



État de l'art
Allergie et transfusion
Transfusion and allergy

P.-M. Mertes^{a,*}, K. Boudjedir^c

^a Pôle anesthésie, réanimations chirurgicales, SAMU, nouvel hôpital Civil, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^b Groupe Choc, Contrat AVENIR Inserm U 961, faculté de médecine, université de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins (BIOVAC), agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 143-146, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis cedex, France

Résumé

Les réactions d'hypersensibilité immédiate, allergiques ou non, peuvent survenir après transfusion de tout produit sanguin labile. Selon les séries, elles représentent la deuxième ou la troisième cause d'événements indésirables associés à la transfusion. Cette revue résume les connaissances physiopathologiques actuelles et les principes du diagnostic et de la prise en charge de ces réactions.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Transfusion ; Tryptase ; Histamine ; Hémostase

Abstract

Hypersensitivity or allergic reactions can occur after transfusion of any kind of blood products. They represent the second or third causes adverse events related to labile blood product administration. This review summarizes their physiopathology, and the current guidelines regarding their diagnosis and treatment.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Transfusion; Tryptase; Histamine; Hemostasis

1. Introduction

Les réactions dites « allergiques » aux produits sanguins labiles (PSL) représentent, dans la plupart des séries, le deuxième ou le troisième événement indésirable en fréquence et constituent donc une préoccupation importante en transfusion [1–6].

2. Mécanismes physiopathologiques des réactions « allergiques » aux produits sanguins labiles

Dans le domaine de l'hémostase, le terme d'hypersensibilité allergique est habituellement proposé pour des réactions secondaires, survenant précocement durant

ou au décours d'une transfusion et qui ressemblent cliniquement à de l'allergie [7]. En réalité, ces réactions recouvrent des réactions d'hypersensibilité immédiate de mécanisme immunologique, classiquement IgE-dépendantes mais également non immunologiques et de mécanisme moins bien connu. Le terme « allergique » est donc attribué par excès, si l'on se réfère aux dénominations actuellement en usage dans le domaine de l'allergie médicamenteuse [8]. Par ailleurs, certaines réactions mettant en jeu un mécanisme immunologique, telles que les complications hémolytiques, les allo-immunisations (hormis les immunisations contre les protéines plasmatiques), les RFNH, le TRALI, la GVH, le purpura post-transfusionnel et les TA-AIHA font l'objet d'analyses spécifiques et sont habituellement exclues du champ des réactions allergiques [3,9].

Bien que particulièrement fréquentes, la physiopathologie des réactions allergiques aux produits sanguins labiles reste mal connue. Les PSL sont des produits complexes, hétérogènes et

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : paul-michel.mertes@chru-strasbourg.fr (P.-M. Mertes).

dont la composition peut varier dans une certaine mesure en fonction de particularités liées aux donneurs, aux modes de préparation ou de conservation [3,10–12]. Des antigènes étrangers, des allo-anticorps, des contaminants du donneur comme les agents infectieux, des médicaments ou aliments du donneur passant dans le sang, de l’histamine, des cytokines... peuvent parfois être détectés à des taux variables. Le rôle de ces nombreux agents déclenchants ou favorisants, est suspecté, mais rarement exploré.

Schématiquement, trois situations, respectivement liées au receveur, au donneur et au PSL, sont habituellement décrites.

