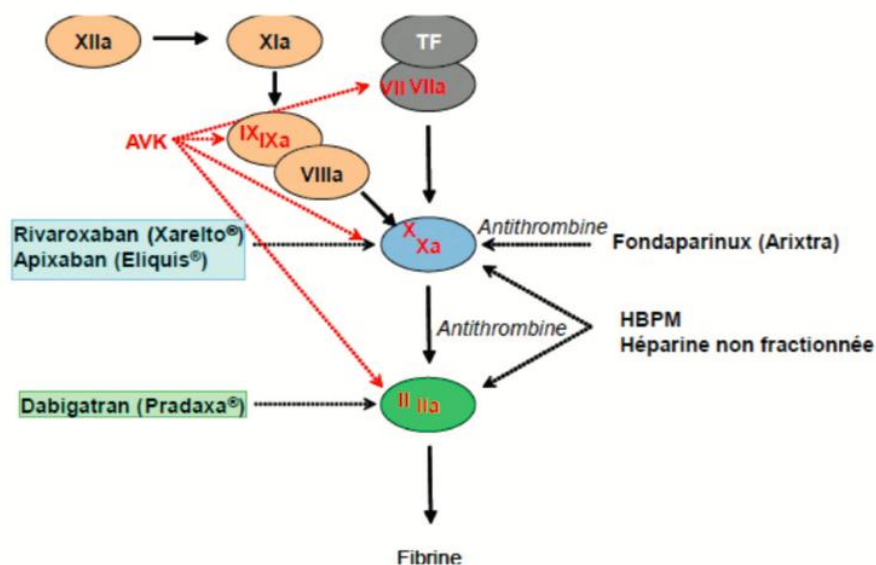


Figure 9. Mécanisme d'action des différents anticoagulants (38)

1. Les héparines

a) Mécanisme d'action

L'ensemble des héparines agissent en potentialisant l'antithrombine, qui joue un rôle clef dans la chaîne d'anticoagulation puisqu'elle a un rôle d'inhibiteur dans la formation des sérines protéases de la coagulation ; principalement le facteur IIa (thrombine), mais aussi les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa. Cette inhibition bloque ainsi la transformation du fibrinogène en fibrine. (Figure 10)

Les HNF, sont des polysaccharides qui ont un poids moléculaire entre 3 et 30 kDa, ils vont avoir une action inhibitrice des facteurs IIa et Xa de la coagulation. Leur action potentialisant de l'antithrombine, qui agit sur le facteur IIa, se fait via une séquence pentasaccharidique spécifique, qui est contenue dans 30% des héparines. Cependant seules les chaînes contenant plus de 15 à 18 saccharides peuvent présenter cette séquence pentasaccharidique spécifique. (39,40)

Les HBPM sont des mélanges hétérogènes d'oligosaccharides qui sont issues de la dépolymérisation des HNF. C'est la méthode de clivage (physique ou chimique) permettant la dépolymérisation qui explique les caractéristiques différentes de chaque HBPM (39), ils ont donc un poids moléculaire plus faible entre 2 et 9 kDa. Leur action a lieu majoritairement en se fixant sur l'antithrombine puis sur le facteur Xa plutôt que sur le IIa. Cela s'explique par leur taille, ils sont souvent trop courts pour avoir la séquence penta-saccharidique spécifique qui va permettre à l'antithrombine d'agir sur la thrombine. Cependant ils peuvent aussi avoir une action en libérant l'inhibiteur de la voie tissulaire (TFPI). (39)

Le fondaparinux est un pentasaccharide synthétique de très faible poids moléculaire de 1,728 kDa (41). Sa séquence penta-saccharidique est semblable à celle du site de liaison avec l'antithrombine des HNF mais diffère sur le plan moléculaire, son action a donc lieu uniquement sur le facteur Xa.

Le danaparoïde sodique, est un produit synthétique formé à partir de la muqueuse intestinale porcine étant un mélange de sulfate d'héparane, de sulfate de dermatane et de sulfate de chondroïtine. Il a une action principalement sur le facteur Xa, et plus faiblement sur le facteur IIa ainsi que sur la fonction plaquettaire. (41,42)

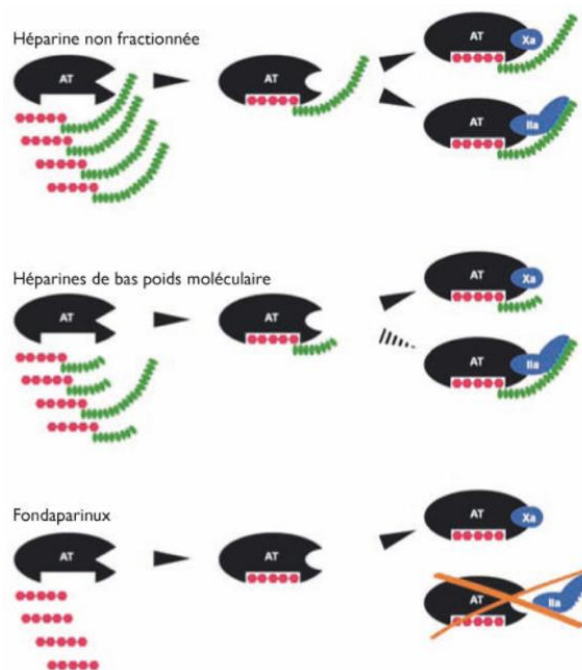


Figure 10. Mécanisme d'action des héparines (43)

b) Manifestations cliniques allergiques

Chez 7,5% des patients nous pouvons retrouver des réactions cutanées d'HSR, en général de type eczématiforme 7 à 10 jours après le 1er contact (Figure 11), excepté dans les cas où les patientes ont déjà été exposées à la molécule précédemment : ce délai peut alors être raccourci (42,44,45). Certains cas de DRESS, de NET ou de PEAG ont été rapportés (30). Par ailleurs, nous pouvons aussi retrouver des réactions d'HSI qui sont peu fréquentes (il n'existe pas de chiffres précis dans la littérature) car seuls quelques cas ont été décrits (46) y compris des chocs anaphylactiques (42).

Différents facteurs de risques d'hypersensibilité ont été retrouvés au fil du temps tels que le sexe féminin, la grossesse, l'exposition prolongée ou répétée aux héparines, l'indice de masse corporelle (IMC) élevé (30,42,45,47,48).

En cas de manifestation d'hypersensibilité retardée, il faut tout d'abord exclure le diagnostic de thrombopénie induite par les héparines (TIH). Par la suite les recommandations sur les alternatives thérapeutiques dépendent du statut du patient : femme enceinte, fonction rénale, urgence du traitement et la possibilité de réaliser les tests allergologiques. (Figure 12) (44).

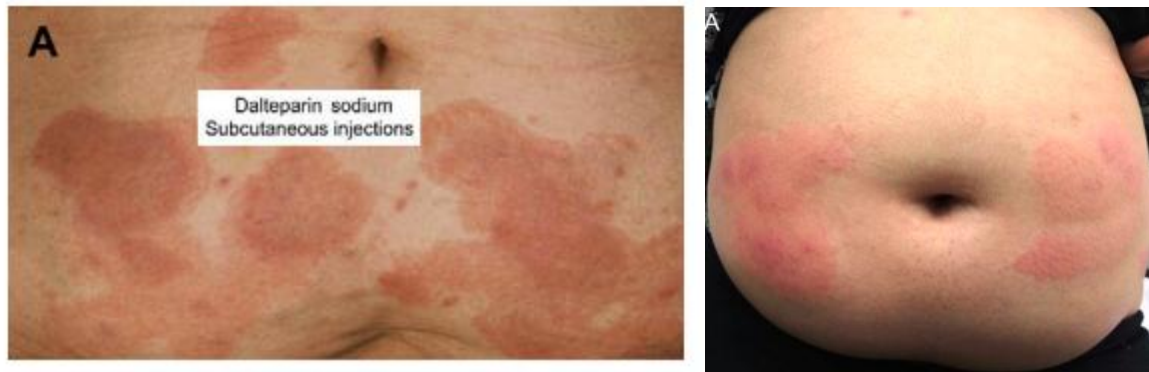


Figure 11. Lésions eczématiforme après injection de dalteparine (49) et d'énoxaparine (50)

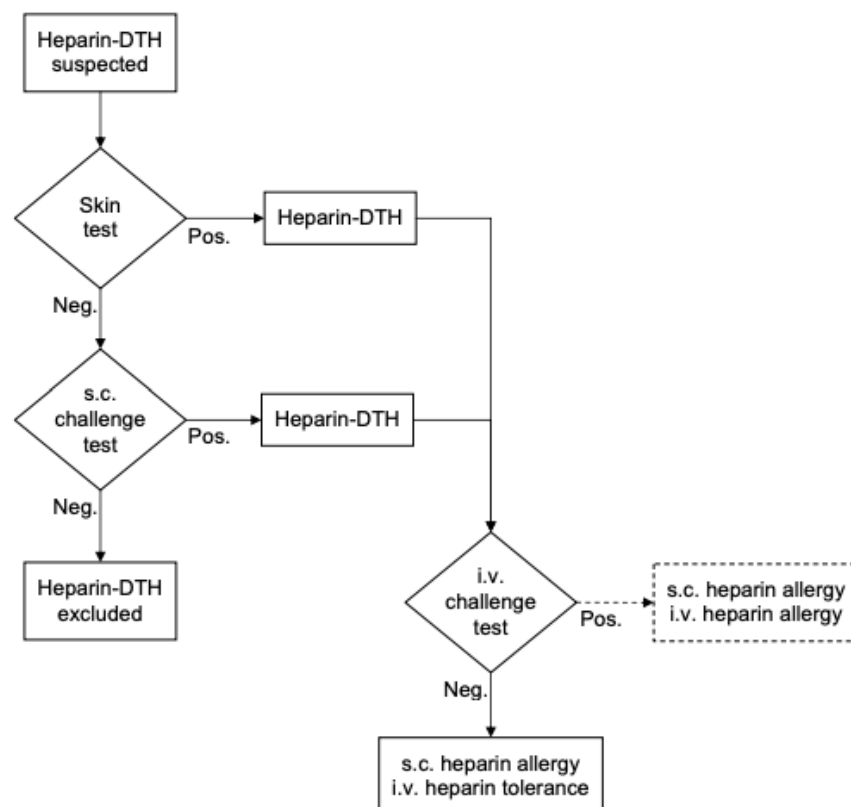


Figure 12. Prise en charge en cas d'HSR aux héparines selon Trautmann et al.

2. Les antivitamines K (AVK)

Les AVK sont des anticoagulants oraux considérés comme indirects, puisqu'ils inhibent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : c'est-à-dire les facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S (Figure 13)

Bien qu'il y existe moins d'études à leur sujet sur le plan allergologique, 36 cas potentiels de DRESS à la fluindione ont été recensés entre 2000 et 2008 (51). En moyenne, les manifestations cliniques apparaissaient 28,4 jours après le début de la prescription de fluindione (52). A noter que des cas de PEAG ont aussi été décrits (53). Les risques immunoallergiques concernant la fluindione sont principalement durant les six premiers mois de traitement.

Le test cutané le plus intéressant à réaliser est le patch-test. (54). En cas de nécessité d'une alternative thérapeutique par voie orale mais avec une contre-indication aux AOD, les dérivés coumariniques sont les premiers médicaments à devoir être instaurés car ils ne présentent pas la même structure chimique. (53)

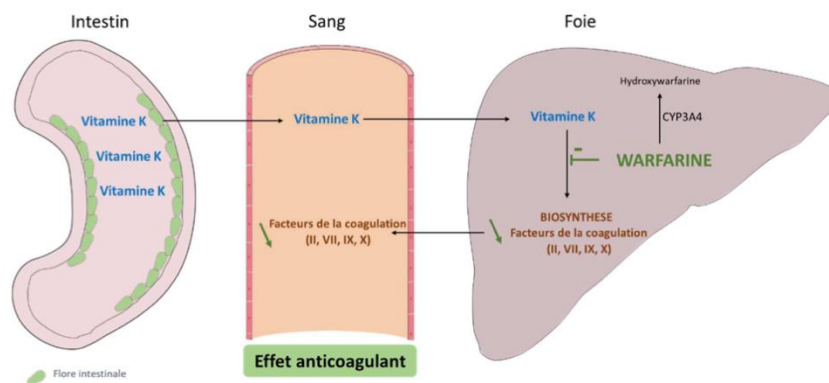


Figure 13. Mécanisme d'action des AVK (55)

3. Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Les AOD sont des anticoagulants oraux avec une action dite directe. Ils vont inhiber sans intermédiaire les facteurs de la coagulation activés, soit ; la thrombine donc le facteur

Ila (il s'agira alors du dabigatran) soit le facteur appelé Xa facteur Stuart actif (dans ce cas il s'agira des médicaments finissant par -XABANS).

Plusieurs cas d'HSR ou HSR ont été décrits avec différents AOD (56), nous pouvons y retrouver l'EMP, l'urticaire, l'eczéma ou uniquement un prurit, qui peut atteindre 2% des patients sous rivaroxaban (57,58). Cependant ces manifestations restent rares en comparaison du nombre de prescription. Une revue de littérature réalisée en 2018, retrouvait seulement 29 cas d'hypersensibilité médicamenteuse potentielle aux AOD référencé entre 2008 (date de commercialisation des premiers AOD) et 2018 (56). Le AOD étant le plus souvent responsable de réaction d'HSI ou HSR est le rivaroxaban (56,57).

Le test cutané le plus important est le patch-test, il serait nécessaire de le réaliser uniquement en cas d'une réaction peu grave, suivi d'un test de provocation à posologie croissante. En cas de toxidermie grave il serait plus intéressant de réaliser des tests in vitro comme le test de transformation des lymphocytes selon Carli *et al.*, (56). Cependant, la plupart du temps les tests cutanés sont négatifs et seul un changement de thérapeutique permet une amélioration des symptômes (57). (Figure 14)

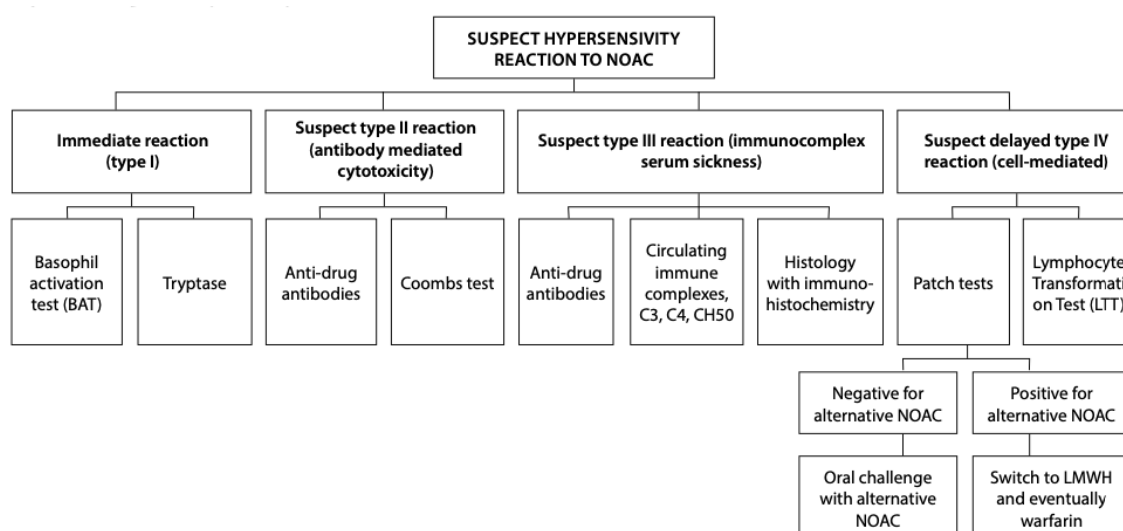


Figure 14. Prise en charge en cas d'hypersensibilité aux AOD selon Carli *et al.* (56)

F. La grossesse

1. Épidémiologie des maladies thrombo-embolique veineuse (MTEV)

Le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) chez la femme enceinte est 5 à 10 fois plus élevé que chez une femme du même âge non enceinte, dans 2/3 des cas la TVP se présente durant la grossesse. De ce fait dans 1,2 accouchement sur 1 000, la femme présentera une thrombose veineuse (59).

