Acta allergologica, 1959, XIV, 461–469

Institut Léon Fredericq (Physiologie), Service de la Transfusion Sanguine (Prof. P. Moureau), Institut de Clinique et de Pathologie médicales (Prof. J. Roskam), Liège, Belgique.

REACTIONS FEBRILES TARDIVES APRES EXSANGUINO-TRANSFUSION

Par

J. LECOMTE, A. ANDRÉ* & CH. LAPIÈRE

Les transfusions sanguines d'ordre médical, administrées selon les règles habituelles, sont en général de volume peu important (250 à 500 ml) ; elles renferment 20 à 30 g de protéines homologues. Certaines d'entre elles, même si elles ont été immédiatement bien tolérées, sont exceptionnellement suivies de réactions allergiques retardées de type sérique qui surviennent après un délai de 10 à 15 jours (*Lecomte* & *Jossa* 1957).

Les exsanguino-transfusions, nécessitant l'utilisation de quantités massives de sang, entraînent, entre autres conséquences, l'introduction parentérale de quantités importantes de protéines homologues, 200 à 300 g, ou davantage si l'opération doit être répétée.

Comme l'étude statistique des accidents sérothérapiques montre qu'il existe un rapport direct entre la quantité de sérum hétérologue administrée et la fréquence des maladies sériques que ce dernier déclenche (*Schmidt* 1941), nous avons été amenés à vérifier si les exsanguino-transfusions sont suivies d'accidents retardés, de nature allergique.

* Nous remercions le Professeur *Lambrecht,* du Service de Pédiatrie, de nous avoir permis de suivre l'évolution des nouveau-nés exsanguinés.

MATERIEL

Notre enquête s'intéresse à la fois à des malades adultes atteints de blocage rénal, toxique ou post-infectieux, et à des nouveau-nés victimes d'isoimmunisation, anti-Rh pour la plupart. Nous avons ainsi étudié 2 groupes de patients d'âge distinct, aux potentialités immunitaires différentes.

1. – Malades adultes.

Dix-sept malades ont été exsanguinés, de 1952 à 1959, à la Clinique médicale A (Prof. Roskam). Nous n'avons pas pris en considération ceux dont le décès était survenu précocement après l'intervention. Nous avons aussi négligé l'étude des malades dont l'évolution ultérieure avait été marquée par des incidents infectieux avérés: phlébites à l'endroit du cathétérisme, abcès divers, cystite, ... susceptibles de perturber la courbe thermique.

Après ce triage préalable, 11 malades ont été retenus. Ces 11 malades, âgés de 19 à 36 ans, comprennent 10 femmes et 1 homme. Ils ont tous présenté un blocage rénal avec anurie. L'étiologie de celle-ci est la suivante:

TABLEAU I

Transfusion de sang incompatible	1
Intoxication mercurielle	4
Infection post-abortum à perfringens	4
Intoxication par AsH_3	1
Néphrite aiguë	1

L'exsanguino-transfusion a été entreprise chez certains dans le double but d'extraire du plasma l'hémoglobine libre et de lutter contre l'anémie concomitante. Chez les autres, elle tendait à réduire l'intoxication endogène que provoque la suppression de l'émonctoire rénal.

Elle a dû être répétée à deux reprises chez 6 d'entre eux.

2. – Nouveau-nés.

Nous avons étudié 40 dossiers de nouveau-nés chez qui l'exsanguino-transfusion avait été entreprise pour éliminer la bili-

rubine et les anticorps anti-Rh, ainsi que pour lutter contre l'anémie.

Nous avons écarté 13 d'entre eux; ils se rapportaient à des nourrissons ayant présenté, dans les suites immédiates, ou des atteintes gastro-intestinales, ou des infections rhino-pharyngo-pulmonaires de types variés, toutes susceptibles d'entraîner des réactions fébriles.

De la sorte, nous limitons notre étude aux sujets soumis à une exsanguino-transfusion, mais qui n'ont présenté ultérieurement ni infection ni complication explicable par les données cliniques actuelles.