Dans les mécanismes dépendants du receveur, celui-ci possède des anticorps qui vont réagir avec un allergène contenu dans le PSL [2,7,13–17]. Ces réactions sont classiquement illustrées par les incidents liés à la présence d’un anticorps de type anti-IgA chez un patient ayant un déficit en IgA. Leur prévalence est plus élevée chez les sujets Caucasiens, comparée aux populations d’origine asiatique [14,18]. En dehors des stratégies d’éviction le plus souvent proposées, une observation originale de désensibilisation efficace chez un sujet déficient en IgA a récemment été rapportée [19]. De très nombreux anticorps ont été impliqués dans ce type de réaction (anticorps anti-protéines érythrocytaires, anticorps anti-haptoglobine, anticorps anti-facteur VIII, anticorps anti-C3, anti-C4, anti-albumine, anti-fibrinogène, anticorps dirigés contre des protéines plasmatiques d’un allotype différent). Des anticorps anti-oxyde d’éthylène, anti-hexaméthyl-diisocyanole, ou dirigés contre d’autres composés provenant des dispositifs de prélèvement ou de transfusion sont également régulièrement incriminés. Enfin, ces réactions peuvent être secondaires à la présence d’anticorps dirigés contre des molécules libres ou portées par des protéines plasmatiques, qu’il s’agisse de médicaments (ex. : anticorps anti-pénicilline chez un patient receveur d’un PSL contenant des β -lactamines), ou d’allergènes alimentaires [20].

Dans les mécanismes dépendants du donneur, le PSL transfusé contient des anticorps ou des lymphocytes provenant d’un donneur sensibilisé, qui vont déclencher une réaction chez le receveur [21–23]. Il s’agira par exemple de la transfusion d’un PSL contenant des anticorps IgE spécifiques à un patient porteur du composant correspondant. Ce risque transfusionnel est illustré par des observations de transfert passif d’allergie alimentaire [24], médicamenteuse, ou encore à des aéroallergènes [23]. La réalité de ce mécanisme est confortée par des enquêtes récentes qui indiquent l’existence d’une relation particulière entre les caractéristiques du receveur et la survenue d’un accident allergique, en particulier lors de transfusions plaquettaires [25]. Cela est particulièrement vrai chez le receveur atopique [26]. Des observations de réactions secondaires à la présence d’oligomères d’IgE chez le donneur, induisant une activation mastocytaire non spécifique chez le receveur ont été également récemment rapportées [27].

Enfin certaines réactions peuvent correspondre à un mécanisme dépendant du PSL lui-même. Ces réactions sont attribuées à la présence de médiateurs accumulés lors de sa préparation ou au cours de sa conservation [7]. Différents médiateurs ont été proposés dans la littérature, tels que l’histamine, les

bradykinines, la sérotonine, certaines fractions du complément activé (C3a, C5a), diverses cytokines, chimiokines et autres médiateurs (Platelet Facteur-4, β -thromboglobuline, Rantes, MIP-1 α , INF γ ...). Ces réactions sont à rapprocher des récentes observations de réactions allergiques secondaires à l’administration de plasma viro-atténué au bleu de méthylène, pour lesquelles une réaction liée à la présence de bleu de méthylène résiduel a été mise en évidence dans un faible nombre de cas, la présence d’allergène liée au processus de viro-atténuation lui-même étant suspectée dans la plupart des cas [10].

3. Épidémiologie

En 2011, selon les données du rapport d’hémovigilance de l’ANSM (ex. AFSSAPS), les EIR allergiques ont représenté la troisième cause d’événements indésirables chez le receveur, tous niveaux de gravité confondus, soit 18,1 % des EIR d’imputabilité 1 (possible) à 3 (certaine) déclarés à l’ANSM. Si on ne s’intéresse qu’aux EIR immédiats, survenant lors d’une transfusion, il s’agit alors de la deuxième cause, représentant environ 1 EIR sur trois. L’incidence observée est de 35,6/100 000 PSL cédés, mais elle est très variable selon le PSL (CGR : 12,0, plaquettes : 213,2, plasmas : 51,1/100 000 PSL). Elle peut également varier selon le mode de préparation des différents PSL. Ainsi, les réactions allergiques secondaires à la transfusion de mélange de concentré plaquettaire semblent moins fréquentes que celles observées avec des concentrées unitaires. De même, la réduction du volume plasmatique et le lavage diminuent la fréquence des réactions secondaires à la transfusion de concentrés globulaires et de plaquettes [28]. Enfin, une fréquence accrue des réactions allergiques au plasma viro-atténué par bleu de méthylène a été récemment rapportée en France [10]. Des variations concernant la fréquence de ces réactions sont parfois rapportées entre les pays. Différentes hypothèses, génétiques, environnementales pourraient être incriminées. Des différences concernant le mode de préparation des produits sont également évoquées [29].