En 2010, l'embolie pulmonaire (EP) représentait 20% des décès durant la grossesse et était la 1^{ère} cause de décès de la femme enceinte dans les pays développés (60). Cependant l'EP aurait une apparition plus tardive, principalement en post-partum (maximum 6 semaines après l'accouchement), ce risque de MTEV est 20 fois plus fréquent si l'accouchement s'est fait par césarienne que par voie basse. (61)

Pendant la grossesse une complication thrombo-embolique peut entraîner un arrêt de la grossesse, un trouble de la croissance du fœtus, une prééclampsie ou encore une rupture du placenta. La grossesse étant une situation avec davantage de risque de thrombose, ce risque est d'autant plus augmenté si la femme présente une thrombophilie acquise ou héréditaire.

2. Modifications physiologiques durant la grossesse et le post partum

Premièrement, durant la grossesse, le système de coagulation de la femme connaît de multiples changements.

D'une part, l'augmentation des facteurs pro-coagulants (fibrinogène, facteur VII, VIII, IX, X, XII, D-dimères) et d'autres part la diminution des facteurs anticoagulants (facteur S) et une diminution de l'activité fibrinolytique ce qui aboutit à un état d'hyper coagulabilité (Figure 15) (61–63). Cette augmentation de la coagulation est maximale au moment de

l'accouchement et de l'expulsion du placenta. Cela reviendra à la normale à 3-4 semaines post-partum. De plus, l'augmentation de la progestérone induit une vasodilatation qui entraîne une stase veineuse. Par ailleurs, sur le plan physique, l'augmentation du volume de l'utérus entraîne une compression des veines abdominales et enfin la veine iliaque gauche se retrouve comprimée par l'artère iliaque droite. Cette situation d'hyper coagulation et de stase veineuse entraîne une augmentation du risque de thrombose durant la grossesse ou en post partum (62). Durant la période post partum, il faut rajouter à cela les dommages sur les vaisseaux dus à l'accouchement et le fait que la mère est parfois immobilisée. (64)

L'augmentation du risque thrombo-embolique chez la femme enceinte explique le fait que ce soit une période de la vie où les anticoagulants sont davantage prescrits.

Haemostatic parameter	Change at term pregnancy (% change)
Factors II and V	No change
Fibrinogen	Increases more than 100%
Factor VII	Up to 1000% increase
Factors VIII, IX, X, XII and VWF	Increase more than 100%
Factor XI	Variable
Factor XIII	Up to 50% decrease
Protein C	No change
Protein S	Up to 50% decrease
D-dimer	Up to 400% increase
Platelet count	Up to 20% decrease

Figure 15. Modifications des facteurs de coagulation durant la grossesse (63)

3. Thrombophilie

La thrombophilie est un trouble du mécanisme de coagulation qui entraîne une augmentation du risque de thrombose. Certaines situations cliniques entraînent une thrombophilie acquise de manière permanente tel que : le syndrome anti-phospholipides (SAPL), lupus, la maladie de Behçet, néoplasie. Mais certaines situations cliniques peuvent entraîner une thrombophilie acquise temporaire comme une immobilisation, un traumatisme, post opératoire, prise d'une contraception oestroprogestative, la grossesse, l'obésité... Il peut aussi s'agir d'une

thrombophilie héréditaire avec une atteinte des facteurs de coagulation comme un déficit de l'antithrombine, de la protéine C, ou S, une atteinte du facteur V de Leiden et bien d'autres encore (65).

4. Prescription des anticoagulants durant la grossesse

a) Indications des anti coagulants

Dans un second temps, en dehors de ces modifications physiologiques pouvant survenir durant la grossesse, certaines situations médicales induisant une thrombophilie nécessitent toujours une anticoagulation préventive :

- Durant la grossesse : notion d'une thrombophilie acquise ou héréditaire, des antécédents d'avortement spontané à répétition avec SAPL, antécédents de thrombose veineuse profonde ou de prééclampsie, RCIU sur la grossesse en cours, prothèse valvulaire ou fibrillation atriale...
- En post partum : thrombophilie acquise ou héréditaire, antécédents de MTEV, anticoagulation au long cours due à une thrombophilie, césarienne avec ou sans chirurgie pelvienne associée...

Mais il faut aussi prendre en compte les indications curatives :

- Durant la grossesse : thrombose veineuse ou artérielle
- En post partum : le plus souvent thrombose profonde ou pelvienne

b) Recommandations de prescription des anti coagulants

Durant la grossesse, il est conseillé de commencer le traitement anti coagulant par les héparines qui ne passent pas le placenta, et plus spécialement les HBPM qui sont moins souvent responsables de TIH et d'ostéoporose (59). Le risque de complications hémorragiques est de 2% (65). De plus les HBPM se caractérisent par une courte demi-vie, ce qui autorise la réalisation d'une péridurale 12 heures après l'administration d'une dose préventive (4 000 à 5 000 UI/24h), et dans un délai maximal de 24 heures en cas de dose

curative. Cependant toutes les héparines n'ont pas cet avantage puisque le fondaparinux a une demi-vie de 17h et le danaparoïde sodique une demi-vie de 25h ce qui entraîne une augmentation des délais en cas de besoin de péridurale ou de geste chirurgical en urgence. En cas de péridurale faite trop rapidement après l'injection d'anticoagulant il y a un risque d'apparition d'un hématome péridural et un risque d'atteinte neurologique sévère avec séquelle pour la mère (60). Les héparines sont aussi autorisées durant l'allaitement.

En outre, les AVK sont contre-indiqués durant la grossesse en raison de leur passage placentaire, de l'augmentation du risque de perte fœtale, et de leur risque tératogène durant l'embryogénèse principalement entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée avec 4 à 7% de risque de syndrome malformatif, mais aussi des atteintes cérébrales après 9 semaines d'aménorrhée. Quelques exceptions sont faites pour les femmes ayant une valve cardiaque par exemple (66). Cependant, ils sont autorisés durant l'allaitement, car l'acénocouramol et la warfarine n'ont pas de passage dans le lait maternel, contrairement au fluindione qui lui, reste contre-indiqué (59).

Concernant les AOD ils ne sont pas prescrits chez la femme enceinte, en raison de leur faible taille moléculaire qui pourrait traverser le placenta (59). Mais aussi car il n'y a pas suffisamment d'études pour valider son utilisation, cela est principalement dû au fait que les femmes enceintes étaient exclues de la plupart des études sur les AOD (64). Ils ne sont également pas prescrits pendant l'allaitement en raison du manque de données scientifiques, et les études les plus récentes ont montré un passage dans le lait maternel. (67)

5. Fréquence des réactions d'hypersensibilité aux anticoagulants

La grossesse est un facteur de risque d'hypersensibilité aux anticoagulants. Alors que le risque d'éruption cutanée est de 7,5% dans la population générale (4,1% pour les hommes et 10,3% chez les femmes non enceintes), il augmente à 19,8% chez une femme enceinte

(45). En dehors des modifications dans la chaîne de coagulation qui entraîne une augmentation du risque de thrombose, l'œstrogène aurait un rôle sur la modification du profil des cytokines Th1/Th2, sur la maturation et la différenciation des CPA, mais pourrait aussi inhiber les lymphocytes T régulateurs suppressifs, tout cela modifiant donc le risque de réactions d'hypersensibilité retardée (45).

En ce qui concerne les manifestations cliniques d'hypersensibilité, cela se manifeste le plus fréquemment par des réactions d'HSR, par érythème prurigineux au point d'injection (50) mais dans 0,3 à 0,6% de cas les femmes enceintes présentent des réactions cutanées généralisées (68). Cependant, des cas d'HSI tel que le choc anaphylactique ont déjà été décrits aux héparines chez la femme enceinte (69). Par ailleurs, nous retrouvons dans l'histoire un biais sur l'estimation des cas d'hypersensibilité au Japon. Effectivement durant l'année 2008, de nombreux cas de choc anaphylactique aux HBPM ont été décrits, cependant il s'agissait d'une contamination par la sulfate de chondroïtine sursulfaté (70).

6. Principaux anticoagulants responsables d'hypersensibilité chez la femme enceinte.

Par ailleurs, chez les femmes enceintes ou en situation de postpartum, les anticoagulants les plus souvent responsables d'hypersensibilité sont les HBPM, et plus précisément la nadroparine (45,48). Un taux de réactivité croisée important est retrouvé entre les HNF et HBPM (47,50) et jusqu'à 33% à 73% de réactivité croisée entre les HBPM (48). La fréquence de la responsabilité des HBPM dans les réactions d'hypersensibilité s'explique par les règles de prescription.

7. Recommandations de prescription en cas d'hypersensibilité aux anticoagulants

Les alternatives en cas d'hypersensibilité aux héparines se concentrent en première intention sur le fondaparinux (47,51,71) ou le danaparoïde sodique (69,71), car ces deux anti coagulants sont sans risque durant la grossesse. En outre les hirudines sont cités dans plusieurs études comme potentielle alternative thérapeutique (47,50,69,71), cependant plusieurs médicaments de cette classe ne sont plus commercialisés en France tel que le lepirudine. Au CHU de Lille, la prise en charge d'une patiente en contexte de grossesse avec des manifestations cliniques compatibles avec une hypersensibilité aux héparines est décrite dans la Figure 16.

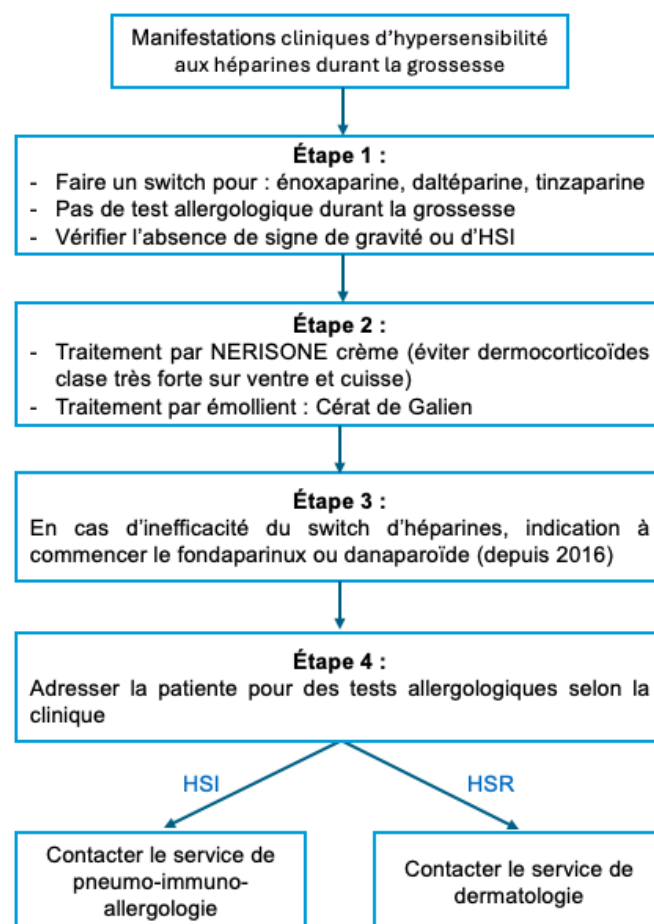


Figure 16. Algorithme de prise en charge en cas d'hypersensibilité aux héparines au CHU de Lille.

8. Réalisation des tests allergologiques

Il est recommandé de ne pas réaliser des tests allergologiques durant la grossesse. Cela s'explique par les notions d'éthique de « bienfaisance » et de « non-malfaisance » durant la grossesse.

En effet, si les prick tests sont jugés réalisables, ils sont toutefois le plus souvent remplacés par un dosage biologique d'IgE spécifiques, notamment dans les cas d'allergies alimentaires ou respiratoires. Les patch tests, quant à eux, ne sont pas recommandés pendant la grossesse, surtout pour les allergies de contact. Cependant, dans le cas d'une HSR d'origine médicamenteuse, avec un bénéfice attendu pour la mère, ils peuvent être envisagés, par exemple pour l'administration d'héparines en cas d'embolie pulmonaire. Les IDR sont contre-indiquées en raison d'un risque d'anaphylaxie, dont l'incidence est estimée entre 0,12 % et 11 % dans la population générale. Les tests de provocations sont interdits en raison des risques de réaction systémique et hypoxémiant en cas de réaction sévère, mettant en danger la mère ainsi que pour l'enfant à venir (72,73). Les seuls tests assurément sans risques pour la femme enceinte et l'enfant sont donc les dosages biologiques d'IgE spécifiques.

G. Objectifs

En raison de la rareté des cas où des femmes enceintes ou en période postpartum présentent des symptômes cliniques évocateurs d'une hypersensibilité aux anticoagulants, les recherches sur ce sujet spécifique sont insuffisantes. Néanmoins, compte tenu de l'importance cruciale d'un suivi adéquat du traitement anticoagulant et de son impact potentiel sur la qualité de vie de ces femmes ainsi que sur le bon déroulement de leur grossesse et du post-partum, nous avons entrepris de mener une étude descriptive exhaustive d'évaluation des pratiques du centre.

Ainsi, notre objectif est de réaliser une analyse descriptive rétrospective au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, évaluant notre algorithme de prise en charge des femmes enceintes ou en post-partum présentant une suspicion d'hypersensibilité aux anticoagulants.

Les objectifs secondaires de cette étude incluent l'analyse des caractéristiques des patientes incluses, le type de réaction clinique observée, les différents anticoagulants impliqués, ainsi que les éventuelles réactions croisées.

V. MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive monocentrique avec un recueil rétrospectif entre le 1^{er} janvier 2012 et 1^{er} mai 2024 dans le service de pneumo-immuno-allergologie (PIA) et le service de dermatologie du CHU de Lille. Nous avons recueilli les patientes dans un contexte de grossesse ou de post partum immédiat présentant une suspicion d'hypersensibilité aux anticoagulants.

B. Population de l'étude

Nous avons inclus les patientes enceintes ou en post partum ayant présenté des manifestations compatibles avec une allergie aux anticoagulants et ayant bénéficié d'une exploration allergologique au sein de l'un des services de l'étude.

L'effectif présenté dans cette étude, provient des patientes venues en hôpital de jour (HDJ) de dermatologie ou de PIA au CHU de Lille entre janvier 2012 et mai 2024 afin de réaliser des tests allergologiques pour les anticoagulants. Afin de recueillir ces informations, nous avons consulté les registres des patients des deux services sur la période mentionnée précédemment et analysé ces données pour identifier toutes les femmes adressées pour des tests allergologiques aux anticoagulants.

1. Critères d'inclusion

- Femme majeure
- Avoir une suspicion d'hypersensibilité aux anticoagulants dans un contexte de grossesse ou post partum (maximum 6 semaines après l'accouchement)

- Être adressé pour réaliser des tests allergologiques dans le service de dermatologie ou de PIA du CHU de Lille

2. Critères d'exclusion

- Avoir une réaction clinique aux anticoagulants en dehors d'un contexte de grossesse ou post partum.

C. Méthode du recueil de données.

1. Support des données.

Dans le service de dermatologie, un fichier partagé pharmaco-clinique consigne l'ensemble des patients pour lesquels une préparation pharmaceutique de tests allergologique a été réalisée. Chaque fichier annuel répertorie des informations détaillées telles que le nom, la date de naissance, la date de l'hospitalisation de jour, le type de réaction observée, les tests effectués et leurs résultats. Dans le service de PIA, il s'agit d'un registre manuscrit, également annuel, collectant le même type d'informations. Grâce à ces deux supports nous avons pu recueillir l'ensemble des femmes ayant été adressées pour des tests allergologiques aux anticoagulants au CHU de Lille.

2. Période de l'étude.

Ce recueil a été réalisé de manière rétrospective en mai 2024 sur la période du 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} mai 2024.

3. Caractéristiques recueillies

Pour chaque femme incluse dans notre étude, nous avons collecté les données suivantes :

- L'année de la réalisation des tests allergologiques.