TECHNIQUE

1. Les techniques d'exsanguination employées sont classiques.

Les échanges de sang se font en circuit fermé. Pour l'adulte, on emploie la seringue à 3 voies de *Tzanck,* dont l'une est reliée à un cathéter en plastique. Celui-ci, introduit dans une veine, permet ou d'injecter ou de retirer du sang par le même vaisseau. On utilise généralement une veine du bras.

Nous avons légèrement modifié cette technique en réservant ce cathéter uniquement pour l'injection; ceci nous permet de régler, de façon précise, les quantités de sang injectées. Pour les soustractions sanguines, nous introduisons un cathéter par la veine saphène jusque la veine fémorale. Le sang est alors retiré suivant un rythme imposé par celui de l'injection. Afin d'éviter toute erreur, à chaque flacon injecté correspond un autre, vide, qui sert à recueillir le sang soutiré. Nous pouvons de la sorte surveiller de façon précise, les modifications éventuelles des volumes administré ou soustrait.

Chez l'enfant, nous employons la technique de *Diamond,* connue depuis 1947. Celle-ci utilise également un cathéter relié à une seringue à 3 voies, mais introduit par la veine ombilicale jusqu'à la veine cave. Ainsi, on peut pratiquer l'exsanguination à l'aide de la seule veine ombilicale. L'injection se fait par

fractions de 10 cc, afin de ne pas provoquer chez l'enfant de brusques variations de volume sanguin.

2. Chez l'adulte ou chez l'enfant, nous avons exsanguiné en moyenne deux fois le volume de la masse sanguine totale, ce qui nous assure à peu près un renouvellement de 85 % de cette dernière.

Quelle est approximativement la quantité de protéines étrangères introduites lors de cette opération? Si on admet que chaque litre de sang renferme 65 g de protéines, et que 85 % de la masse de sang ont été remplacés, on a donc introduit par litre de sang circulant, 52 g de protéines étrangères, ce qui donne, pour une masse totale de 5 litres 500 de sang, 210 g de ces dernières (ou 3 g/kg).

D'autre part, on peut calculer aisément que si on effectue chez un adulte une exsanguination d'un volume total de 11 litres (dont on doit soustraire la quantité d'anticoagulant, soit 240 cc par litre de sang), on a, en réalité, effectué une exsanguino-transfusion à l'aide de 8.360 cc de sang total, contenant à peu près 550 g de protéines: on a donc fait passer par le circuit veineux 550 g de protéines étrangères.

De même, chez un enfant dont le poids moyen est de 3,5 kg et la masse sanguine totale de 290 cc, on introduit, en exsanguinant deux fois son volume sanguin, 19 g de protéines après que 39 g de protéines étrangères aient transité par le circuit veineux (5,3 g/kg).

Le sang administré aux adultes et aux nouveau-nés est préparé par le même service de Transfusion. Le matériel d'injection est commun. Les mêmes médecins transfuseurs s'occupent de ces patients.

Bref, aucune variante, ni technique ni opératoire, ne différencie, *a priori,* les deux groupes de malades observés.

REACTIONS OBSERVEES

A. – *Manifestations précoces.*

L'examen des manifestations précoces éventuellement présentées par les adultes est rendu impossible par la préparation médicamenteuse à laquelle est préventivement soumis le patient exsanguiné. Analgésiques, stupéfiants, anti-histaminiques de synthèse, gluconate calcique sont systématiquement administrés. Dans ces conditions, les effets d'une libération anaphylactique d'histamine, par exemple, ne sont pas cliniquement décelables.

Toutefois, chez une malade – non reprise dans cette étude –, qui n'avait pas reçu d'anti-histaminiques, nous avons pu observer, après administration du 3me litre de sang, l'apparition subite d'un érythème thoraco-facial, avec hypotension artérielle, suivie d'urticaire palpébrale. L'histamine plasmatique libre était simultanément accrue (*Lecomte* & *Jossa* 1956).