4. Diagnostic

En l’absence de critère diagnostique absolu, la démonstration formelle de l’existence d’une réaction allergique en rapport avec l’administration d’un médicament est habituellement apportée par la reproduction de la symptomatologie lors d’un test de provocation. Cela est rarement possible dans le domaine de l’allergie médicamenteuse et tout aussi rarement envisageable en ce qui concerne les réactions d’hypersensibilité induite par un PSL. Le diagnostic positif repose donc sur un faisceau d’argument associant une symptomatologie clinique évocatrice, une relation temporelle compatible avec le diagnostic, c’est-à-dire survenant durant la transfusion ou dans les quatre heures suivantes, et sur l’absence d’autre cause évidente.

Les signes cutanéomuqueux sont les plus évocateurs, il peut s’agir d’une urticaire localisée ou généralisée, d’un érythème généralisé, d’un prurit, ou d’un angioedème de la face, des muqueuses. S’y associent de manière variable des signes cardiovasculaires (tachycardie, bradycardie troubles du

Tableau 1

Grades de sévérité et signes cliniques des réactions d'hypersensibilité immédiate aux produits sanguins labiles.

Grades de sévérité des allergies immédiates	Symptômes
I	Signes cutané-muqueux généraux : érythème, urticaire, angioedème
II	Au moins 2 organes atteints : signes cutané-muqueux, symptômes cardiovasculaires (hypotension modérée), symptômes respiratoires (toux, dyspnée), symptômes digestifs
III	Collapsus cardiovasculaire (choc, tachycardie ou bradycardie, arythmie), bronchospasme, $\pm$ symptômes de grade I ou II
IV	Arrêt cardiaque ou respiratoire Décès (par inefficacité des manœuvres de réanimation)

rythme, hypotension, collapsus, arrêt cardio-circulatoire), respiratoires (toux, dyspnée, wheezing, bronchospasme, cyanose, hypoxémie), digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale). Plus rarement, le diagnostic peut aussi être envisagé face à des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou gastro-intestinales isolées, sans symptôme cutané, a fortiori si elles sont associées, ou sévères.

Ces réactions peuvent être classées selon une échelle croissante selon la gravité des symptômes (Tableau 1), qui servira de guide à la prise en charge thérapeutique qui doit être adaptée à la sévérité et à la réponse clinique au traitement.

En cas de réactions sévères (grade 2 et plus), le diagnostic de réaction allergique peut être étayé par des dosages d'histamine et de tryptase réalisés au moment de la réaction, suivi d'un dosage de tryptase à distance (Tableau 2). Ces examens ont pour but de confirmer l'existence d'une activation des mastocytes, caractérisée par une élévation transitoire des taux de tryptase circulante habituellement associée à une réaction allergique à médiation IgE, ou d'une histaminolibération non spécifique.

Comme pour toute réaction d'hypersensibilité immédiate, la survenue d'une réaction contemporaine d'une transfusion devrait également s'accompagner d'explorations allergologiques complémentaires, réalisées à distance après un intervalle de quatre à six semaines et ayant pour objet d'identifier l'agent responsable. Son identification repose sur la réalisation de prick-test et d>IDR aux substances suspectées et de tests d'activation cellulaire tels que la mesure de l'activation des basophiles du receveur en présence de l'agent suspect. Elle concerne l'ensemble des médicaments co-administrés et le latex. Le choix

Tableau 2

Dosage de l'histamine et de la tryptase (trois échantillons sanguins).

Délai de prélèvement	< 30 min	30 min à 2 h	> 24 h
Type de dosage	Histamine	Tryptase	Tryptase (taux de base)
Type de tube	EDTA	EDTA ou sec	EDTA ou sec

Ces dosages peuvent être réalisés post-mortem avant d'arrêter la réanimation ou dans les minutes qui suivent (car il y a des faux-positifs si on attend l'autopsie pour prélever).

des tests est à la discrétion de l'allergologue. On y adjoint également un dosage des IgA (et recherche d'anticorps anti-IgA en cas de déficit).