- Le service du CHU ayant réalisé les tests allergologiques.
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux.
- Le ou les anticoagulants en cause dans la réaction initiale.
- Les signes cliniques suspects d'hypersensibilité.
- L'ensemble des tests allergologiques réalisés.
- Les résultats des tests allergologiques.
- Les alternatives thérapeutiques proposées avant et après la réalisation des tests allergologiques.

4. Les tests réalisés.

Conformément aux recommandations (72,73), visant à éviter les tests allergologiques chez les femmes enceintes, tous les tests ont été effectués après la grossesse.

Si la patiente était suspectée de présenter une HSI, le protocole comprenait la réalisation de prick-tests, d'IDR et d'un test de provocation si possible. En revanche, si la patiente était suspectée de présenter une HSR, le protocole incluait des patch-tests en plus des prick-tests, des IDR et un test de provocation si possible.

Selon les recommandations, lorsque la molécule suspectée fait partie de la famille des héparines, une « batterie héparine » doit être réalisée (4). Cette batterie contient : la molécule suspectée, HNF calcique, HNF sodique, des HBPM, fondaparinux, danaparoïde et hirudine comme expliqué dans la partie IV. D) 5. Cependant dans notre étude les hirudines n'ont jamais été testées. De plus l'ensemble des patientes n'a pas effectué les tests cutanés pour l'ensemble de cette batterie (Tableau 8).

Le test de provocation consiste normalement à la réintroduction de la molécule suspectée si les tests cutanés sont revenus négatifs pour cette molécule ou l'introduction d'une alternative thérapeutique afin de vérifier la tolérance à cette molécule en vue d'une utilisation future.

D. Statistiques

Dans le cadre de cette étude descriptive, les données quantitatives ont été exprimées sous forme de fréquences, de pourcentage. La médiane est utilisée dès lors que le test de normalité de Shapiro Wilk est significatif ($p < 0,05$). Une vérification graphique de la normalité est réalisée en parallèle.

E. Éthique

Notre étude s'appuie sur une collecte de données rétrospective provenant d'une base de données non anonymisées. Cette étude correspond donc aux critères MR-004 définis par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Une lettre de non-opposition a été envoyée à l'ensemble des patientes incluses.

La référence CNIL de la base de données est : CNIL DEC21-175.

VI. RESULTATS

A. Description de la population

Nous avons inclus 51 femmes ayant présenté des manifestations cliniques aux anticoagulants. Par ailleurs, 29 femmes ont été exclues car leur historique clinique en lien avec les anticoagulants n'était pas associé à une grossesse ou à une période post-partum. De plus, 6 patientes supplémentaires ont été exclues car elles n'avaient pas réalisé les tests allergologiques nécessaires. L'effectif total des patientes incluses dans notre étude, après application des critères d'inclusions et d'exclusions définis, s'est finalement établi à 16 patientes. Sur les 51 femmes ayant une histoire aux anticoagulants, 22 (soit 43,14%) étaient donc des femmes dans un contexte de grossesse ou de post partum (Figure 17).

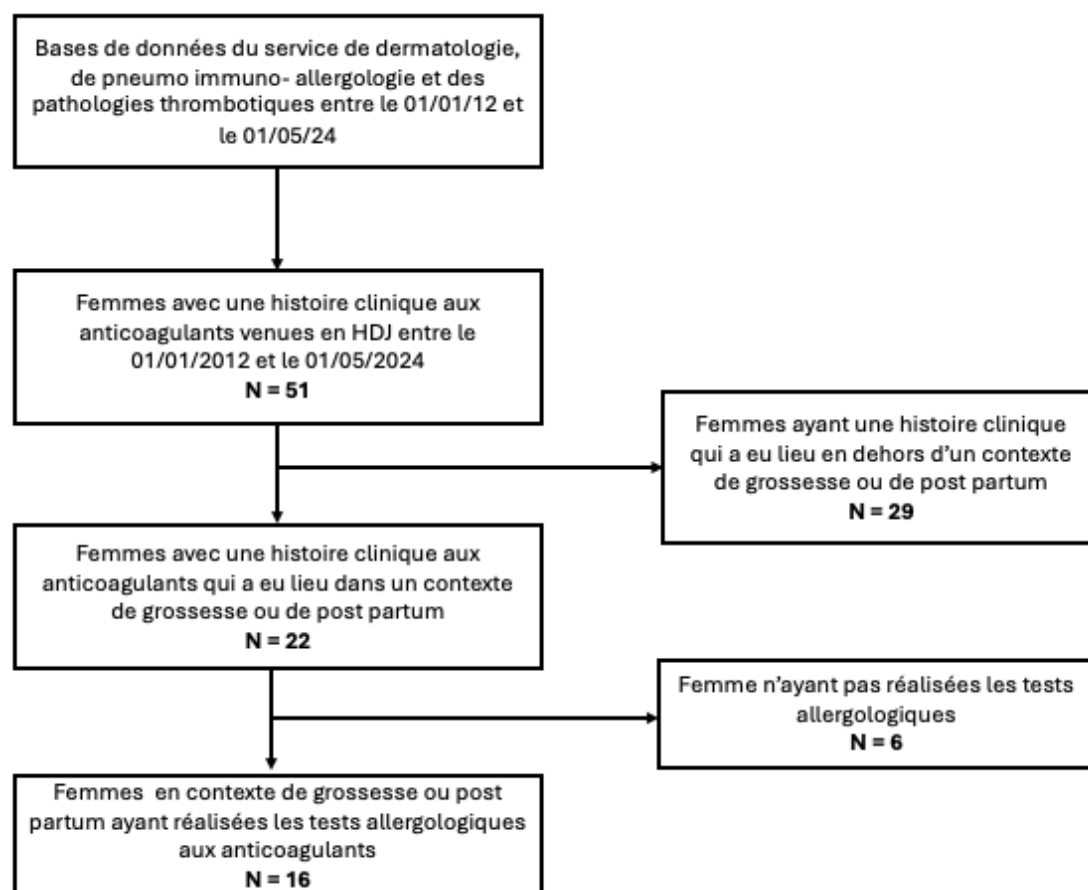


Figure 17. Diagramme de flux de la population étudiée

1. Délai avant réalisation des tests allergologiques

Les tests allergologiques, ne pouvant pas être réalisés durant la grossesse ou un contexte d'allaitement, ont été réalisés à distance avec une médiane de 2,5 [1-9] ans après les premières manifestations allergologiques.

2. Caractéristiques des patientes

Parmi les 16 patientes ayant développé des symptômes d'hypersensibilité aux anticoagulants pendant une grossesse ou dans la période post-partum, l'âge moyen de la première apparition clinique de ces symptômes était de $30,5 \pm 5,92$ ans

Dans 11/16 cas (68,75%) les manifestations allergologiques étaient apparues dans un contexte de première grossesse, tandis que dans 2/16 des cas il s'agissait d'une deuxième grossesse (Tableau 7). Chez 3 patientes nous ne savions pas de quelle grossesse il s'agissait exactement.

Sur notre échantillon, seules 5 d'entre elles présentaient un terrain atopique (31,25%). Cette caractéristique se manifeste le plus fréquemment par de l'eczéma chez 4/16 patientes et de l'urticaire chez 3 patientes. L'asthme allergique et la rhinite allergique n'étaient que très peu représentés (Figure 18) (Tableau 7).

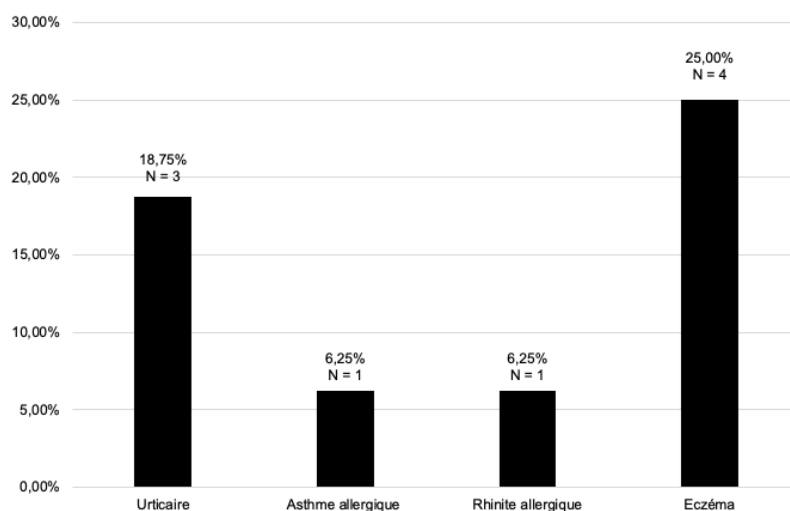


Figure 18. Répartition des terrains atopiques chez 5 patientes.

3. Motif de l'anticoagulation

En ce qui concerne les indications de l'anticoagulation, il a été observé qu'elle était administrée dans 5/16 cas (31,25%) après une césarienne, dans 5/16 cas en raison d'un trouble de la coagulation préexistant à la grossesse, dans 3/16 cas en raison d'un antécédent de MTEV avant la grossesse, et dans 3/16 cas en raison d'une anticoagulation thérapeutique à la suite de l'apparition d'une MTEV pendant la grossesse. En outre, en ce qui concerne le type d'anticoagulation il s'agissait donc dans 13/16 cas (81,25%) d'une anticoagulation préventive et non curative (Tableau 7).

4. Contexte clinique

Les premières manifestations d'hypersensibilité ont été observées dans la majorité des cas pendant la grossesse, représentant 9 patientes sur 16 (56,25%) des situations étudiées, tandis que dans 6/16 des cas se sont produites en période de post-partum. Dans un seul cas il s'agissait d'un contexte d'assistance médicale à la procréation (AMP). (Figure 19)

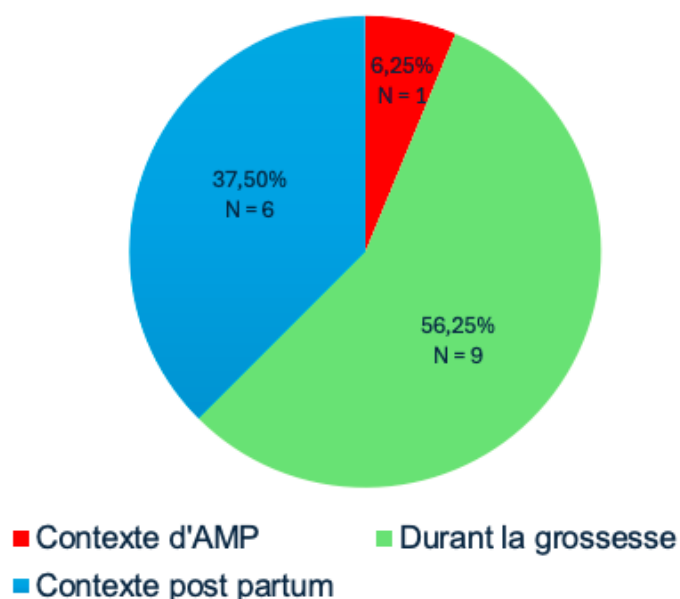


Figure 19. Contexte clinique lors des premiers signes d'hypersensibilité

B. Descriptions des réactions cliniques.

1. Nombre de réactions

Seules 5 patientes n'ont réagi qu'à un seul anticoagulant, donc 11 patientes ont présenté plusieurs réactions cutanées avec différents traitements anticoagulants. Il est établi que la médiane du nombre d'anticoagulants à l'origine d'une hypersensibilité chez les patientes s'élève donc à 2 [1 - 2,5], jusqu'à 4 anticoagulants dans certains cas.

2. Type de réactions

Les manifestations de type HSR concernaient 14 /16 patientes (87,50%). Ces réactions retardées étaient au nombre de 32 car la plupart des patientes ont réagi à plusieurs anticoagulants. Chez 7 patientes sur 14, nous retrouvons uniquement un prurit et une éruption érythémateuse locale. D'autre part, dans 9/14 cas nous pouvions retrouver des réactions cutanées d'aspect eczématiforme, ce qui indique donc que certaines patientes présentaient les deux types de manifestations. Sur ces 14 patientes, 10/14 (71,43%) ont présenté une réaction cutanée (prurit, érythème, eczéma) uniquement localisée, seules 4/14 patientes ont présenté des réactions généralisées lorsqu'il s'agissait d'HSR.

Les manifestations de type HSI, concernaient 2/16 (12,5%) patientes, elles étaient toutes de grade I selon Ring et Messmer (Tableau 2) et se manifestaient par de l'urticaire localisée.

C. Anticoagulants en cause

En examinant les données des 16 patientes incluses dans notre étude, nous observons que 11/16 (68,75%), ont présenté une réaction à l'énoxaparine. La tinzaparine a provoqué une réaction chez 7/16 patientes (43,75% de l'effectif total). Par ailleurs, la daltéparine a été

impliquée dans des réactions chez 4/16 patientes, tandis que l'héparine calcique a été responsable de réactions chez 3/16 patientes. En ce qui concerne le danaparoïde sodique, la fraxiparine (nadroparine calcique), le fondaparinux, le rivaroxaban et la fluindione, chacun de ces anticoagulants a été associé à des réactions chez une seule patiente respectivement. Il est également notable que la patiente n°5 (Tableau 8) a présenté sa réaction initiale à un HBPM puis une seconde réaction à un autre HBPM dont les noms n'ont pu être identifiés. Il y a donc une grande majorité d'héparines, pour seulement un AOD et un AVK. (Figure 20)

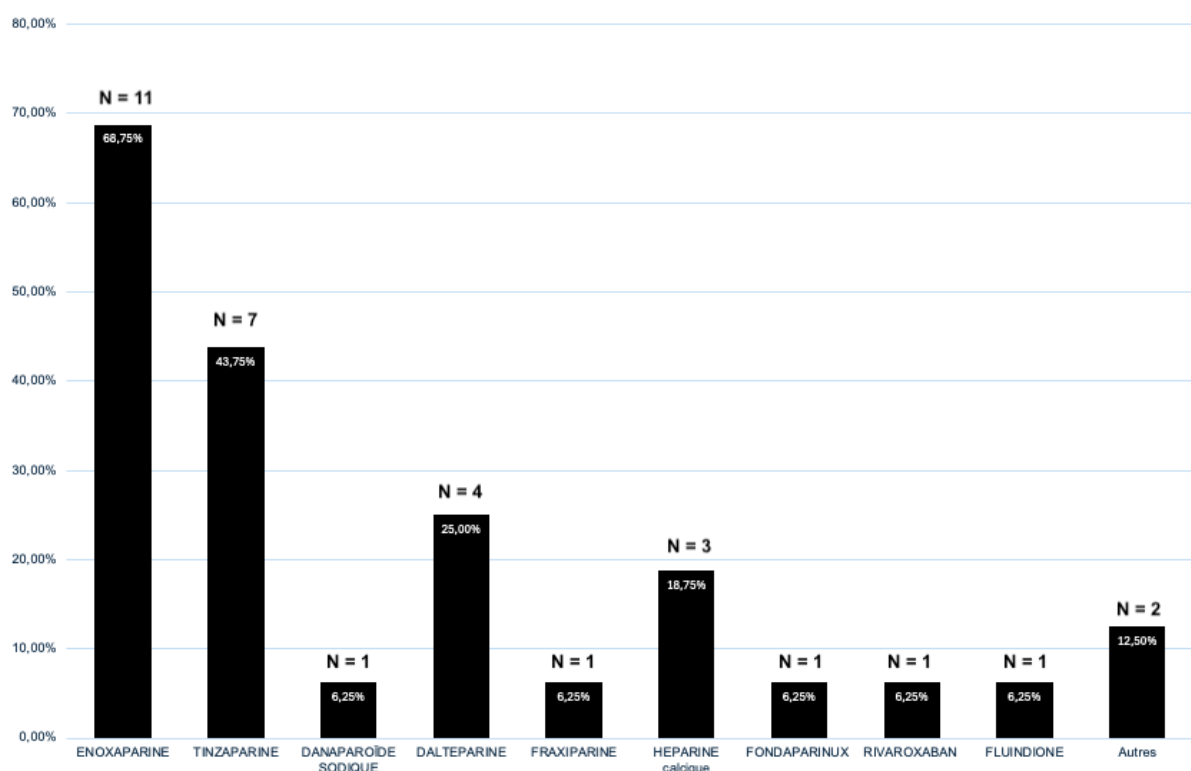


Figure 20. Répartition des anticoagulants responsables de manifestation d'hypersensibilité.