B. – *Manifestations tardives.*

a) *Adultes.*

1) Parmi les 11 adultes qui ont subi une ou plusieurs exsanguino-transfusions sans incident infectieux ultérieur, 10 ont présenté tardivement de la *température*. Celle-ci survient de manière progressive, atteint son maximum en 3 jours; ce dernier varie entre 37°6 et 38°8 C. La fièvre dure de 4 à 12 jours; elle présente sur le nycthémère des variations de 0,5 à 0,8° C. Cette hyperthermie suit l'exsanguino-transfusion de 15 jours en moyenne.

Elle n'est en rapport ni avec le rétablissement de la diurèse ni avec la disparition de l'intoxication endogène. Elle ne pré sente aucune relation avec le processus qui est à l'origine du blocage rénal. Elle n'est pas associée à l'administration régulière d'un antibiotique; elle n'est pas modifiée par leur administration.

2) La hausse thermique s'est accompagnée d'une *élévation de la vitesse de sédimentation* (3 cas) ou d'une stabilisation de la vitesse à des valeurs élevées (7 cas).

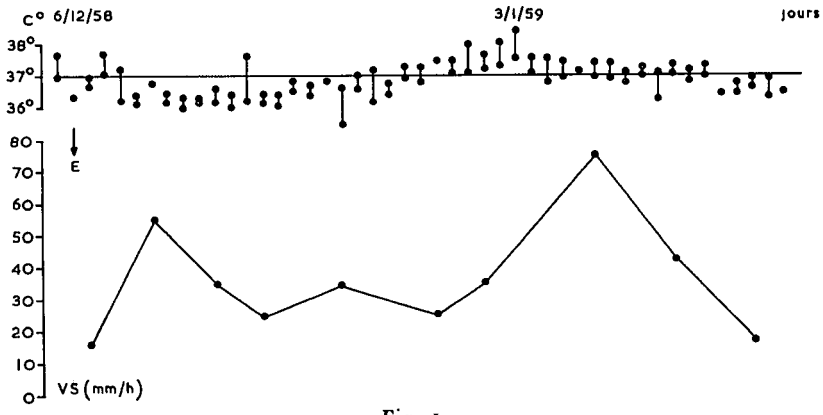


Fig. 1.

En haut: variations thermiques journalières, exprimées en degrés, C°, en fonction de la durée qui s'écoule après l'exsanguino-transfusion (E).

En bas: comportement de la vitesse de sédimentation au cours de la même période (mm de chute mesurés au cours de la 1re heure).

A noter la hausse thermique tardive que n'explique aucun phénomène infectieux surajouté. Simultanément, augmentation de la vitesse de sédimentation.

3) Deux malades ont présenté, outre la fièvre, des symptômes cliniques très caractéristiques. En voici la description:

α) En août 1956, notre patiente est victime d'une septicémie à *perfringens, post-abortum.* Elle subit trois exsanguino-transfusions successives, dont la dernière a lieu le 14/8. Le 20, la température s'élève; elle s'accompagne d'une éruption urticarienne généralisée, prurigineuse, non supprimée par les anti-histaminiques. L'éruption durera 10 jours; sa disparition démasquera la présence d'un semis pétéchial important. La température s'éteindra le 8/9.

β) Le 18/VI/57, la malade présente après curetage *post-abortum,* un blocage rénal associé à de l'hémoglobinémie et, ultérieurement, à un ictère orangé. Au 13me jour de l'anurie, une exsanguino-transfusion est effectuée. Cinq jours plus tard, la malade se plaint de prurit au niveau du pli du coude gauche, vite suivi d'une éruption maculo-papuleuse, qui se généralise le lendemain; elle persistera 10 jours, toujours prurigineuse, fébrile, accompagnée d'une accélération de la V.S. Elle sera suivie d'une desquamation importante. Cultures de gorge régulièrement négatives.

b) *Nouveau-nés.*

Des 27 nouveau-nés dont nous avons retenu l'histoire, 1 seul a présenté une nette élévation thermique, atteignant 39° C le 7me jour qui a suivi l'exsanguino-transfusion.