En ce qui concerne les PSL proprement dit, les possibilités d'explorations sont relativement limitées. En effet, elle repose sur la connaissance « a priori » des substances susceptibles d'être à l'origine de la réaction, ce qui est rarement le cas. À ce jour, ces explorations se limitent donc à la recherche d'une sensibilisation à un agent utilisé lors d'un processus de viro-atténuation tel que le bleu de méthylène ou l'amotosalen. Elles reposent sur la réalisation de tests cutanés et de tests d'activation cellulaire.

Les principaux diagnostics différentiels qui concernent essentiellement le TRALI, les chocs par incompatibilité immunologique (ABO...), ou secondaires à une contamination bactérienne. Les autres étiologies de choc, seront discutées selon le contexte clinique (choc cardiogénique, hypovolémique...).

5. Traitement

Le traitement d'une réaction allergique secondaire à l'administration d'un PSL repose sur des principes communs aux autres réactions allergiques [3,30]. Un monitoring des paramètres vitaux doit être mis en œuvre si ce n'était pas le cas auparavant. Le traitement repose sur l'interruption de l'administration du produit suspect, et pour les formes sévères, sur l'administration d'adrénaline et sur un remplissage à dose titrée, adaptée à la sévérité de la réaction et à la réponse au traitement.

Pour des réactions peu sévères sans hypotension, le traitement habituel comporte des glucocorticoïdes et des antihistaminiques.

Bien entendu, le service de distribution de l'ETS, et les correspondants d'hémovigilance de l'ES et de l'ETS doivent être informés.

6. Conseil transfusionnel

Les consignes transfusionnelles ultérieures sont déterminées par le médecin en charge du patient et les médecins en charge du conseil transfusionnel, en collaboration avec les correspondants d'hémovigilance de l'ES et de l'ETS. La conduite à tenir doit toujours être adaptée au cas par cas, en tenant compte des antécédents allergiques ou de sensibilisation du receveur, en rappelant qu'une récurrence sous une forme éventuellement plus sévère est toujours possible. Bien entendu, les épisodes transfusionnels ultérieurs doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Même si une prémédication est fréquemment administrée, son bénéfice n'est pas scientifiquement démontré [31].

En cas d'EIR de grade supérieur ou égal à 2, la déplasmatisation des produits cellulaires sera discutée, en accord avec les médecins en charge du conseil transfusionnel. Elle est requise en cas de patient présentant un déficit en IgA.

Il est recommandé de ne pas transfuser au patient ni produit issu du même don que le ou les PSL incriminés, ni produit provenant du ou des donneurs des PSL incriminés. Enfin en cas de réaction allergique grave associée à une transfusion comportant un produit viro-atténué (bleu de méthylène, amotosalen), il est

recommandé de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants utilisés.