D. Prise en charge avant les tests allergologiques.

Chez les 16 patientes, afin de poursuivre l'anticoagulation avant la réalisation des tests allergologiques, différents schémas d'alternative thérapeutique ont été essayés et sont résumés dans la Figure 21.

Parmi les 15 patientes dont la réaction initiale était liée aux héparines, 11/15 ont eu un switch, c'est-à-dire un changement entre HBPM ou entre HNF et HBPM. Cependant, dans

8/11 cas (72,73%), ce switch n'a pas été efficace. En conséquence de cette inefficacité, une de ces patientes a finalement reçu du fondaparinux, ce qui n'a pas permis non plus de diminuer les symptômes.

Une patiente sur les 15, avait été mise directement sous danaparoïde sodique, entraînant une réduction des symptômes, ainsi qu'une autre patiente sous HBPM qui a été mise directement sous fondaparinux, avec une diminution des symptômes également.

Au total, 3 sur 15 patientes ayant présenté une réaction initiale aux héparines ont été traitées par fondaparinux ou danaparoïde sodique, avec une efficacité observée dans 2 cas.

Par ailleurs une patiente sous HBPM a été mise sous warfarine puis sous rivaroxaban, mais aucune de ces deux alternatives n'a été efficace.

Pour finir, une patiente a complètement arrêté l'anticoagulation et a refusé un changement de traitement après avoir eu des premiers signes cliniques avec un HBPM.

La patiente qui avait présenté une réaction initiale à la fluindione qui est un AVK est passée sous HBPM sans amélioration, puis sous danaparoïde sodique ce qui a permis une réduction des manifestations cliniques.

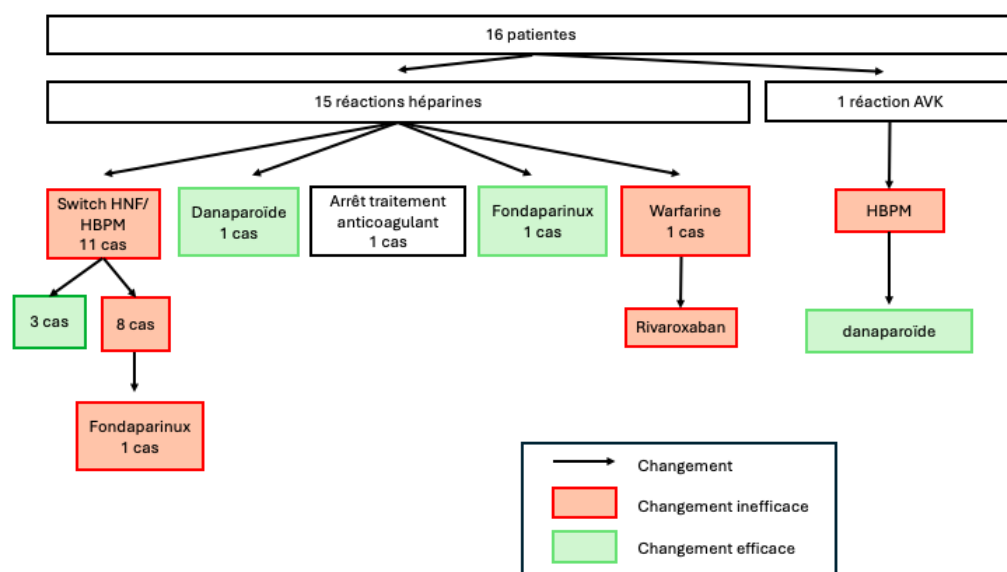


Figure 21. Prise en charge avant les tests dans notre étude

E. Résultats des tests allergologiques

1. Total de tests cutanés positifs

D'après les données fournies, nous avons observé une positivité des tests allergologiques chez 9/16 patientes. Ces 9 patientes faisaient partie des 14 ayant une suspicion de réaction d'HSR. Les 2 patientes suspectées d'avoir une HSI ont présenté des tests négatifs.

Parmi les patientes positives : 8 ont eu un test positif pour l'énoxaparine, 7 pour l'héparine calcique, 6 pour la tinzaparine et l'héparine sodique. Le danaparoïde sodique et la fraxiparine ont chacun déclenché une réaction chez 3 patientes, tandis que 2 patientes ont réagi à la dalteparine. Enfin, une seule patiente a eu des tests positifs pour le fondaparinux. Aucune patiente n'a présenté de tests positifs pour la fluindione et le rivaroxaban. (Figure 22)

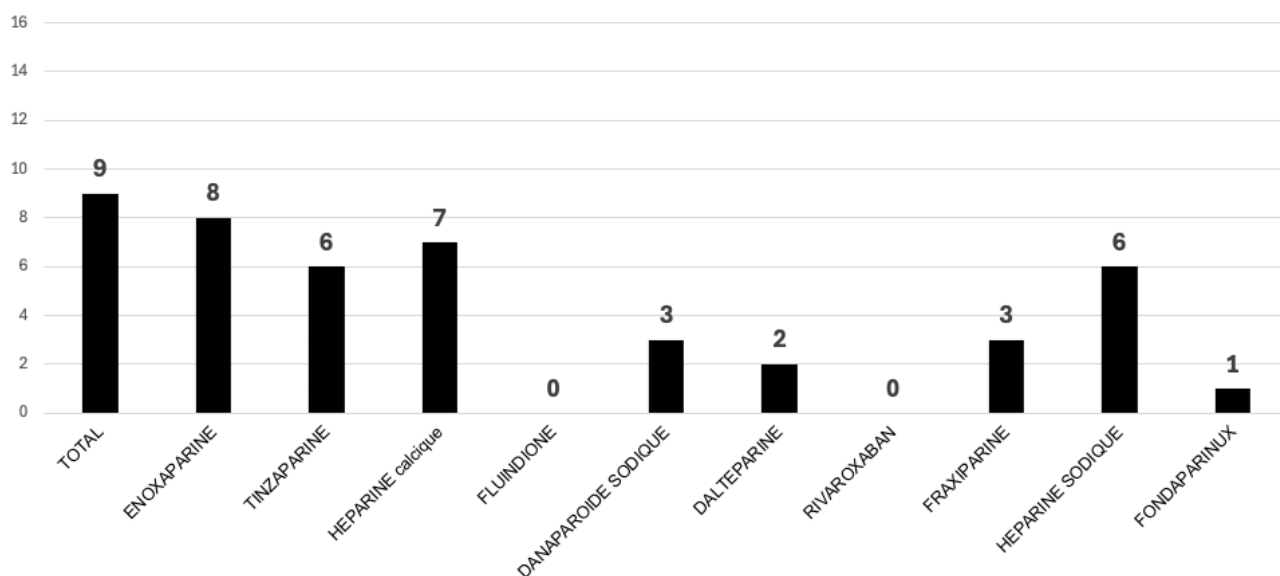


Figure 22. Répartition du nombre de patientes ayant présenté des tests allergologiques positifs selon le traitement anticoagulant.

2. Tests positifs

Parmi les neuf patientes ayant présenté des tests cutanés positifs, deux patientes (22%) ont eu des patch tests positifs, deux (22%) ont eu une IDR positive en lecture immédiate à 20 min. Finalement pour cinq patientes (56%) la positivité est apparue uniquement après la lecture retardée des IDR à 24h, 48h ou au 7^{ème} jour. Aucune patiente n'a présenté de prick test positif (Figure 23)

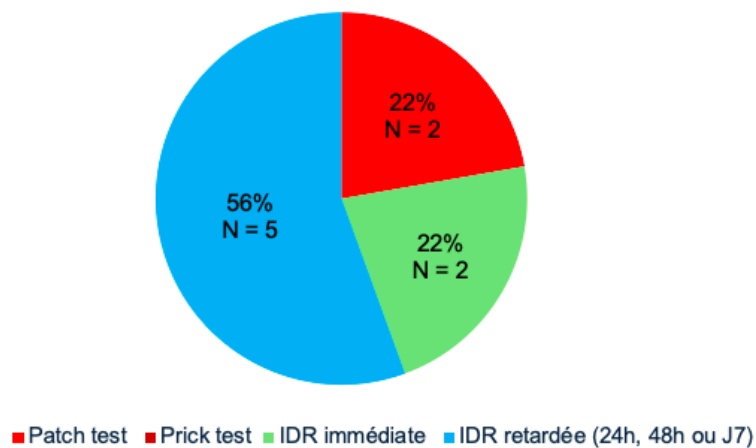


Figure 23. Répartition du début de la positivité des tests allergologiques.

3. Concordance clinique des tests cutanés

L'ensemble des résultats sont représentés dans la Figure 24.

a) Énoxaparine

Comme mentionné précédemment, l'énoxaparine était suspectée d'hypersensibilité chez onze patientes. Parmi celles-ci, six ont présenté des tests allergologiques positifs, ce qui représente 55% des patientes avec une suspicion d'hypersensibilité à l'énoxaparine. Parmi ces six patientes, deux ont eu des tests positifs dès les patch tests avec une lecture à 72 heures. Trois patientes ont présenté des IDR positives à la lecture des 24 heures et une à la lecture des 48 heures.

Les deux autres patientes ont eu des tests positifs dans un contexte de recherche d'allergie croisée, avec des IDR retardées positives à 48 heures et au 7^{ème} jour.

b) Tinzaparine

La tinzaparine était suspectée d'être responsable d'hypersensibilité chez sept patientes, mais elle n'a été confirmée que chez deux patientes. La tinzaparine a présenté un patch test positif à 72 heures, la deuxième patiente a eu une IDR retardée positive à J7.

Les 4 autres cas positifs ont été découverts lors d'un bilan d'allergie croisée, avec une positivité des IDR à la lecture des 24 heures.

c) Héparine calcique

Au total trois patientes ont présenté une histoire clinique à l'héparine calcique mais une seule patiente a présenté une IDR positive à la lecture des 24 heures.

Les six autres patientes avec des tests allergologiques positifs ont été découvertes dans un contexte d'allergie croisée. Dans ce contexte quatre patientes ont eu des IDR retardées au 8^{ème} jour, 2 patientes ont présenté une IDR positive à 24 heures.

d) Héparine sodique

L'héparine sodique n'était suspectée chez aucune patiente mais est revenue positive chez 6 d'entre elles dans le cadre de bilan d'allergie croisée. Nous retrouvons ; trois IDR positives en retardée à la lecture du 8^{ème} jour, deux IDR positives à la lecture des 24 heures et une IDR positive à la lecture des 48 heures.

e) Daltéparine

La daltéparine était suspectée chez quatre patientes. Cependant une seule a présenté des tests positifs avec la lecture des IDR retardées au 8^{ème} jour.

Une autre patiente, mais cette fois-ci dans le cadre d'un bilan d'allergie croisée, a présenté une IDR 10^{-3} positive en lecture immédiate.

f) Fraxiparine (nadroparine calcique)

Uniquement une patiente était suspectée d'hypersensibilité et ses tests sont tous revenus négatifs.

Cependant trois patientes ont présenté des tests cutanés positifs sur un bilan d'allergie croisée ; deux par une lecture positive en patch test au 8^{ème} jour et une patiente en IDR retardée à 24 heures.

g) Fondaparinux

Le fondaparinux était suspecté d'hypersensibilité chez une seule patiente, qui a effectivement présenté une IDR retardée à 48h positive.

h) Danaparoïde sodique

Une seule patiente était suspectée d'hypersensibilité, et ses tests sont tous revenus négatifs. Cependant, trois autres patientes ont présenté des tests cutanés positifs : l'une par la lecture des patch tests à 72 heures, une patiente avec une IDR immédiate à 10^{-3} positive et pour finir une patiente avec une IDR retardée à 24h positive.

i) Fluindione et Rivaroxaban

La seule patiente avec une suspicion clinique pour chacun de ces anticoagulants n'a pas présenté de tests positifs. Ces anticoagulants n'ont jamais donné de résultats positifs, y compris lors de bilans d'allergie croisée.

j) Précision

Concernant la patiente pour laquelle nous ne connaissions pas les molécules suspectées, L'énoxaparine et l'héparine calcique sont revenues positives en IDR à J8.

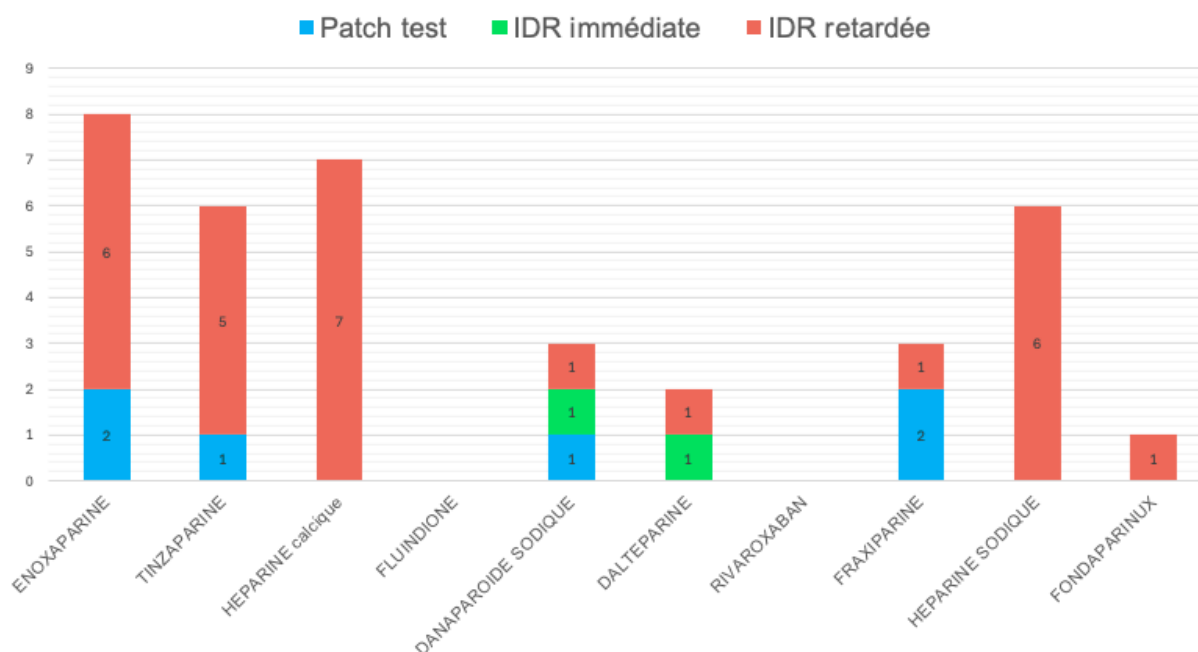


Figure 24. Répartition des tests allergologiques positifs chez les neuf patientes selon les différents anticoagulants.

4. Test de provocation

Le test de provocation a été réalisé chez 4 patientes sur 16 (25%). Il était réalisé par voie sous cutanée (SC).

Pour les 3 patientes qui avaient présenté des tests cutanés positifs :

- Chez une patiente l'alternative thérapeutique réintroduite était la daltéparine
- Chez deux patientes, l'alternative thérapeutique réintroduite était le fondaparinux.

Pour la patiente ayant effectué une réintroduction après des tests cutanés négatifs, la molécule réintroduite était celle initialement suspectée : l'énoxaparine.

L'ensemble de ces tests de provocation n'ont pas entraîné de manifestations cliniques d'hypersensibilité et ont permis l'utilisation de l'anticoagulant réintroduit par la suite.

5. Biopsie

Une seule patiente avait eu une biopsie cutanée retrouvant un infiltrat mononuclé à prédominance lymphocytaire périvasculaire.