Aucun d'entre eux n'a souffert ni d'éruption ni d'urticaire tardives.

TABLEAU II

Proportions de réactions fébriles tardives en fonction de l'âge du malade.

Malades exsanguinés	Nombre total	Malades sans pyrexie tardive	Malades avec pyrexie	%
Nouveau-nés	27	26	1	3
Adultes	11	1	10	92

DISCUSSION

1. – Chez 90 % environ des adultes soumis à une exsanguino-transfusion, un mouvement fébrile se dessine, que n'explique ni une infection associée au processus causal, ni une contamination liée à la manœuvre de soustraction sanguine. Cette température s'accompagne occasionnellement de symptômes habituellement décelés au cours des maladies de sensibilisation : prurit, éruption érythémato-papuleuse, notamment.

Ce syndrome clinique, présenté par deux de nos malades, offre une nette analogie avec les accidents post-sérothérapiques. Nous y retrouvons : fièvre, rashes, augmentation de la vitesse de sédimentation. Le délai après lequel il survient se confond pratiquement avec celui des accidents allergiques de type sérique.

2. – Ces analogies nous autorisent, croyons-nous, à proposer pour expliquer la genèse du mouvement fébrile, l'hypothèse suivante.

L'introduction de grandes quantités de protéines homologues que provoque l'exsanguino-transfusion déclenche la synthèse des anticorps correspondants. La maladie immunologique qui, après un certain délai, témoigne de leur union tissulaire avec les antigènes qui ont déclenché leur formation, prend

l'allure d'une réaction de type sérique, dont le symptôme le plus fréquent est la hausse thermique.

La température observé quinze jours après exsanguino-transfusion serait donc de nature allergique.

Ces réactions tardives sont exceptionnelles après simple transfusion, parce que cette dernière provoque l'introduction parentérale d'une quantité de protéines homologues beaucoup moindre qu'à la suite d'une exsanguination.

3. – Une confirmation importante de cette hypothèse nous est apportée par le fait que ces accidents fébriles sont beaucoup plus rares chez les nouveau-nés. Chez ces derniers d'ailleurs, la fréquence des maladies allergiques post-sérothérapiques est moins élevée que chez l'adulte (*Schmidt* 1941), ce qui s'expliquerait par une synthèse moins active d'anticorps en réponse à une stimulation antigénique de même importance.

CONCLUSIONS

Chez l'adulte, l'exsanguino-transfusion s'accompagne, dans 90 % des cas, d'une période d'hyperthermie prolongée, survenant sans complication infectieuse intercurrente. Parfois, simultanément se déclenchent du prurit et de l'urticaire.

L'origine allergique de ces manifestations est très probable.

RESUME

A titre exceptionnel, des maladies de type sérique ont été décrites après transfusions sanguines de sang compatible.

Nous avons recherché la raison de cette manifestation particulière, et nous avons conclu que la rareté des accidents dépendait essentiellement en l'occurence des petites quantités de matériel antigénique administrées lors d'une transfusion unique. Si l'on en transfuse des quantités plus massives, par exemple par exsanguino-transfusion, le pourcentage de ces accidents s'accroît d'une manière considérable.

L'allure clinique des réactions alors provoquées est décrite.

BIBLIOGRAPHIE

Diamond: cité par *Bessis, M.* dans « Maladie hémolytique du Nouveau-Né », Masson et Cie, Paris, 1947, p. 216.

Jossa, P. & *Lecomte, J.:* Diagnostic précoce des réactions allergiques post-transfusionnelles. C. R. 3me Congrès Biologie clinique, Bruxelles, 1957.

Lecomte, J. & *Jossa, P.:* Acta Clin. Belg., *11*, 259, 1956.

Schmidt, H.: Grundlagen der Spezifischen Therapie, Schultz Verlag, Berlin, 1941.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.