NÉCROSE CUTANÉE APRÈS TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE PAR HÉPARINE

C. DENOËL (1), V. FONTINOIS (2), H. FAVAREL (3), L. SOUBIRAC (4), R. LOPEZ (4), J.-L. GROLLEAU (5), J.-P. CHAVOIN (6)

RÉSUMÉ : Les auteurs présentent un cas de nécrose cutanée survenue à la suite d'une héparinoprophylaxie postopératoire. La physiopathogénie ainsi que l'attitude clinique sont discutées.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 46 ans est admise au CHU de Toulouse le 7/3/2002 pour une nécrose de 13 × 7 cm au niveau de l'union du 1/3 supérieur et du 1/3 moyen de la face antéro-externe de la cuisse droite.

Dans ses antécédents, on note une arthroscopie du genou en 1997 et une urticaire géante en 1986. Tous les tests effectués n'ont pas permis d'en retrouver l'étiologie.

Le 26 février 2002, la patiente est opérée d'un fibrome utérin dont l'examen anatomopathologique a confirmé la bénignité. Une hystérectomie par voie haute (incision de Pfamenstiel) est réalisée. La veille de l'intervention, 5.000 UI d'héparine calcique sont injectées matin et soir en sous-cutané au niveau de la cuisse droite en prévention d'une maladie thrombo-embolique. Le traitement est poursuivi en postopératoire. Une induration locale indolore est observée à partir de la 36ème heure, sans dyschromie cutanée. Compte tenu de la bénignité clinique de cette induration, le traitement est poursuivi. Le 2 mars, l'héparine calcique est remplacée par 2.500 UI (1 ×/j) d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Le site d'injection reste le même. Le lendemain apparaît un placard érythémateux douloureux au niveau de ce site. Un jour plus tard surviennent trois macules cutanées noires infracentimétriques d'allure non inflammatoire. Ces lésions vont confluer les jours suivants pour aboutir à l'image clinique observée lors du transfert de la patiente dans notre service (fig. 1). L'examen doppler est sans particularité et l'échographie ne montre qu'un œdème sous-cutané. Les tests de laboratoire révèlent une chute des plaquettes entre le 28 février et le 7 mars avec des taux respectifs de 380.000/mm³ et 161.000/mm³. Des anticorps anti-Héparine-PF4 sont également mis en évidence. Le diagnostic de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II est alors posé. Les injections sont immédiatement stoppées. Le jour même, la prévention thromboembolique est assurée par un protocole thérapeutique faisant intervenir le danaparoïde qui est un héparinoïde de faible poids moléculaire.

(1) Attaché des hôpitaux, (2) Etudiante en médecine (UCL), (3) Anesthésiste, (4) Interne en Chirurgie, (5) Professeur de Chirurgie plastique, (6) Chef du Service de Chirurgie plastique, CHU de Rangueil, Toulouse, France.

SKIN NECROSIS FOLLOWING PROPHYLACTIC TREATMENT WITH HEPARIN

SUMMARY : The authors present a case of cutaneous necrosis following local injection of heparin. The physiopathology and the clinical aspect are discussed.

KEYSWORDS : *Heparin - Necrosis - Skin - Thrombocytopenia*

Fig. 1. Nécrose cutanée en carte de géographie au niveau du site d'injection.

Le 8 mars, un débridement de la lésion est réalisé. L'excision intéresse les plans sous-cutanés jusqu'au tenseur du fascia lata (fig. 2a). Ce dernier, non vascularisé, est réséqué (fig. 2b). Le muscle vaste latéral sous-jacent présente des zones de nécrose focale (fig. 2c). Un parage musculaire superficiel permet d'obtenir une base bien vascularisée (fig. 2d). Le même jour, le danaparoïde est injecté en sous-cutané au niveau de la paroi abdominale à raison de 750 U, 3 ×/j. La lésion est laissée en cicatrisation dirigée. La fermeture est obtenue 5 semaines plus tard avec un complément chirurgical permettant un affrontement des berges.

DISCUSSION

La nécrose cutanée est une complication rare du traitement par héparine. Elle apparaît généralement entre le 6ème et le 12ème jour après le début de l'héparinothérapie et débute par un érythème évoluant rapidement vers la nécrose (1-4). Cette dernière peut se manifester au niveau du site d'injection, comme dans le cas présent, mais peut également s'observer à distance (2).