F. Réactions croisées

1. Les héparines

On retrouve plus de 75% de croisement en tests allergologiques entre l'énoxaparine, la tinzaparine, l'héparine calcique et l'héparine sodique. L'ensemble des résultats est décrit dans le Tableau 6 et la Figure 25.

a) Énoxaparine

Parmi les 8 cas où l'énoxaparine était positive, 7 présentaient également une positivité pour l'HEPARINE calcique, 6 pour la tinzaparine et l'héparine sodique, 3 pour le danaparoïde sodique et la fraxiparine, et 1 pour la daltéparine et le fondaparinux. On retrouve donc plus de 75% de croisement en tests allergologiques entre énoxaparine, la tinzaparine, l'héparine calcique et l'héparine sodique.

b) Tinzaparine

Dans les 6 cas où la tinzaparine était positive, l'énoxaparine l'était également à chaque reprise. Dans 5 de ces cas, les tests étaient aussi positifs pour l'héparine calcique et l'héparine sodique, dans 3 cas pour le danaparoïde sodique, dans 2 cas pour la fraxiparine et dans 1 cas pour le fondaparinux.

c) Héparine calcique

Dans les 7 cas où les tests étaient positifs, à chaque reprise l'énoxaparine l'était aussi. Dans 6 cas l'héparine sodique était positive, dans 5 cas pour la tinzaparine, 3 cas pour danaparoïde sodique et fraxiparine et pour finir dans 1 seul cas pour le fondaparinux.

d) Héparine sodique

L'héparine sodique est revenue positive chez 6 patientes. A chaque reprise l'énoxaparine et l'héparine calcique étaient aussi positives et dans 5 cas pour la tinzaparine. Dans la moitié des cas on retrouvait le danaparoïde sodique et la fraxiparine de manière positive et pour finir dans un seul cas la daltéparine et fondaparinux.

e) Daltéparine

Chez les 2 patientes où la daltéparine était positive dans la moitié des cas elle a présenté une réaction croisée en test allergologique avec l'énoxaparine, l'héparine calcique, héparine sodique et fraxiparine. Pas de réaction croisée avec tinzaparine, fondaparinux ou danaparoïde sodique.

f) Fraxiparine

Dans les 3 cas où la fraxiparine était positive à chaque reprise il y avait un croisement avec énoxaparine, héparine calcique et héparine sodique, dans 2 cas avec tinzaparine et danaparoïde sodique et dans un seul cas avec daltéparine et fondaparinux. Dans le cas où la fraxiparine est positive il y avait donc 100% de croisement avec énoxaparine, héparine calcique et héparine sodique.

g) Fondaparinux

Dans le seul cas où le fondaparinux était positif, il y avait un croisement avec énoxaparine, tinzaparine, héparine sodique, danaparoïde sodique, héparine calcique et fraxiparine.

h) Danaparoïde sodique

Dans les 3 cas où le danaparoïde sodique positif, nous retrouvions chez l'ensemble des patientes une positivité pour l'énoxaparine, la tinzaparine, héparine calcique, héparine sodique et fraxiparine. Dans un seul cas il y avait des tests cutanés positifs pour le fondaparinux. Cependant il n'y avait pas de test cutané positif pour la daltéparine.

Tableau 6. Tableau de croisement des tests cutanés positifs pour les héparines.

	ENOXAPARINE	TINZAPARINE	HEPARINE calcique	DALTEPARINE	FONDAPARINUX	DANAPAROÏDE sodique	HEPARINE sodique	FRAXIPARINE
ENOXAPARINE		N=6 (100%)	N=7 (100%)	N=1 (50%)	N=1 (100%)	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=3 (100%)
TINZAPARINE	N=6 (75%)		N=5 (71,4%)	N=0 (0%)	N=1 (100%)	N=3 (100%)	N=5 (83,3%)	N=2 (66,7%)
HEPARINE calcique	N=7 (87,5%)	N=5 (83,3%)		N=1 (50%)	N=1 (100%)	N=3 (100%)	N=6 (100%)	N=3 (100%)
DALTEPARINE	N=1 (12,5%)	N=0 (0%)	N=0 (0%)		N=0 (0%)	N=0 (0%)	N=1 (16,7%)	N=1 (33,3%)
FONDAPARINUX	N=1 (12,5%)	N=1 (16,7%)	N=1 (14,3%)	N=0 (0%)		N=1 (33,3%)	N=1 (16,7%)	N=1 (33,3%)
DANAPAROÏDE sodique	N=3 (37,5%)	N=3 (50%)	N=3 (42,9%)	N=0 (0%)	N=1 (100%)		N=3 (50%)	N=2 (66,7%)
HEPARINE sodique	N=6 (75%)	N=5 (83,3%)	N=6 (85,7%)	N=1 (50%)	N=1 (100%)	N=3 (100%)		N=3 (100%)
FRAXIPARINE	N=3 (37,5%)	N=2 (33,3%)	N=3 (42,9%)	N=1 (50%)	N=1 (100%)	N=3 (100%)	N=3 (50%)	
Total	8	6	7	2	1	3	6	3

	< 25%
	25% - 49,9%
	50% - 74,9%
	> ou = 75%

2. Les autres anticoagulants.

Nous n'avons pas pu analyser les réactivités croisées entre les autres types d'anticoagulants tel que les AVK ou les AOD. Cela est dû au fait que nous n'avions que 2 patientes ayant présenté des réactions avec la fluindione ou le rivaroxaban et qu'elles n'ont pas eu de tests allergologiques positifs pour ces molécules.

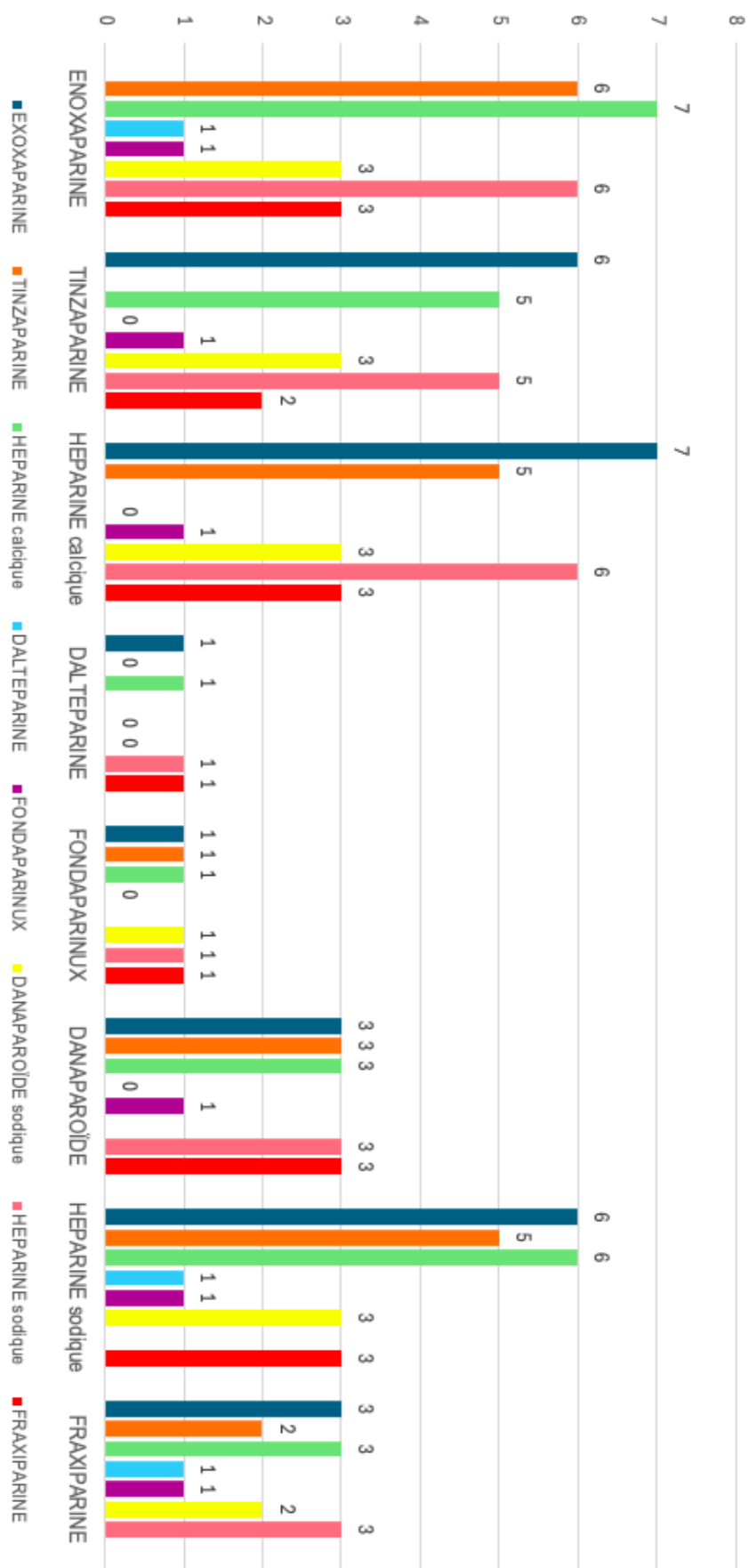


Figure 25. Répartition des tests allergologiques positifs selon les anticoagulants suspectés.

G. Prise en charge après la réalisation des tests allergologiques

1. Ensemble des tests négatifs

Concernant les 7 patientes n'ayant pas eu de réaction positive aux tests cutanés, elles avaient été autorisées à reprendre l'ensemble des anticoagulants en cas de besoin. Une seule patiente a réalisé un test de provocation à la molécule initialement suspectée, qui était l'énoxaparine, qui est revenu négatif.

2. Alternatives thérapeutiques en cas de tests allergologiques positifs

a) Fondaparinux

Cinq patientes ont reçu l'autorisation uniquement pour le fondaparinux.

Tout d'abord 3 patientes ont été autorisées à recevoir du fondaparinux après avoir eu des tests cutanés positifs pour la molécule suspectée mais des tests cutanés négatifs pour le fondaparinux. Dans ces cas-là aucun test de provocation n'avait été réalisé.

Cependant pour 2 patientes ayant eu des tests cutanés négatifs pour le fondaparinux ont aussi réalisé un test de provocation qui était revenu négatif et a permis l'autorisation de cette molécule.

b) Danaparoïde sodique

Deux patientes ont eu l'accord pour le danaparoïde (s'il s'agit d'un contexte de grossesse pour une prescription ultérieure) après avoir eu des tests positifs pour les héparines mais des tests cutanés négatifs pour le danaparoïde sodique. Aucun test de provocation n'a été réalisé pour cette molécule.

c) Daltéparine

Une patiente a été autorisée pour la daltéparine comme alternative thérapeutique. Elle avait présenté des manifestations cliniques avec la tinzaparine et l'énoxaparine. Par ailleurs plusieurs anticoagulants dont les HNF, fondaparinux ou danaparoïde sodique étaient revenus négatifs en test cutané, cependant c'est la daltéparine qui a été sélectionnée pour faire un test de provocation qui est revenu négatif autorisant son utilisation ultérieure.

d) HNF intraveineux

Enfin, 1 patiente qui avait présenté des tests cutanés à l'ensemble des HBPM testés, HNF ou fondaparinux, ou danaparoïde sodique, dans ce contexte aucun test de provocation n'a été réalisé. De ce fait la patiente a été autorisée aux HNF en intra veineux si besoin en contexte de grossesse, mais aussi Xarelto ou Eliquis en dehors d'un contexte de grossesse.

Tableau 7. Caractéristiques des patientes

N° patiente	Année test	Année des 1ers symptômes	Temps pour faire les tests (années)	Age au moment des symptômes (années)	N° grossesse	Contexte lors des symptômes	Motif de l'anticoagulation	Manifestation atopique
1	2015	2004	11	42	Inconnu	Post partum	Césarienne	Eczéma Urticaire
2	2022	2021	1	25	1	Post partum	Trouble coagulation avant la grossesse	Ø
3	2019	2018	1	38	Inconnu	Grossesse	MTEV avant la grossesse	Asthme Eczéma Rhinite
4	2016	2007	9	32	1	Grossesse	MTEV avant la grossesse	Ø
5	2015	1992	23	35	1	Grossesse	Césarienne	Ø
6	2016	2015	1	25	1	Grossesse	Trouble coagulation avant la grossesse	Ø
7	2012	2010	2	32	2	Grossesse	Trouble coagulation avant la grossesse	Eczéma Urticaire
8	2018	2015	3	32	1	Post partum	MTEV avant la grossesse	Ø
9	2021	2021	0	33	1	PMA	Trouble coagulation avant la grossesse	Ø
10	2020	2018	2	26	1	Post partum	Césarienne	Eczéma
11	2012	2011	1	29	1	Post partum	Césarienne	Ø
12	2015	1984	31	30	Inconnu	Grossesse	MTEV durant la grossesse	Ø
13	2021	2018	3	38	2	Grossesse	MTEV durant la grossesse	Ø
14	2021	2019	2	20	1	Post partum	Césarienne	Urticaire
15	2020	2011	9	27	1	Grossesse	Trouble coagulation avant la grossesse	Ø
16	2024	2021	3	24	1	Grossesse	Trouble coagulation avant la grossesse	Ø

Tableau 8 . Résultats des tests allergologiques des patientes

N° patiente	Anticoagulants suspects	Type réaction	Réaction cutanée	Étendue de la réaction	Alternative avant les tests	Molécule testée (DCI)	Résultats tests cutanés							Contre-indication (X)	Test de provocation	Alternative thérapeutique Après les tests				
							Patch test 48h	72h	J7	Prick test	IDR immédiate	IDR retardée								
												24h	48h				J8			
1	ENOXAPARINE TINZAPARINE	HSR	Éruption + prurit	Localisée Localisée	Switch HBPM	ENOXAPARINE	Ø	+	+							X	Non réalisé	FONDAPARINUX		
						TINZAPARINE	Ø													
						FONDAPARINUX	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø						
						HEPARINE sodique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+				X
						HEPARIQUE calcique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø					X
2	FLUNIDIONE TINZAPARINE	HSR	Éruption + prurit Éruption + prurit + Eczéma	Localisée Localisée	Switch HBPM AVK vers HBPM Puis HBPM vers DANAPAROLIDE	DANAPAROLIDE	Ø	+	+							X	Non réalisé	DANAPAROLIDE		
						HEPARINE sodique	Ø													
						HEPARINE calcique														
						FRAXIPARINE														
						FONDAPARINUX														
3	DALTEPARINE HEPARINE calcique ENOXAPARINE	HSI	Urticaire Urticaire Urticaire	Localisée Localisée Localisée	Switch HBPM	FLUNIDIONE	Ø	Ø	Ø	Ø							Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						TINZAPARINE	Ø	Ø	Ø	Ø										
						ENOXAPARINE	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	X
						DALTEPARINE														
						DANAPAROLIDE														
4	HBPM (ø DCI) HBPM (ø DCI)	HSR	Éruption + prurit Éruption + prurit	Étendue Localisée	Switch HBPM	HEPARINE calcique	Ø										Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						ENOXAPARINE														
						FONDAPARINUX														
						HEPARINE calcique														
						FRAXIPARINE														
5	TINZAPARINE	HSR	Eczéma	Localisée	Switch HBPM	HEPARINE sodique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						HEPARINE calcique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
						FRAXIPARINE	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
						HEPARINE sodique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
						DANAPAROLIDE	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
6	ENOXAPARINE DALTEPARINE	HSR	Éruption + prurit Éruption + prurit	Étendue Localisée	Switch HBPM Puis FONDAPARINUX	TINZAPARINE	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						ENOXAPARINE	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
						DALTEPARINE														
						HEPARINE calcique														
						FONDAPARINUX														
7	ENOXAPARINE	HSR	Eczéma	Localisée	Arrêt des traitements	HEPARINE calcique	Ø										Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						FONDAPARINUX														
						ENOXAPARINE														
						HEPARINE calcique														
						TINZAPARINE														
8	ENOXAPARINE	HSR	Eczéma	Localisée	Arrêt des traitements	DANAPAROLIDE	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø		Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						HEPARINE sodique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
						HEPARINE calcique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
						FONDAPARINUX	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	
						DANAPAROLIDE	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	