Déclaration d'intérêts

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

Références

- [1] ANSM. Annual haemovigilance report 2011. 2012; 1–92.
- [2] Gilstad CW. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 2003;10:419–23.
- [3] Mertes PM, Bazin A, Alla F, Bienvenu J, Caldani C, Lamy B, et al. Hypersensitivity reactions to blood components: document issued by the allergy committee of the French medicines and healthcare products regulatory agency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:171–8.
- [4] Savage WJ, Tobian AA, Savage JH, Wood RA, Schroeder JT, Ness PM. Scratching the surface of allergic transfusion reactions. *Transfusion* 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03892.x>.
- [5] Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol* 2012;159:143–53.
- [6] Bazin A. Recipients adverse reactions: guidance supports. *Transfus Clin Biol* 2010;17:366–74.
- [7] Demoly P, Latry P, Bousquet J. Allergic post-transfusion reactions. *Transfus Clin Biol* 2000;7:253–4.
- [8] Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
- [9] ISBT. Proposed standard definitions for surveillance of non-infectious adverse transfusion reactions. Capetown: ISBT Working Party on Haemovigilance; 2006.
- [10] Mertes PM, Demoly P, Alperovitch A, Bazin A, Bienvenu J, Caldani C, et al. Methylene blue-treated plasma: an increased allergy risk? *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:808–12.
- [11] Liunbruno G, D'Alessandro A, Grazzini G, Zolla L. How has proteomics informed transfusion biology so far? *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76:153–72.
- [12] Delobel J, Rubin O, Prudent M, Crettaz D, Tissot JD, Lion N. Biomarker analysis of stored blood products: emphasis on pre-analytical issues. *Int J Mol Sci* 2010;11:4601–17.
- [13] Hendrickson JE, Hillyer CD. Non-infectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009;108:759–69.
- [14] Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 2007;44:131–9.
- [15] Sandler SG, Zantek ND. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part II. Clinical diagnosis and bedside management. *Immunohematology* 2004;20:234–8.
- [16] Vassallo RR. Review: IgA anaphylactic transfusion reactions. Part I. Laboratory diagnosis, incidence, and supply of IgA-deficient products. *Immunohematology* 2004;20:226–33.
- [17] Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, Ikeda K, Niihara H, Maeda I, et al. Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion* 2002;42:766–73.
- [18] Feng ML, Zhao YL, Shen T, Huang H, Yin B, Liu RZ, et al. Prevalence of immunoglobulin A deficiency in Chinese blood donors and evaluation of anaphylactic transfusion reaction risk. *Transfus Med* 2011;21:338–43.
- [19] Kiani-Alikhan S, Yong PF, Grosse-Kreul D, Height SE, Mijovic A, Suddle AR, et al. Successful desensitization to immunoglobulin A in a case of transfusion-related anaphylaxis. *Transfusion* 2010;50:1897–901.
- [20] Jacobs JF, Baumert JL, Brons PP, Joosten I, Koppelman SJ, van Pampus EC. Anaphylaxis from passive transfer of peanut allergen in a blood product. *N Engl J Med* 2011;364:1981–2.
- [21] Arnold DM, Blajchman MA, Ditomasso J, Kulczycki M, Keith PK. Passive transfer of peanut hypersensitivity by fresh frozen plasma. *Arch Intern Med* 2007;167:853–4.
- [22] Branch DR, Gifford H. Allergic reaction to transfused cephalothin antibody. *JAMA* 1979;241:495–6.
- [23] Johansson SG, Nopp A, van Hage M, Olofsson N, Lundahl J, Wehlin L, et al. Passive IgE-sensitization by blood transfusion. *Allergy* 2005;60:1192–9.
- [24] Atkins D, Malka-Rais J. Food allergy: transfused and transplanted. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:250–7.
- [25] Savage WJ, Tobian AA, Fuller AK, Wood RA, King KE, Ness PM. Allergic transfusion reactions to platelets are associated more with recipient and donor factors than with product attributes. *Transfusion* 2011;51:1716–22.
- [26] Savage WJ, Tobian AA, Savage JH, Hamilton RG, Ness PM. Atopic predisposition of recipients in allergic transfusion reactions to apheresis platelets. *Transfusion* 2011;51:2337–42.
- [27] Abe T, Matsumoto C, Shimada E, Mazda T, Takanashi M, Kawaguchi K, et al. Immunoglobulin E oligomers identified in blood components activate mast cells: relevance to anaphylactic transfusion reaction. *Transfusion* 2011;51:2327–36.
- [28] Tobian AA, Savage WJ, Tisch DJ, Thoman S, King KE, Ness PM. Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction. *Transfusion* 2011;51:1676–83.
- [29] Salge-Bartels U, Breitner-Ruddock S, Hunfeld A, Seitz R, Heiden M. Are quality differences responsible for different adverse reactions reported for SD-plasma from USA and Europe? *Transfus Med* 2006;16:266–75.
- [30] Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442–53.
- [31] Tobian AA, King KE, Ness PM. Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence. *Transfusion* 2007;47:1089–96.