Fig. 2a. Résection cutanéo-graisseuse de plaine épaisseur jusqu'au niveau du tenseur du fascia lata.

Fig. 2c. La résection du tenseur du fascia lata expose le muscle vaste latéral partiellement nécrotique.

Fig. 2b. La scarification du tenseur du fascia lata ne montre pas de signe de vitalité.

Fig. 2d. Résultat final de la plaie à la fin de la phase de débridement. Le muscle vaste latéral est largement exposé.

On note également une nette diminution plaquettaire ainsi que la présence d'anticorps anti-héparine-PF4 prouvant la réaction immuno-allergique. La formation de complexes PF4-héparine entraîne l'apparition d'anticorps dont l'interaction avec les complexes PF4-héparine active les plaquettes via leurs récepteurs au fragment Fc, provoquant leur agrégation et des thromboses (2, 3, 5, 6). Ces anticorps peuvent également se fixer sur des complexes formés par le PF4 et les glycosaminoglycanes (molécules héparine-like), situés à la surface des cellules endothéliales, entraînant des lésions vasculaires et prédisposant ainsi le patient à une coagulation intravasculaire en présence d'héparine (2, 7).

Des réaction d'hypersensibilités retardées à l'héparine calcique ont également été décrites (8). Sur le plan physiopathologique, il ne semble pas s'agir d'un équivalent de nécrose à l'héparine. Les manifestations cutanées sont des plaques eczématiformes ou des infiltrations en regard des points d'injection de l'anticoagulant. Aucun foyer de nécrose n'est observé. Le délai d'apparition est plus long (de 10 à 15 jours) et il n'existe aucun microthrombi ou éléments en faveur d'un phénomène d'Arthus à l'histologie.

En cas de nécrose cutanée induite par l'héparine, il est nécessaire de suspendre immédiatement ce traitement et de réséquer le tissu nécrotique. Il est préférable de ne pas refermer la plaie d'emblée s'il existe le moindre doute concernant l'activité résiduelle de la chimionécrose tissulaire. Si un traitement antithrombotique est toujours indispensable, le danaparoïde est préconisé. Cette molécule est utilisée dans le traitement antithrombotique substitutif chez des patients présentant une TIH de type II.

Il présente un faible risque de réactions croisées avec l'héparine standard et les HBPM au niveau plaquettaire. Ce risque peut-être évalué à l'aide d'un test d'agrégation plaquettaire *in vitro* (2, 9). L'héparinothérapie peut également être

remplacée par de la lépirudine ou de l'acide acétylsalicylique (10).

BIBLIOGRAPHIE

1. Füreder W, Kyrle PA, Gisslinger H, Lechner K.— Low molecular weight heparin-induced skin necrosis. *Ann Hematol*, 1998, **77**, 127-130.
2. Tietge UJF, Schmidt HH-J, Jäckel E, et al.— Low molecular weight heparin-induced skin necrosis occurring distant from injection sites and without thrombocytopenia. *J Intern Med*, 1998, **243**, 313-315.
3. Warkentin TE.— Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol*, 1996, **92**, 494-497.
4. White PW, Sadd JR, Nensel RE.— Thrombotic complications of heparin in therapy including six cases of heparin-induced skin necrosis. *Ann Surg*, 1979, **190**, 595-608.
5. Aster RH.— Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1374-1376.
6. Balestra B, Quadri P, Demarmels Biasutti F, et al.— Low molecular weight heparin-induced thrombocytopenia and skin necrosis distant from injection sites. *Eur J Haematol*, 1994, **53**, 61-63.
7. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH.— Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia / thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*, 1994, **93**, 81-88.
8. Dupin N, Bagot M, Wechsler J, Revuz J.— Réaction d'hypersensibilité à la calciparine. *Ann Dermatol Venereol*, 1993, **120**, 845-846.
9. Allain P.— *Les médicaments*. CdM Editions, 3e éd. 427-428.
10. Boshkov LK,Warkentin TE, Hayward CPM, et al.— Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis : clinical and laboratory studies. *Br J Haematol*, 1993, **84**, 322-328.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Denoël. Service de Chirurgie plastique, CHU Sart Tilman, B35, 4000 Liège.