Si la case n'est pas remplie, le test n'avait pas été réalisé Ø : négatif + : positif X : contre-indication AC : anticoagulant

Tableau 2. Caractéristiques des patients durant les tests allergologiques (suite)

N° patiente	Anticoagulants suspects	Type réaction	Réaction cutanée	Étiologie de la réaction	Alternative avant les tests	Résultats tests cutanés										Contre-indication (X)	Test de provocation	Alternative thérapeutique Après les tests	
						Molécule testée (DCI)	Patch test			Prick test	IDR	IDR retardées							
						48h	72h	J7	test	Immédiate	24h	48h	J8						
9	ENOXAPARINE	HSR	Eczéma	Localisée	FONDAPARINUX	DANAPAROIDE	0	0	0		0	+	+		X	Non réalisé	FONDAPARINUX		
						FONDAPARINUX	0	0	0		0	0	+	+				X	
						TINZAPARINE	0	0	0		0	0	+	+				X	
						NADROPARINE	0	0	0		0	0	+	+				X	
						HEPARINE sodique	0	0	0		0	+	+	+	+			X	
10	ENOXAPARINE DALTEPARINE FRA XI PARINE	HSR	Eczéma	Étendue Étendue	Switch HBPM	ENOXAPARINE	0	+							X	Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						DALTEPARINE	0	0	0	0	0	0	0	+	+			X	
						CALCIPARINE	0	0	0	0	0	0	0	0	+			X	
						HEPARINE sodique	0	0	0	0	0	0	0	0	+			X	
						FRA XI PARINE	0	+										X	
11	HEPARINE calcique	HSI	Urticaire	Localisée	Héparine vers DANAPAROIDE	FONDAPARINUX				0	0	0	0	0		Non réalisé	Ensemble des traitements possibles		
						ENOXAPARINE				0	0	0	0	0	0				
						TINZAPARINE				0	0	0	0	0	0				
						HEPARINE sodique				0	0	0	0	0	0				
						HEPARINE calcique				0	0	0	0	0	0				
12	ENOXAPARINE TINZAPARINE	HSR	Éruption + prurit Éruption + prurit+ eczéma	Étendue Localisée	Switch HBPM	ENOXAPARINE	+	+	+	0	0	0	+	+	X	DALTEPARINE Pas de réaction	DALTEPARINE		
						TINZAPARINE	+	+	0	0	0	0	0	0	0			X	
						HEPARINE calcique				0	0	0	0	0	0				
						DALTEPARINE					0								
						FRA XI PARINE					0								
13	HEPARINE calcique TINZAPARINE ENOXAPARINE FONDAPARINUX	HSR	Eczéma Eczéma Eczéma Eczéma	Localisée Étendue Localisée Localisée	Switch héparines puis FONDAPARINUX	FONDAPARINUX	0	0		0	0	0	0	0		Non réalisé	HNV IV si besoin contexte grossesse Sinon : Eliquis 2,5 mg 2x/ jour		
						HEPARINE calcique	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
						TINZAPARINE					0	+	+	+	+			X	
						ENOXAPARINE					0	+	+	+	+			X	
						FONDAPARINUX					0	+	+	+	+			X	
14	TINZAPARINE RIVAROXA BAN	HSI	Éruption + prurit Éruption + prurit	Localisée Localisée	HBPM Switch pour WARFARINE puis RIVAROXA BAN	HEPARINE sodique				0	+	+	+	+	X	Non réalisé			
						DANAPAROIDE	0	0	0	0	+	+	+	+	+			X	
						FLUINDIONE					0	0	0	0	0				
						FONDAPARINUX					0	0	0	0	0				
						ENOXAPARINE					0	0	0	0	0				
15	TINZAPARINE	HSR	Eczéma	Localisée	Switch HBPM	DABIGATRAN										Non réalisé			
						APIXABAN					0								
						TINZAPARINE					0								
						RIVAROXA BAN					0								
						TINZAPARINE	0	0	0	0	0	0	0	0	0			+	X
16	TINZAPARINE	HSR	Eczéma	Localisée	Switch HBPM	ENOXAPARINE	0	0	0	0	0	0	0	+	X	Non réalisé	DANAPAROIDE ou FONDAPARINUX		
						HEPARINE sodique	0	0	0	0	0	0	0	0	0			+	X
						HEPARINE calcique	0	0	0	0	0	0	0	0	0			+	X
						FONDAPARINUX	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
						DANAPAROIDE	0	0	0	0	0	0	0	0	0				

Si la case n'est pas remplie, le test n'avait pas été réalisé
0 : négatif + : positif X : contre-indication AC : anticoagulant

VII. DISCUSSION

A. Comparaison des résultats

Notre étude a permis d'analyser, au CHU de Lille, la proportion de femmes adressées pour des tests allergologiques aux anticoagulants dans les deux principaux services de tests allergologiques pour adultes. Nous avons constaté que sur 59 femmes présentant une suspicion d'hypersensibilité aux anticoagulants, 22 (soit 43,14 %) étaient dans un contexte de grossesse ou de post-partum. Cette proportion importante de femmes enceintes ou en contexte de post partum est due au fait que durant la grossesse, les changements hormonaux entraîneraient la formation de complexe héparine-protéines pouvant aboutir à une sensibilisation, mais aussi le fait que les femmes enceintes sont exposées de manière prolongée à l'anticoagulant ce qui constitue un facteur de risque. (74) La grossesse est donc un facteur de risque à part entière de manifestations d'hypersensibilité aux anticoagulants. (45,47,75) Parmi ces 22 patientes, 6 ont été exclues car elles n'ont pas réalisé l'investigation allergologique. Nous avons donc pu analyser les caractéristiques, les manifestations cliniques, les résultats des tests allergologiques et la prise en charge de 16 patientes. Il s'agit de la première étude menée au CHU de Lille sur les réactions aux anticoagulants chez les femmes enceintes ou en post-partum.

Dans notre étude, il apparaît que les manifestations cliniques d'hypersensibilité aux anticoagulants surviennent dans la plupart des cas dès la première grossesse, représentant ainsi 68,75 % des cas. La moyenne d'âge d'apparition des premières manifestations cliniques était de trente ans et six mois. Cette donnée est comparable à celle rapportée par Schindewolf *et al.*, en 2013, qui situait l'âge moyen à trente-deux ans (45). La majorité des patientes ne présentait pas de terrain atopique sous-jacent, bien qu'il n'existe pas, à notre

connaissance, de données dans la littérature permettant de corroborer ce constat. Concernant les motifs de l'anticoagulation, la majorité des patientes ayant développé des manifestations cliniques étaient sous anticoagulation à visée préventive, soit dans 81,25 % des cas. Seules trois patientes bénéficiaient d'une anticoagulation curative, prescrite dans le cadre d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) survenue pendant la grossesse ou en post-partum immédiat. Cette répartition rejoint celle observée dans l'étude de Schindewolf *et al.*, qui rapporte une proportion de 82 % d'anticoagulations prophylactiques chez les femmes enceintes ayant présenté une réaction allergique aux héparines (45)

Par ailleurs, les manifestations cliniques observées chez les 16 patientes étaient majoritairement des réactions d'HSR représentant 87,5 % des cas observés. Ce résultat concorde avec les données de la littérature, qui rapportent principalement des réactions retardées, tandis que les cas d'HSI demeurent rares (42,44,45,67). Les manifestations cliniques d'HSR étaient localisées dans 71,43 % des cas, ce qui signifie qu'une extension généralisée des lésions cutanées a été constatée chez 28,57% des patientes (4 cas). Ce taux est supérieur aux estimations fournies par plusieurs études, qui situent l'incidence des manifestations généralisées entre 0,3 % et 0,6 % (68). Aucun cas de choc anaphylactique n'a été rapporté dans notre étude.

Dans notre analyse les tests allergologiques ont été réalisés à distance de la grossesse en médiane à 2,5 ans de l'événement principal. Les tests utilisés comprenaient le patch test, le prick test, les IDR, ainsi que le test de provocation. Parmi les 16 patientes analysées, les deux ayant présenté une HSI n'ont montré aucune positivité aux tests allergologiques. En revanche, chez les 14 autres patientes suspectées HSR, 9 ont eu un test cutané positif, soit un taux de positivité de 64,28 %, avec une réactivité exclusivement vis-à-vis des héparines. Ce taux élevé de positivité, est également retrouvé dans l'étude de Harenberg *et al.* avec 6/8 patientes ayant des test cutanés positifs (76). De ce fait, les tests

cutanés démontrent leur haute rentabilité particulièrement observée dans les manifestations cliniques retardées. Par ailleurs, ces tests présentent un risque très faible, et devraient donc être réalisés dès la première réaction afin de différencier une réaction cutanée non allergique d'une réaction allergique, laquelle pourrait entraîner des complications. Ils permettent également d'identifier d'éventuelles réactions croisées avec d'autres anticoagulants, que ce soit lors d'une future grossesse ou en dehors d'un contexte de grossesse ou de post-partum. Parmi les tests cutanés réalisés, l'IDR représentait 78% des tests positifs, plus spécialement l'IDR retardée avec 56% contre 22% pour l'immédiate. Tandis que le prick test n'a révélé aucune positivité. Ces résultats suggèrent que l'intradermoréaction retardée est la méthode la plus efficace pour détecter une HSR aux héparines dans cette population spécifique. Ces résultats vont dans le même sens que l'étude de Chen *et al.*, qui mettait en évidence 83,3% de tests cutanés positifs à la nadroparine avec aucun prick test positif (48). De même dans l'étude de Harenberg *et al.*, il était retrouvé 75% de positivité des tests, et encore une fois aucun prick test positif (76). Le prick test s'avère souvent négatif dans les suspicions d'HSR, cela avait déjà été rencontré dans d'autres études (77,78). Cette observation peut s'expliquer par le fait que le prick test repose sur une libération d'histamine localisée par les mastocytes et basophiles, un mécanisme principalement médié par les IgE. Or, dans le cadre des HSR, le mécanisme immunitaire mis en jeu n'implique pas les IgE, mais plutôt une réaction de type cellulaire, expliquant ainsi l'absence de réaction lors des prick tests.

Par ailleurs, dans la littérature, Ludwig *et al.*, ont évoqué un autre test diagnostique pour les allergies aux anticoagulants : le test de prolifération des lymphocytes. Il n'a toutefois pas été observé de prolifération des lymphocytes en présence d'héparines chez les patients sensibilisés. L'hypothèse de cette négativité serait que l'héparine bloquerait l'action de plusieurs cytokines qui empêcherait donc la prolifération des lymphocytes. (78)

Lors de nos analyses nous avons pu retrouver que la médiane du nombre d'anticoagulants responsables de manifestations cliniques s'élevait à 2. L'énoxaparine était l'anticoagulant le plus fréquemment retrouvé, puis la tinzaparine et la dalteparine qui sont tous des HBPM. Cela s'explique par les règles de prescription des anticoagulants. Effectivement les héparines sont les anticoagulants indiqués durant la grossesse et la période de post partum, particulièrement les HBPM qui, comme nous l'avons expliqué, ne passe pas la barrière foeto-placentaire et présentent un faible risque hémorragique. De plus, en cas de péridurale en urgence, celle-ci peut-être réalisée plus rapidement sous HBPM en raison de leur demi-vie plus courte (délai de 12h en cas de dose prophylactique) (59). Cependant dans l'étude de Schindewolf *et al.*, (45) qui analyse 22 patientes ayant présenté des manifestations d'hypersensibilité aux héparines, la nadroparine était impliquée dans 18 cas, tandis qu'un seul cas concernait l'énoxaparine et un autre la dalteparine. Cette répartition contraste nettement avec nos résultats, où 11 patientes sur 16 ont présenté une réaction à l'énoxaparine, contre seulement une pour la nadroparine. L'étude de Bank *et al.*, corrobore l'implication majoritaire de la nadroparine, mais souligne que ce résultat pourrait être biaisé par la prédominance de ce traitement dans leur pratique locale (68). Schindewolf *et al.*, en 2017 suggèrent que la plus forte incidence de réactions d'hypersensibilité à la nadroparine pourrait être liée à sa structure chimique, ainsi qu'à un indice de masse corporelle plus élevé chez les patientes recevant ce traitement (75). La différence de répartition des anticoagulants entre notre étude et la littérature peut s'expliquer par des prescriptions locales différentes.

Un seul cas impliquant l'utilisation des AOD ou des AVK a été recensé dans notre étude. Toutefois, nous ne disposons pas d'informations précises sur les raisons ayant motivé le recours à ces classes thérapeutiques, généralement contre-indiquées chez la femme enceinte ou en période de post-partum immédiat.

Après l'analyse des bilans allergologiques effectués chez les 16 patientes, il a été constaté un taux élevé de réactivités croisées entre différentes héparines, atteignant plus de 75% dans les tests cutanés pour l'énoxaparine, la tinzaparine, l'héparine calcique et l'héparine sodique. Ces résultats concordent avec les données de la littérature, qui rapportent des taux de réactivité croisée entre les héparines allant de 33 à 73% (68,79). Les héparines, en tant que polysaccharides complexes, possèdent une séquence pentasaccharidique spécifique qui leur permet de se lier à l'antithrombine, bloquant ainsi l'action de la thrombine et du facteur Xa (39,40). Ces chaînes polysaccharidiques, chargées négativement, sont susceptibles d'interagir avec d'autres protéines, notamment au niveau cutané augmentant ainsi le risque de sensibilisation (74,78,80). Il est également reconnu que le pouvoir anticoagulant des héparines dépend directement de la charge anionique de leurs groupes carboxy et sulfate (49). Cependant la biodisponibilité des héparines diffère selon leur type : les HNF, administrées par voie sous-cutanée, présentent une biodisponibilité de 15 à 30% en raison de leur forte liaison aux macromolécules plasmatiques et tissulaires, tandis que les HBPM atteignent une biodisponibilité proche de 100%, du fait de leur faible capacité à se lier de manière non spécifique. La réactivité croisée observée entre ces héparines serait donc attribuée à la similitude et à la longueur de leurs chaînes polysaccharidiques (77).

Dans notre étude, seule une patiente de notre cohorte a été suspectée de réagir au fondaparinux, ce qui en fait une des héparines les moins suspectées d'hypersensibilité. Ce faible taux de réactions est également rapporté dans la littérature. Par exemple, selon Schindewolf *et al.*, en effet bien que 7,5 % des patients traités par héparines développent des réactions cutanées de type HSR, seulement 0,4 % de ceux sous fondaparinux manifestent une réaction allergique. De plus leur étude démontre l'absence de réactivité croisée entre le fondaparinux avec la nadroparine ou le danaparoïde sodique (40). Dans notre analyse, le fondaparinux s'avérait être positif en test cutané dans 12,5% à 33,3% des

cas lorsque les HBPM ou HNF avaient entraîné une manifestation clinique. Il s'agit donc de l'héparine avec le taux de réactivité croisée le plus bas. Ces résultats sont en accord avec ceux de Ludwig *et al.*, qui avaient observé un taux de croisement de 16,7 % entre l'hypersensibilité aux héparines et le fondaparinux (74). De plus, dans une étude menée par Jappe *et al.*, 6 patients sur 7 ayant présenté une HSR aux héparines ont toléré le fondaparinux, renforçant ainsi l'idée que ce médicament présente un risque très limité de réactivités croisées (80). Cette réduction du risque allergique peut s'expliquer par la structure moléculaire distincte par rapport aux autres héparines. Ce pentasaccharide synthétique se distingue des héparines naturelles par la substitution d'un groupe N-sulfate au groupe N'acétyle sur une unité monosaccharidique D, et par la présence d'un groupe méthyle stabilisant l'aldéhyde sur le monosaccharide H (Figure 26). Ces modifications améliorent son affinité pour l'antithrombine, augmentant ainsi son efficacité dans l'inhibition du facteur Xa comparé aux héparines naturelles. En outre, son faible poids moléculaire et sa liaison plus spécifique à l'antithrombine réduisent le risque d'interactions avec d'autres molécules ou cellules, telles que les cellules dendritiques, limitant ainsi le risque de sensibilisation et les manifestations d'hypersensibilité potentielles (40). Par ailleurs la nature porcine ou bovine des héparines augmenterait le risque de sensibilisation comparé au fondaparinux qui est synthétique (79). Enfin, il a été démontré *in vitro* qu'aucune réactivité des anticorps anti-héparine n'était observée envers le fondaparinux, confirmant ainsi son intérêt comme alternative thérapeutique dans les cas d'hypersensibilité aux héparines (47).

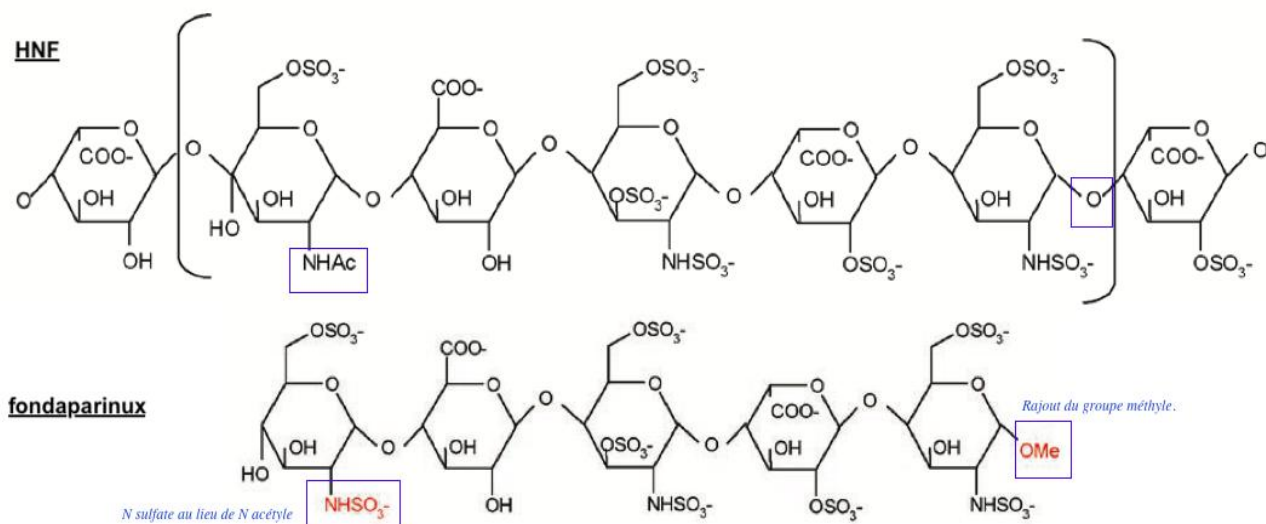


Figure 26. Structure moléculaire du penta saccharide dans HNF (en haut) et fondaparinux (en bas) selon Schindewolf et al. (40)

En ce qui concerne le danaparoïde sodique, les résultats de réactivité croisée lors de réactions cliniques aux HNF ou HBPM montrent que celui-ci est positif en moyenne dans 50% des cas, avec des variations allant de 0 à 100 %. Cette proportion est confirmée par l'étude de Ludwig *et al.*, (74) qui rapporte un taux de croisement de 45,9 % entre les héparines et le danaparoïde. De manière similaire, Harenberg *et al.*, ont également observé un taux de croisement de 50 % entre les héparines et le danaparoïde sodique lors de tests cutanés. Ce croisement pourrait être attribué en partie à la présence de 5 % d'héparine dans la composition du danaparoïde, lui conférant ainsi une structure potentiellement similaire (76).

Il est à noter que le danaparoïde sodique ne traverse pas la barrière placentaire, et présente un faible taux de réactivité croisée avec les héparines. Il est également associé à un risque faible de TIH, bien que ce risque demeure à 7 % en cas de TIH préexistante sous héparine, en raison de la présence d'anticorps anti-PF4 (81). Chez la femme allaitante, il a été retrouvé une faible activité anti Xa dans le lait maternel, mais puisque le danaparoïde sodique n'est

pas absorbé par le tractus gastro intestinal de l'enfant, il ne présente pas de risque d'action anticoagulante chez celui-ci (82).

Dans notre étude portant sur la prise en charge au CHU de Lille, parmi les 16 femmes analysées, 15 avaient initialement présenté une réaction d'hypersensibilité aux héparines. Comme illustré à la Figure 16, la gestion thérapeutique locale commence généralement par un changement d'héparine. Cette stratégie a été appliquée chez 11 des 15 patientes concernées. Bien que cette approche ait été efficace dans trois cas, elle s'est avérée insuffisante dans 8 cas (soit 72,73 % des patientes), nécessitant alors un ajustement du traitement. Une des patientes a été traitée avec succès par fondaparinux après l'échec du switch d'héparine. En outre, 2 patientes sur 15 ont directement reçu un traitement par fondaparinux et danaparoïde respectivement qui avaient tous deux été efficaces. Après les tests 5 patientes ont été autorisés à avoir du fondaparinux si besoin et 2 patientes ont été autorisées pour le danaparoïde sodique. Une seule patiente a comme unique alternative : les héparines en intra veineux en cas de contexte de grossesse ou de post partum car celle-ci avait présenté des tests cutanés positifs à l'ensemble des héparines, danaparoïde et fondaparinux en tests cutanés. Cependant cette patiente n'a pas reçu de test de provocation en IV.

A l'échelle nationale, il n'existe pas de recommandations officielles sur la prise en charge des patientes enceintes ou en contexte de post partum avec une suspicion d'hypersensibilité aux anticoagulants. Cependant l'étude de Pelsez-Rouillé *et al.*, réalisé au CHU de Rouen, propose un algorithme de prise en charge en cas d'allergie aux anticoagulants. Dans le cas d'une femme enceinte, il est conseillé d'effectuer directement un changement de traitement pour le danaparoïde comme alternative thérapeutique puisque l'on ne peut pas réaliser les tests allergologiques dans ce contexte (44). A l'échelle internationale, les recommandations sur la réalisation des tests est identique, cela ne doit

pas être réalisé en contexte de grossesse ou de femme allaitante. Le collègue américain des gynécologues-obstétriciens recommande le fondaparinux comme alternative thérapeutique aux héparines, alors que le collègue américain des médecins thoraciques recommande l'utilisation du danaparoïde sodique en première intention (71). Ceci illustre le désaccord concernant les recommandations de prise en charge en cas de suspicion d'allergie aux anticoagulants chez la femme en contexte de grossesse ou de post partum immédiat. Schindewolf *et al.*, revient également sur la notion de réalisation des tests : il est conseillé d'éviter les tests, cependant il ne s'agit pas d'une contre-indication absolue. L'algorithme de prise en charge, indique tout d'abord la nécessité de faire un changement entre héparine (alors qu'en dehors d'un contexte de grossesse ou allaitement il ne faudrait pas le faire car il y aurait un risque de sensibilisation multiple et de développement d'allergies croisées). En outre, en cas de persistance de signes cliniques avec d'autres héparines il est conseillé d'utiliser : soit du danaparoïde, car il ne présente pas de passage placentaire et cela est non foeto-toxique, soit le fondaparinux en cas d'allergies multiples aux héparines ainsi qu'au danaparoïde (45). A noter que le fondaparinux pourrait être dosée, via le dosage anti Xa dans le cordon qui correspondrait à 1/10e de la dose dans le plasma maternel ce qui permettrait un suivi précis de la dose de fondaparinux (47).

Pour finir Schindewolf *et al.*, indique qu'en cas de persistance à l'ensemble des alternatives thérapeutiques citées précédemment, l'utilisation héparines par voie intra veineuse chez la femme enceinte (45). Les héparines en voie intra veineuse sont citées dans plusieurs études comme l'alternative en dernier recours en cas d'allergies à l'ensemble des héparines. La différence de tolérance entre l'administration d'héparines par voie SC et voie intraveineuse pourrait être dû à la différence de présentation des antigènes en IV et cutané, et au positionnement des lymphocytes sensibilisés se trouvant préférentiellement dans le derme (49,80,83).

Par ailleurs, nous n'avons pas de données concernant les hirudines dans notre étude, car aucune des patientes n'avait présenté une réaction clinique à cette classe d'anticoagulant, et ils n'ont pas été testé en cutané pour de potentiels croisements. L'hirudine naturelle est issue des sangsues et a une action anti-thrombine. Cette classe médicamenteuse est discutée comme alternative thérapeutique en cas d'hypersensibilité aux héparines (47,50,69,71) en raison de leur structure moléculaire différente (49). Cependant des réactions de type IV ont aussi été répertoriées (47,84). Plusieurs cas de choc anaphylactique ont été rapportés, le risque resterait tout de même bas avec un risque de 0,015% en cas de 1^{ère} exposition et 0,16% en cas de réexposition à la lepirudine. De plus, il existe un risque non négligeable de formation d'anticorps anti-hirudine, ce qui diminue son activité anticoagulante. Enfin, ils ne sont pas à considérer chez les femmes enceintes car ils sont capables de passer la barrière placentaire, et présentent une toxicité pour l'embryon (79). Même si plusieurs cas ont été rapportés avec de bons résultats, les données sont insuffisantes pour assurer l'innocuité de leur utilisation chez la femme enceinte. De même de faibles données sont disponibles sur le non-passage des hirudines dans le lait maternel (82).

Devant l'ensemble de ces données, nous proposons une mise à jour de la pratique locale concernant la prise en charge en cas de manifestations cliniques d'hypersensibilité aux héparines durant la grossesse au CHU de Lille. (Figure 27)

Par ailleurs nous rappelons que tous les médicaments sont susceptibles de donner une réaction allergique peu importe le contexte de leur prescription. Les allergies médicamenteuses sont rares mais nécessitent une vigilance accrue ainsi qu'une déclaration au service de pharmaco vigilance en France afin d'actualiser nos connaissances, établir une prévention adaptée et d'éviter des complications qui peuvent être sévères.

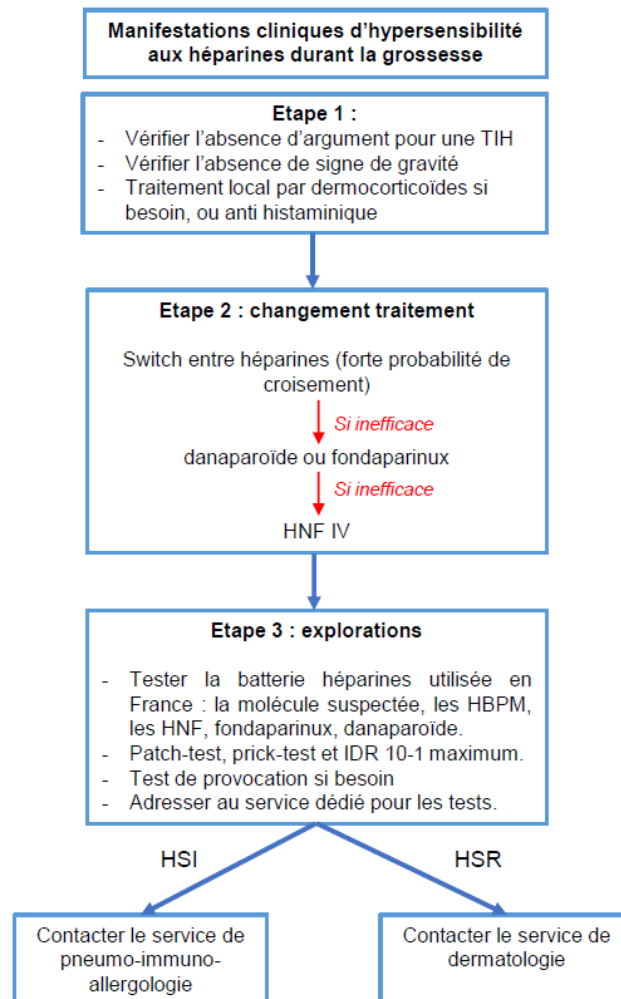


Figure 27. Proposition de mise à jour de l'algorithme de prise en charge en cas d'hypersensibilité aux héparines au CHU de Lille.

B. Forces de l'étude

Il s'agit de la première étude portant sur l'allergie aux anticoagulants chez la femme enceinte réalisée au CHU de Lille et souligne l'importance de l'expertise allergologique. Cela offre un premier aperçu de la prise en charge locale de cette problématique. En outre, notre algorithme de prise en charge permet une prise en charge optimisée des patientes.

De plus la période analysée notre étude allant de 2012 à 2024, couvre une durée significative de 12 ans, permettant de prendre en compte une large variété de cas cliniques et de refléter des évolutions potentielles dans la prise en charge des patientes au fil du temps.

C. Limites de l'étude

Cependant notre étude comporte certaines limites. Tout d'abord le fait qu'il s'agisse d'une étude rétrospective ce qui peut introduire des biais inhérents à ce type de méthodologie. En effet, l'analyse repose sur les données existantes, souvent limitées en qualité et quantité selon ce qui a été enregistré dans le dossier médical du patient. Un autre point à considérer est notre faible effectif, avec seulement 16 patientes incluses. Cela peut donc influencer la puissance de l'étude et limiter la portée des conclusions.

VIII. CONCLUSION

Notre étude visait à décrire la prise en charge des patientes présentant une suspicion d'allergie aux anticoagulants dans un contexte de grossesse ou de post partum au CHU de Lille. Cette situation étant un véritable challenge quant à la santé de la mère mais aussi au bon déroulement de la grossesse pour l'enfant à venir, notre étude vise à apporter des connaissances afin d'améliorer leur prise en charge future.

Nous avons pu constater que dans la majorité des cas les patientes présentent des symptômes d'hypersensibilité retardée avec une atteinte cutanée localisée. Le changement pour une autre classe d'héparine a souvent été la première alternative mais avec peu d'efficacité face à de nombreuses allergies croisées. Le danaparoïde sodique ou le fondaparinux qui ont été efficace à 2 reprises sur 3, semblent avoir une meilleure efficacité avec de plus faibles risques de croisement.

Devant la bonne rentabilité des tests cutanés, leur faible risque mais aussi le haut taux de réactivité croisée nous rappelons l'importance de leur réalisation à distance de la grossesse afin de confirmer ou non l'origine allergologique mais aussi de vérifier l'absence d'allergie croisée en cas d'alternative thérapeutique nécessaire.

IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hypersensibilités et allergies. Collège nationale des pédiatres universitaires. Deuxième cycle. Le référentiel. Pneumologie et cardiologie.
2. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851-74.
3. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc*. mars 2009;84(3):268-72.
4. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2019;143(1):66-73.
5. Hypersensibilité, item 186, Collège de pneumologie.
6. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. févr 2018;153(2):528-43.
7. Chapitre 11: Hypersensibilités: Affections causées par des réactions immunitaires. *Medicine Key*
8. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
9. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45.
10. Werner-Busse A, Zuberbier T, Worm M. The allergic emergency – management of severe allergic reactions. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(5):379-88.
11. Conduite à tenir après le traitement d'urgence d'une suspicion d'anaphylaxie, HAS 2013.
12. Latouche H. Caractéristiques des réactions anaphylactiques biphasiques aux urgences: une étude rétrospective monocentrique.
13. Shah RH, Kuder MM, Lang DM. Anaphylaxis to Drugs, Biological Agents, and Vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1 févr 2022;42(1):121-44.
14. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 30 oct 2020;13(10):100472.
15. Brandt O, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to oral and parenteral drugs. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(11):1111-32.
16. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous adverse drug reactions. *Rev Med Interne*. avr 2015;36(4):256-70.
17. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care*. 1 juill 2020;9(7):426-39.
18. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Clinical Characteristics, Pathogenesis, and Management | *Dermatology* | Karger Publishers
19. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):275-89.
20. Tchernev G, Oliveira N, Kandathil LJ. Baboon syndrome (SDRIFE) after valsartan/hydrochlorothiazide intake for several years. *Dermatol Rep*. 28 déc 2021;14(2):9412.
21. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565-79.
22. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321-8.
23. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 1 mars 2013;168(3):555-62.

24. Büyük Yaytokgil Ş, Güvenir H, Külhaş Celik İ, Yilmaz Topal Ö, Karaatmaca B, Civelek E, et al. Evaluation of drug patch tests in children. *Allergy Asthma Proc.* mars 2021;42(2):167-74.
25. Desai MM, Shah KA, Mohapatra A, Patel DC. Prevalence of metal hypersensitivity in total knee replacement. *J Orthop.* 2019;16(6):468-72.
26. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 28 juill 2020;30(4):229-53.
27. Barbaud A, Goncalo M, Mockenhaupt M, Copaescu A, Phillips EJ. Delayed Skin Testing for Systemic Medications: Helpful or Not? *J Allergy Clin Immunol Pract.* sept 2024;12(9):2268-77.
28. Copaescu A, Gibson A, Li Y, Trubiano JA, Phillips EJ. An Updated Review of the Diagnostic Methods in Delayed Drug Hypersensitivity. *Front Pharmacol.* 12 janv 2021;11:573573.
29. Cherrez-Ojeda I, Robles-Velasco K, Osorio MF, Farfán Bajaña MJ, Intriago B, M. Mobayedh H, et al. Anaphylaxis after prick-to-prick skin test to seafood allergy: A rare adverse event. *Clin Case Rep.* 6 nov 2022;10(11):e6487.
30. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy.* déc 2006;61(12):1432-40.
31. Barbaud A, Weinborn M, Garvey LH, Testi S, Kvedariene V, Bavbek S, et al. Intradermal Tests With Drugs: An Approach to Standardization. *Front Med.* 15 mai 2020;7:156.
32. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des.* 2008;14(27):2778-91.
33. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* nov 2004;59(11):1153-60.
34. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: up-date and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 3 avr 2013;9(1):12.
35. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Allergol Sel.* 28 mai 2020;4:11-43.
36. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-15.
37. Trautmann A, Grän F, Stoevesandt J. Delayed-Type Heparin Allergy: Intravenous Tolerance Despite Inflammatory Skin Reaction After Subcutaneous Injection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 nov 2022;10(11):2977-2983.e1.
38. Couderc A, Laure A, Daumas A, Cretel E, Mizzi B, Pellerey M, Leveque P, et al. La gestion des anticoagulants oraux chez le patient âgé cancéreux : focus sur les anticoagulants oraux directs. *J Onco-Gériatrie.* 1 juin 2016;07.
39. Amerali M, Politou M. Tinzaparin—a review of its molecular profile, pharmacology, special properties, and clinical uses. *Eur J Clin Pharmacol.* oct 2022;78(10):1555-65.
40. 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.* oct 2010;85(10):913.
41. Acostamadiedo JM, Iyer UG, Owen J. Danaparoid sodium. *Expert Opin Pharmacother.* mai 2000;1(4):803-14.
42. Barouti N, Masouyé I, Boehncke WH, Prins C. [Heparins and skin reactions: from diagnostic to management]. *Rev Med Suisse.* 3 avr 2013;9(380):705-6, 708-11.
43. Beauverd Y, Louis-Simonet M, Boehlen F, Fontana P. Surveillance biologique des héparines et du fondaparinux. *Rev Med Suisse.* 19 oct 2011;313(37):2014-7.
44. Pelsez-Rouillé A, Gondé H, Demeilliers Pfister G, Varin R, Le Cam Duchez V, Billoir P. Prise en charge d'une allergie à l'héparine : un *case report* et une revue de la littérature. *Rev Fr Allergol.* 1 avr 2020;60(3):170-4.

45. 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.* juill 2013;132(1):131-9.
46. Berkun Y, Haviv YS, Schwartz LB, Shalit M. Heparin-induced recurrent anaphylaxis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* déc 2004;34(12):1916-8.
47. Wijesiriwardana, Ajith; Lees, David AR; Lush, Christopher. Fondaparinux as anticoagulant in a pregnant woman with heparin allergy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 17(2):p 147-149, March 2006.
48. Chen T, Lan L, Sun W, Yu J, Lu B, Chen L, et al. Localized and Generalized Skin Adverse Drug Reactions to Nadroparin Calcium Injection in 6 Cases of Pregnant Women. *J Healthc Eng.* 2022;2022:5622482.
49. Trautmann A, Seitz CS. Heparin Allergy: Delayed-Type Non-IgE-Mediated Allergic Hypersensitivity to Subcutaneous Heparin Injection. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1 août 2009;29(3):469-80.
50. Dabas G, De D, Handa S, Aggarwal D. Delayed-type hypersensitivity reaction to enoxaparin in a pregnant woman. *Postgrad Med J.* sept 2019;95(1127):506.
51. Daveluy A, Milpied B, Barbaud A, Lebrun-Vignes B, Gouraud A, Laroche ML, et al. Fluindione and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an unrecognised adverse effect? *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2012;68(1):101-5.
52. Bobot M, Coen M, Simon C, Daniel L, Habib G, Serratrice J. DRESS syndrome with thrombotic microangiopathy revealing a Noonan syndrome: Case report. *Medicine (Baltimore).* avr 2018;97(15):e0297.
53. Frouin E, Roth B, Grange A, Grange F, Tortel MC, Guillaume JC. [Hypersensitivity to fluindione (Previscan). Positive skin patch tests]. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2005;132(12 Pt 1):1000-2.
54. Sparsa A, Bédane C, Benazahary H, De Vencay P, Gauthier ML, Le Brun V, et al. [Drug hypersensitive syndrome caused by fluindione]. *Ann Dermatol Venereol.* oct 2001;128(10 Pt 1):1014-8.
55. Legeay S, Faure S. Warfarine et clarithromycine. *Actual Pharm.* 1 nov 2021;60(610):13-5.
56. Carli G, Farsi A, Chiarini F, Lippolis D, Cortellini G. Hypersensitivity reactions to non-vitamin K oral anticoagulants - a review of literature and diagnostic work-up proposal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* janv 2019;51(1):7-14.
57. Gosse L, Soria A, Bauvin O, Viard D, Delon F, Barbaud A, et al. Skin adverse reactions to direct oral anticoagulants in patients referred to dermatology-allergology departments of the FISARD group (French Investigators for Skin Adverse Reactions to Drugs). *Ann Dermatol Venereol.* sept 2022;149(3):207-8.
58. Nassif D, Weatherston N, Nassif A. Medication-Induced Pruritus From Direct Oral Anticoagulants. *Fed Pract.* déc 2017;34(12):36-7.
59. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 27 nov 2018;2(22):3317-59.
60. Feucht F, Richart P, Trillot N, Ghesquiere L, Garabedian C, Subtil D. Should pregnant women with anticoagulant prophylaxis benefit from scheduled delivery? *Arch Gynecol Obstet.* mai 2021;303(5):1191-6.
61. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* juin 2010;24(3):339-52.
62. Struble E, Harrouk W, DeFelice A, Tesfamariam B. Nonclinical aspects of venous thrombosis in pregnancy. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* sept 2015;105(3):190-200.
63. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth.* 1 déc 2015;115:ii75-88.
64. Jean Marie Connors, Martina Murphy. Anticoagulation During Pregnancy. *ASH Clinical News.* 2021
65. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2010;1205:106-17.
66. Anticoagulants anti-vitamine K (AVK) – Grossesse – Le CRAT
67. Jerjes-Sánchez C, Rodriguez D, Farjat AE, Kayani G, MacCallum P, Lopes RD, et al. Pregnancy-Associated Venous Thromboembolism: Insights from GARFIELD-VTE. *TH Open Companion J Thromb*

Haemost. janv 2021;5(1):e24-34.

68. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Van Der Meer J, Büller HR. High rate of skin complications due to low-molecular-weight heparins in pregnant women. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2003;1(4):859-61.
69. A Aijaz , J Nelson, N Naseer. Management of heparin allergy in pregnancy. *American Journal of Hematology.* 2001
70. Kajita A, Sato E, Imafuku S. Hypersensitivity due to unfractionated heparin treatment in a pregnant woman. *J Dermatol.* nov 2020;47(11):e419-21.
71. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2016;41(1):92-128.
72. Piette V, Demoly P. Tests allergiques durant la grossesse. *Rev Fr Allergol.* 1 sept 2009;49(5):443-6.
73. Pali-Schöll I, Namazy J, Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. *World Allergy Organ J.* 2 mars 2017;10(1):10.
74. Ludwig RJ, Schindewolf M, Utikal J, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Management of cutaneous type IV hypersensitivity reactions induced by heparin. *Thromb Haemost.* nov 2006;96(5):611-7.
75. Schindewolf M, Recke A, Zillikens D, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ. Nadroparin carries a potentially high risk of inducing cutaneous delayed-type hypersensitivity responses. *Contact Dermatitis.* juill 2017;77(1):35-41.
76. J Harenberg, G Huhle, L Wang, U Hoffmann, Ch Bayerl, M Kerowgan. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. *Allergy* mai 1999
77. Sacher C, Hunzelmann N. Tolerance to the synthetic pentasaccharide fondaparinux in heparin sensitization. *Allergy.* déc 2003;58(12):1318-9.
78. Ludwig RJ, Schindewolf M, Alban S, Kaufmann R, Lindhoff-Last E, Boehncke WH. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. *Thromb Haemost.* déc 2005;94(6):1265-9.
79. Schindewolf, Marc et al.. Heparin-induced skin lesions *The Lancet*, Volume 380, Issue 9856, 1867 - 1879
80. Jappe U, Juschka U, Kuner N, Hausen BM, Krohn K. Fondaparinux: a suitable alternative in cases of delayed-type allergy to heparins and semisynthetic heparinoids? A study of 7 cases. *Contact Dermatitis.* 2004;51(2):67-72.
81. M Schindewolf 1, H N Magnani, E Lindhoff-Last. Danaparoid in pregnancy in cases of heparin intolerance - use in 59 cases. *Hamostaseologie.* mai 2007
82. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest.* févr 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
83. Gaigl Z, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Tolerance to intravenous heparin in patients with delayed-type hypersensitivity to heparins: a prospective study. *Br J Haematol.* févr 2005;128(3):389-92.
84. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 28 oct 2003;108(17):2062-5.

X. LISTE DES TABLES

<i>Tableau 1. Classification de Gell et Combs selon Jutel et al. (2)</i>	10
<i>Tableau 2. Grade de sévérité selon Ring et Messmer. (11)</i>	15
<i>Tableau 3. Résumé des principales toxidermies</i>	17
<i>Tableau 4. Échelle d'évaluation des patch-tests selon l'ICDRG (25)</i>	20
<i>Tableau 5. Caractéristiques des différents anticoagulants. (37)</i>	25
<i>Tableau 6. Tableau de croisement des tests cutanés positifs pour les héparines.</i>	56
<i>Tableau 7. Caractéristiques des patientes</i>	60
<i>Tableau 8. Résultats des tests allergologiques des patientes</i>	61

XI. LISTE DES FIGURES

Figure 1. Mécanisme haptène/pro haptène et PI-concept (4)	10
Figure 2. Représentation de l'HSI (7)	12
Figure 3. Physiopathologie de la PEAG, DRESS et NET/ STJ selon les cours d'allergologie de la faculté de Lyon.	14
Figure 4. Réalisation des tests allergologiques selon Barbaud et al. (21–23)	18
Figure 5. Pose de patch test, CHU de Lille.....	19
Figure 6. Prick-test (29)	21
Figure 7. IDR négatives (CHU de Lille)	22
Figure 8. Arbre décisionnel pour la réalisation du test de provocation, selon Barbaud et al., 2024. (21)	23
Figure 9. Mécanisme d'action des différents anticoagulants (38).....	25
Figure 10. Mécanisme d'action des héparines (43)	27
Figure 11. Lésions eczématiforme après injection de dalteparine (49) et d'énoxaparine	28
Figure 12. Prise en charge en cas d'HSR aux héparines selon Trautmann et al.....	28
Figure 13. Mécanisme d'action des AVK (55).....	29
Figure 14. Prise en charge en cas d'hypersensibilité aux AOD selon Carli et al.(56).....	30
Figure 15. Modifications des facteurs de coagulation durant la grossesse (63).....	32
Figure 16. Algorithme de prise en charge en cas d'hypersensibilité aux héparines au CHU de Lille.	36
Figure 17. Diagramme de flux de la population étudiée	43
Figure 18. Répartition des terrains atopiques chez 5 patientes.	44
Figure 19. Contexte clinique lors des premiers signes d'hypersensibilité	45
Figure 20. Répartition des anticoagulants responsables de manifestation d'hypersensibilité	47
Figure 21. Prise en charge avant les tests dans notre étude	48
Figure 22. Répartition du nombre de patientes ayant présenté des tests allergologiques positifs selon le traitement anticoagulant.	49
Figure 23. Répartition du début de la positivité des tests allergologiques.....	50
Figure 24. Répartition des tests allergologiques positifs chez les neuf patientes selon les différents anticoagulants.....	53
Figure 25. Répartition des tests allergologiques positifs selon les anticoagulants suspectés.....	57
Figure 26. Structure moléculaire du penta saccharide dans HNF (en haut) et fondaparinux (en bas) selon Schindewolf et al. (40)	69
Figure 27. Proposition de mise à jour de l'algorithme de prise en charge en cas d'hypersensibilité aux héparines au CHU de Lille.	73

AUTEURE : Nom : DEBACKER Date de soutenance : 10 janvier 2025 Titre de la thèse : Prise en charge allergologique en cas de suspicion d'hypersensibilité aux anticoagulants dans un contexte de grossesse ou de post-partum : cohorte rétrospective. Thèse - Médecine - Lille 2025 Cadre de classement : Allergologie DES + FST/option : Allergologie Mots-clés : Anticoagulants, héparines, hypersensibilité, allergie, femme enceinte, grossesse	Prénom : Julie
Objectif : Les anticoagulants peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité chez les femmes avec un contexte de grossesse plus fréquemment qu'en population générale. Ce contexte est donc une préoccupation majeure car l'anticoagulation est souvent cruciale pour le bon déroulement de leur grossesse et du post-partum. Nous avons établi un algorithme de prise en charge au CHU de Lille que nous avons pour objectif d'évaluer dans le cadre de cette étude. Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive monocentrique avec un recueil rétrospectif. Les patientes ont été incluses à partir des registres de patients venus en hôpital de jour de dermatologie ou pneumo-immuno-allergologie au CHU de Lille entre le 1^{er} janvier 2012 et le 1^{er} mai 2024 pour l'exploration d'une suspicion d'allergie cutanée aux héparines dans le contexte de leur grossesse ou du post-partum. Résultats : nous avons inclus 16 patientes dont 14 avaient présenté une réaction d'hypersensibilité retardée. L'anticoagulant le plus souvent suspecté était l'énoxaparine pour 11 d'entre elles et la tinzaparine pour 7 patientes. L'ensemble des patientes ont été testées en dehors de la grossesse ou de l'allaitement. Dans 9 cas sur 14 (64,28%), les tests allergologiques étaient positifs. Les intradermoréactions avec lecture retardée étaient les tests cutanés les plus fréquemment positifs. Concernant les réactions croisées, l'énoxaparine, la tinzaparine, l'héparine sodique et l'héparine calcique croisaient dans plus de 75% des cas en tests cutanés. Durant la grossesse, les patientes bénéficiaient le plus souvent d'un switch d'héparine de bas poids moléculaire, cela s'est avéré inefficace dans 8/11 cas avec une persistance des symptômes. Seul le passage au fondaparinux ou au danaparotide sodique avait permis une rémission des symptômes chez 2/3 patientes. À la suite de la procédure de tests allergologiques, les patientes ont majoritairement été autorisées à reprendre le fondaparinux. Conclusion : une sensibilisation aux héparines durant la grossesse n'est pas un événement rare et les réactions croisées apparaissent fréquentes soulignant la complexité pour la prise en charge de ces patientes dans un contexte à risque. Notre étude souligne l'importance d'une exploration allergologique à distance de la grossesse afin d'explorer les contre-indications formelles aux anticoagulants.	
<u>Composition du Jury :</u> Président : Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ Assesseurs : Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN Madame la Docteure Nathalie TRILLOT Madame la Docteure Diane PELLETIER DE CHAMBURE Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX	