

Réactions Transfusionnelles de Type Allergique Associées aux Transfusions Sanguines

Karim Boudjedir*, Paul-Michel Mertes**

** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)*

***Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg,
Inserm U1116 – EA 3072 – FMTS*

19^{ème} journée régionale d'hémovigilance d'IDF
Paris, le 16 décembre 2017

Conflits d'Intérêt

- Académique : GERAP, INSERM, TRAM
- Activités d'Expertise : ANSM
- Conférencier : ALK, MSD
- ALPHO : Financement industriel par un consortium Zambon, Urgo, Pierre Fabre, Boots, Hepatoum, Biocodex, Sanofi, LBR, GSK, APL, Bells Healthcare, Pinewood, T & R, Ernest Jackson

De quoi Parlons nous?

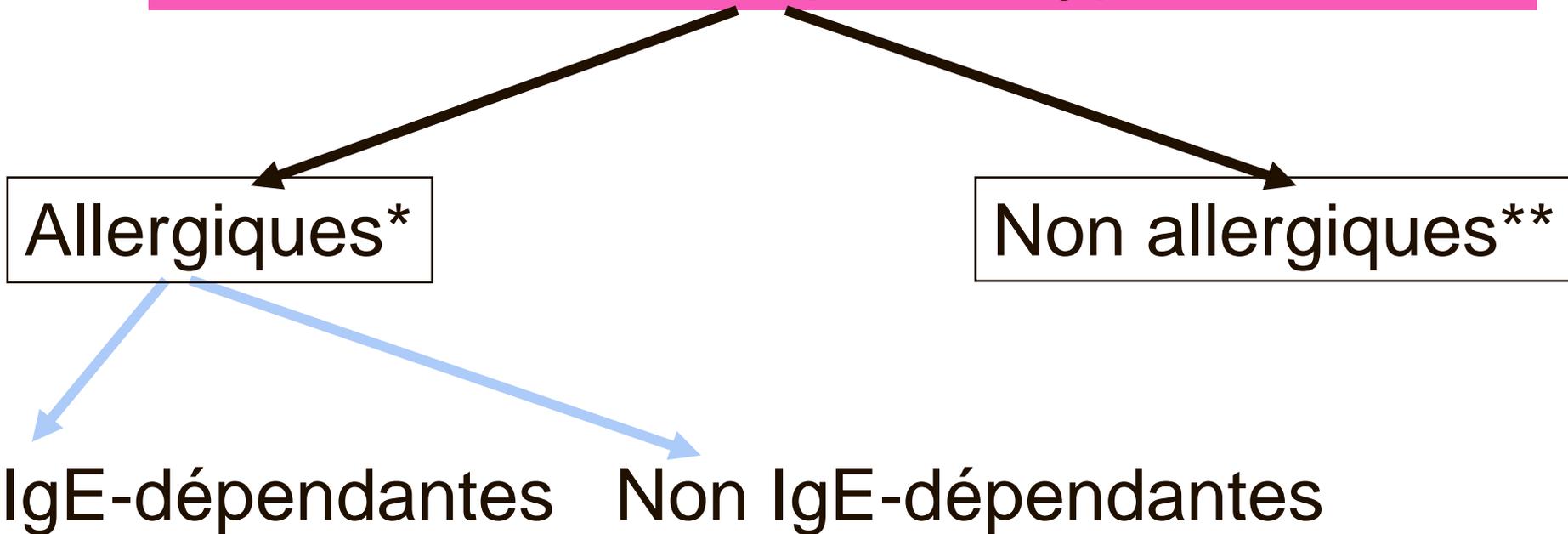
Première Difficulté :
La définition



Nomenclature révisée en allergologie

Johansson SGO, Allergy 2001, 2005

Manifestations cliniques d'hypersensibilité

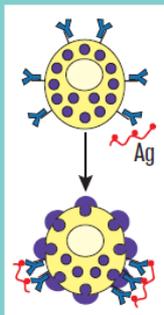
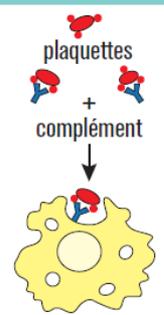
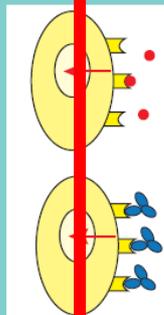
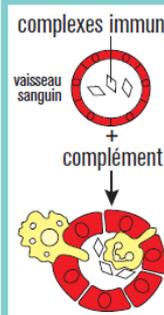
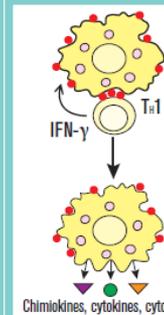
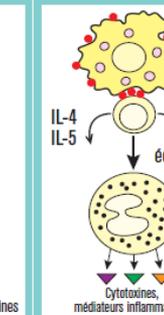
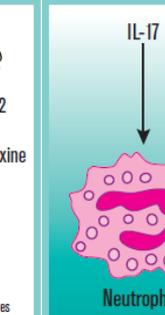
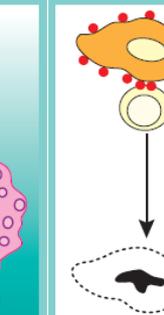


* *Mécanisme immunologique* : anticorps, complexes Ac/Ag, lymphocytes T activés dirigés contre le médicament ou ses métabolites

** *Autres Mécanismes* : phase contact, récepteurs MrgprX2, HLNS...

HYPERSENSIBILITÉ AUX MÉDICAMENTS

CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS

TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							

EXEMPLES DE MALADIES

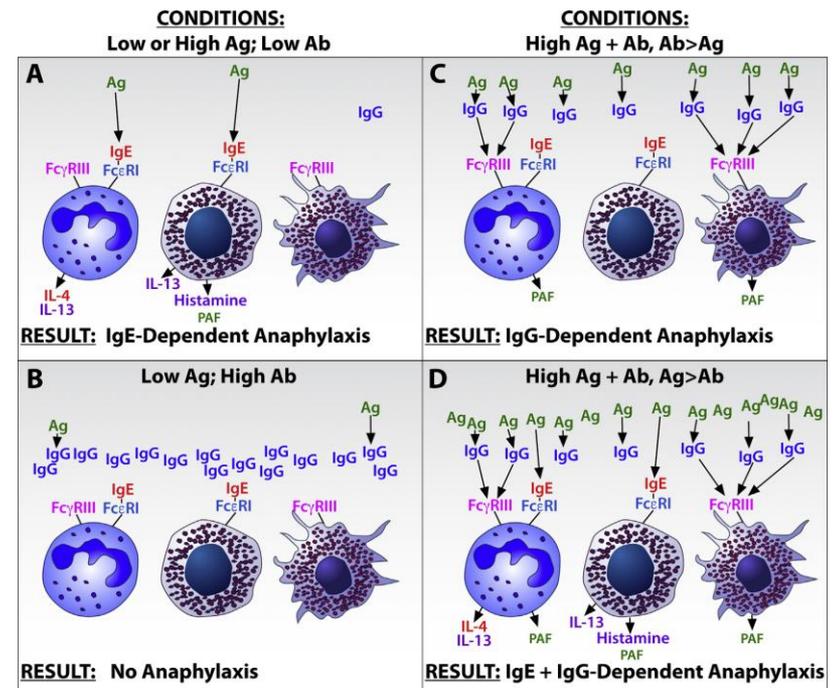
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroïdite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
------------------------------	---	------------------------	-------------------------------------	---	--	--	--

ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS

Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson
---------------------	--------------------------	--	---	------------------	-------	--------------------------	--

Voie d'Introduction - Dose d'Allergène

- **IgE-mediated** anaphylaxis requires considerably less antibody and antigen than IgG-mediated anaphylaxis.
- (A) **low Ab/lowAg** → **IgE-mediated** anaphylaxis
- (B) **low Ag/high Ab** → **IgG “blocking”** antibodies prevent IgE-mediated anaphylaxis by intercepting antigen but IgG/Ag complexes too low → no trigger IgG-mediated anaphylaxis
- (C) **high Ab>highAg** → IgG antibodies block the binding of antigen to IgE, IgG/antigen complexes bound to FcγRs → **IgG-mediated anaphylaxis** .
- (D) **High Ag>highAb** → **IgE and IgG-mediated anaphylaxis**.

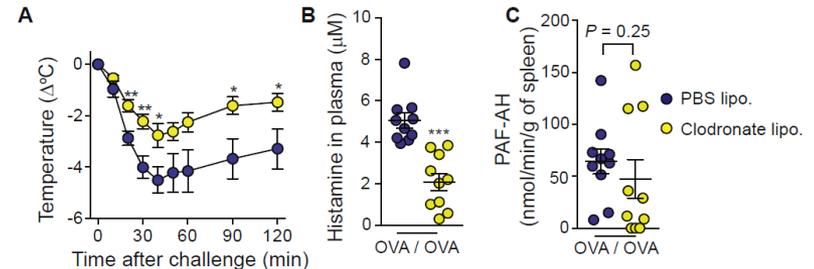
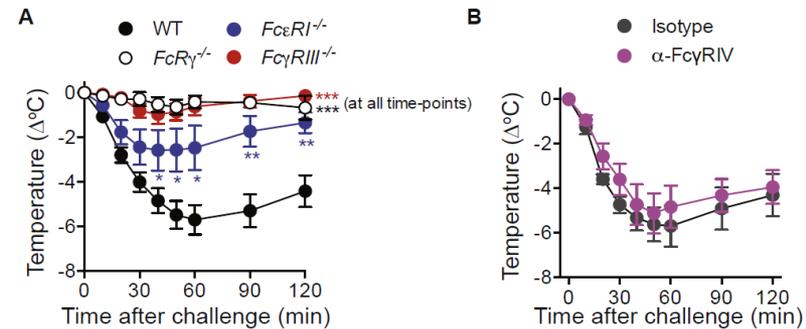


J Allergy Clin Immunol
2016;137:1674-80.

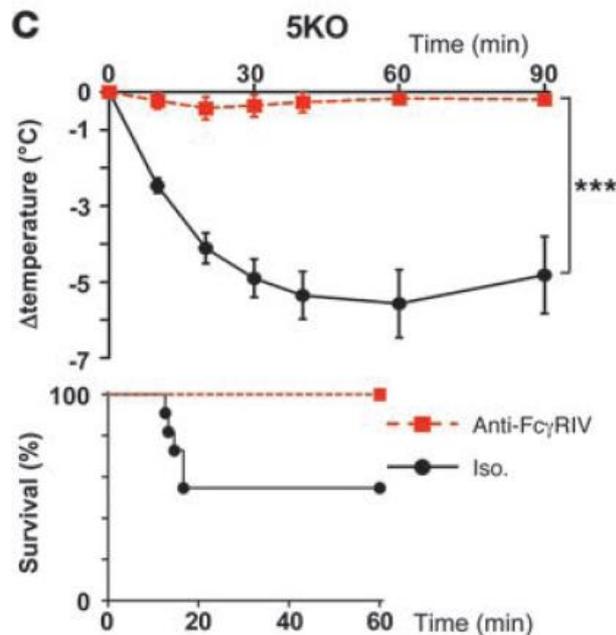
Pathways of immediate hypothermia and leukocyte infiltration in an adjuvant-free mouse model of anaphylaxis

— *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:584-96

- Immediate hypothermia and late-phase intraperitoneal reduced in mice lacking: **IgE receptor FcεRI, IgG receptor FcγRIII** or the common γ chain FcR γ.
- Depletion of **monocytes/macrophages** reduced the hypothermia response.
- Depletion of neutrophils or basophils had no significant effects
- Hypothermia and inflammation reduced in **mast cell (MC)**-deficient mice.
- Components of the **classical and alternative** pathways contribute to anaphylaxis in this adjuvant-free model, with key roles for **MCs and monocytes/macrophages**.



Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis



Neutrophils mediate Fc γ RIV-dependent active anaphylaxis.

(C) ASA in 5KO mice injected with anti-Fc γ RIV mAbs ($n = 10$) or isotype control ($n = 11$) before BSA challenge.

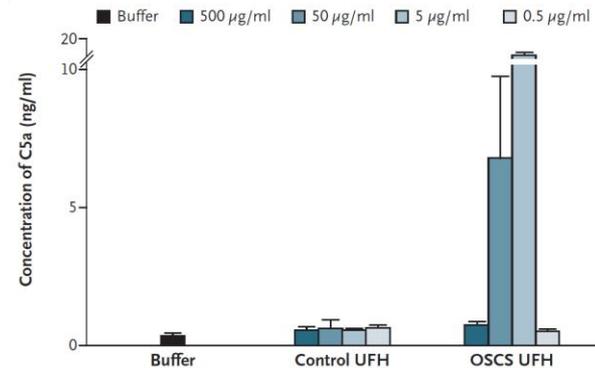
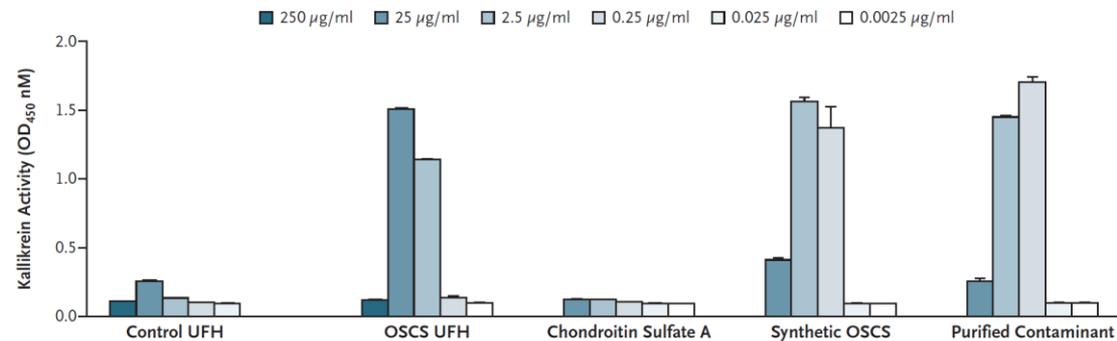
Jönsson et al; *J Clin Invest.* 2011;121(4):1484–1496.

(Fc γ RI/Fc γ RIIB/Fc γ RIII
A/Fc ϵ RI/Fc ϵ RII $^{-/-}$
5KO)

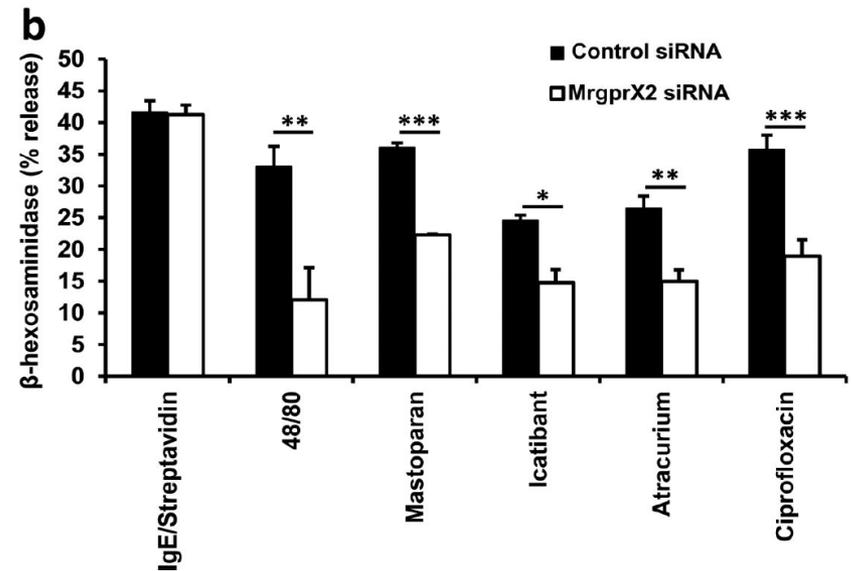
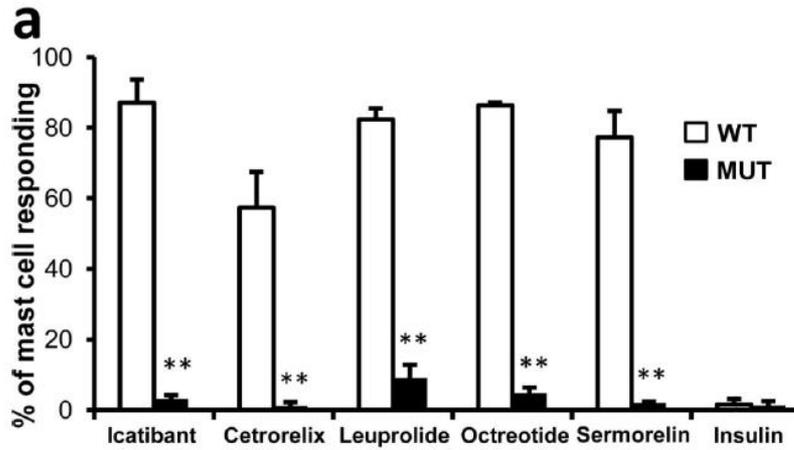
Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System

— *N Engl J Med* 2008;358:2457-67.

- Direct activation of the kinin–kallikrein pathway through **contact phase** activation (Factor XII)
→ **bradykinin** release
- Generation of **C3a** and **C5a** anaphylatoxins derived from complement proteins



Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions *Nature. 2015 March 12; 519(7542): 237–241.*



MrgprB2

De quoi Parlons nous?

Un peu d'épidémiologie



Prévalence

	Prevalence (per 100 000 units transfused)
Allergic transfusion reaction	112.2
Anaphylactic transfusion reaction	8
Acute haemolytic transfusion reaction	2.5-7.9
Delayed haemolytic transfusion reaction	40
Delayed serological transfusion reaction	48.9-75.7
Febrile non-haemolytic transfusion reaction	1000-3000
Hyperhaemolytic transfusion reaction	Unknown
Hypotensive transfusion reaction	1.8-9.0
Massive transfusion associated reactions (citrate, potassium, cold toxicity)	Unknown
Post-transfusion purpura	Unknown
Septic transfusion reaction	0.03-3.3 (product dependent)
Transfusion-associated circulatory overload	10.9
Transfusion-associated graft versus host disease	Extremely rare (near 0%) with irradiation or pathogen reduction methods
Transfusion-associated necrotising enterocolitis	Unknown
Transfusion-related acute lung injury	0.4-1.0 with mitigation (varies by component and post-implementation of risk mitigation strategies)

Table 1: Rates of transfusion reactions

Tableau 1 : Taux de déclaration des EIR d'imputabilité possible, probable ou certaine, par diagnostic et famille de PSL, enquête terminée, 2016

Diagnostic	Nombre EIR pris en compte	Taux /100 000 PSL cédés			
		Tous PSL	CGR	Plasma	Plaquettes
Allo-immunisation isolée	2 667	85,0	95,8	1,6	84,0
Réaction febrile non hemolytique (RFNH)	1 745	55,6	58,8	5,0	82,7
Allergie	1039	33,1	9,2	98,8	160,7
Incompatibilité immunologique	344	11,0	6,5	0,3	58,9
Œdème pulmonaire de surcharge	315	10,0	11,5	3,5	4,9
Réaction hypertensive	204	6,5	7,5	0,3	4,9
Diagnostic non précisé	106	3,4	2,9	0,9	9,8
Réaction hypotensive	77	2,5	2,6	0,3	3,3
Diagnostic non listé	75	2,4	2,0	1,3	7,2
Inefficacite transfusionnelle	55	1,8	0,2	0,3	15,9
Hémosidérose	39	1,2	1,6	0,0	0,0
Hemolyse autre	27	0,9	1,1	0,0	0,0
Dyspnee non liée a un œdème pulmonaire	23	0,7	0,6	0,0	2,3
Œdème pulmonaire lésionnel	20	0,6	0,7	0,0	1,0
Hemolyse drépanocytaire	15	0,5	0,6	0,0	0,0
Infection bacterienne	8	0,3	0,2	0,0	1,3
Infection autre	4	0,1	0,2	0,0	0,0
Infection virale	4	0,1	0,2	0,0	0,0
Accidents métaboliques	2	0,1	0,1	0,0	0,0
Crise comitiale	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Crise tétanique	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Purpura	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Total	6 772 *	216,0	202,1	112,3	436,7

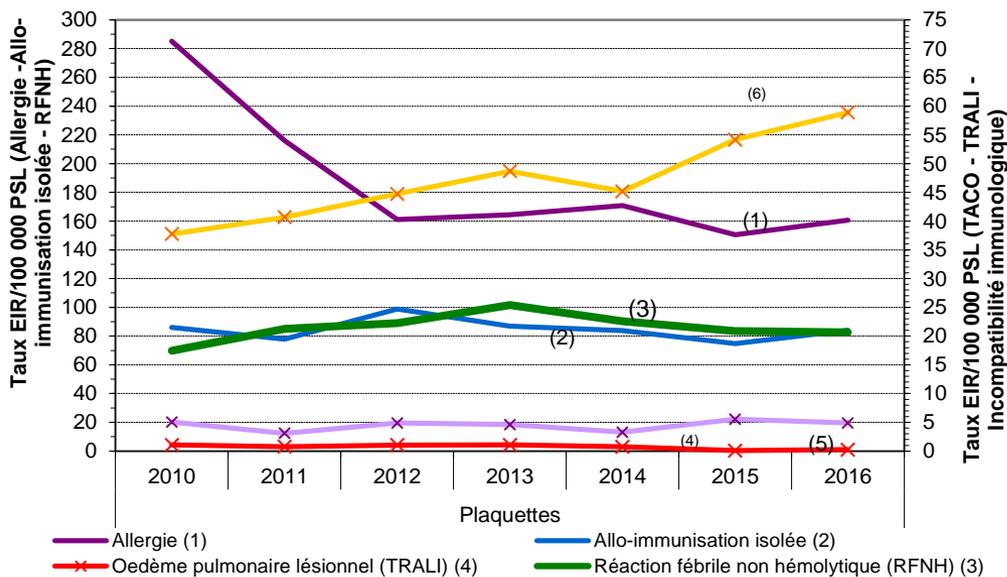
* 8 EIR suite à transfusion de sang total exclus pour les calculs, soit 6772 parmi les 6780 EIR analysés.

Répartition des diagnostics des EIR de grade 3 déclarés d'imputabilité 2 à 3 par PSL impliqué, 2016

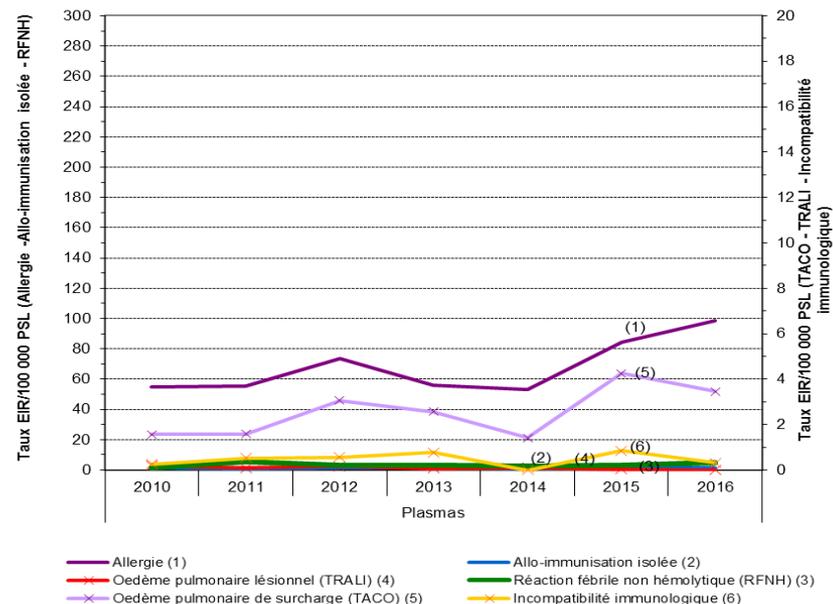
Diagnostic	CGR	Plaquettes	Plasma	Total	
				N	%
Allergie	4	17	17	38	55,06 %
Œdème pulmonaire de surcharge	16	2	0	18	26,09 %
Œdème pulmonaire lésionnel	6	0	0	6	8,70 %
Hémolyse drépanocytaire	2	0	0	2	2,90 %
Incompatibilité immunologique	0	2	0	2	2,90 %
Accidents métaboliques	1	0	0	1	1,45 %
Inefficacité transfusionnelle	0	1	0	1	1,45 %
Réaction hypotensive	1	0	0	1	1,45 %
Total	30	22	17	69 *	100 %
Taux / 100 000 PSL cédés	1,2	7,2	5,3	2,2	

* 1 allergie suite à transfusion de sang total non comptabilisée dans les calculs soit 69 EIR analysés parmi les 70 EIR.

Evolution de l'incidence des EIR déclarés selon les principaux diagnostics, suite à transfusion de plaquettes et de plasmas, imputabilité possible, probable ou certaine, 2010-2016



Plaquettes



Plasma

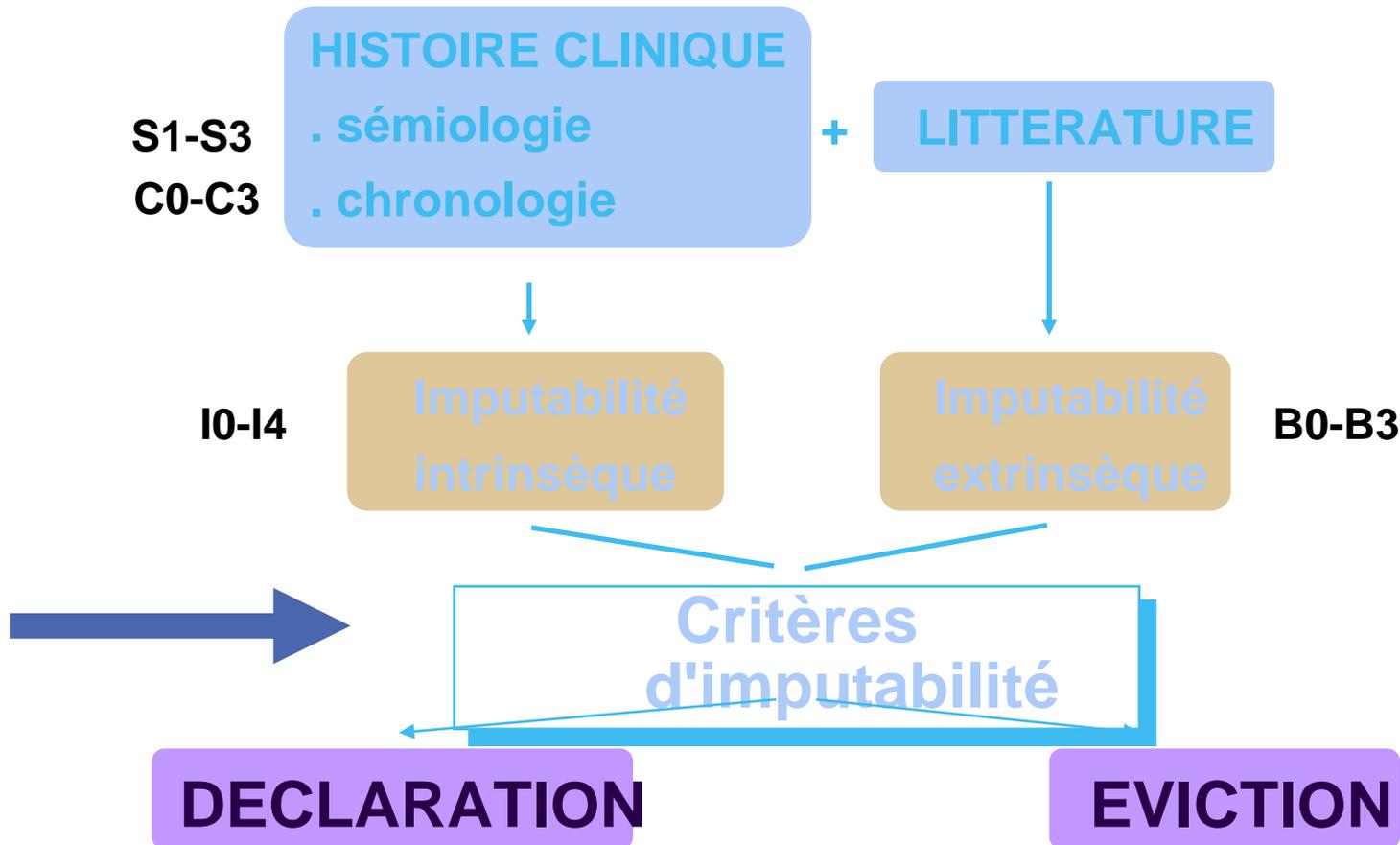
Quels Outils Diagnostiques?

Clinique et Algorithmme



Algorithmes de pharmacovigilance

Bégaud, Evreux, Jouglard et Lagier, Thérapie 1985



Allergic symptoms

Urticaria

Mild hives, rash, or skin itching only

- Stop transfusion, keep intravenous line open, and assess patient
- Antihistamines
- Notify patient clinician and blood transfusion laboratory; sample not required
- If symptoms resolve, then can resume transfusion
- If symptoms do not improve or worsen or recur then discontinue transfusion; return unit (with administration set) to blood transfusion laboratory

Possible allergic reaction

Hives, rash, itching, and or any other new symptoms (throat, eye, and tongue swelling, etc)

- Stop transfusion, keep intravenous line open, assess patient, check patient ID and unit ID and compatibility
- Antihistamines
- Do not resume transfusion
- Notify blood transfusion laboratory; return unit (with administration set) plus post-transfusion patient sample to blood transfusion laboratory

Respiratory symptoms

Possible anaphylaxis, transfusion-associated circulatory overload, septic transfusion reaction, or transfusion-related acute lung injury

Bronchospasm, dyspnoea, tachypnoea and hypoxaemia, copious frothy pink-tinged fluid (from endotracheal tube)

- Stop transfusion, keep intravenous line open, assess patient, check patient ID and unit ID and patient compatibility
- Treat symptoms as indicated (adrenaline, antihistamines, steroids; oxygen and respiratory support, diuretics; fluid, blood pressure, and renal support)
- Chest radiograph for presence of bilateral interstitial infiltrate, if suggestive of transfusion-related acute lung injury
- Blood cultures (patient and product), if high clinical suspicion of sepsis
- Do not resume transfusion
- Notify blood transfusion laboratory; return unit with administration set, plus post-transfusion patient sample. Associated products can be quarantined

All other symptoms

Possible anaphylaxis, haemolytic transfusion reaction, fluid overload, or transfusion-related acute lung injury

Chills, rigors, hypotension, nausea or vomiting, feeling of impending doom, back or chest pain, intravenous site pain, cough, dyspnoea, hypoxia

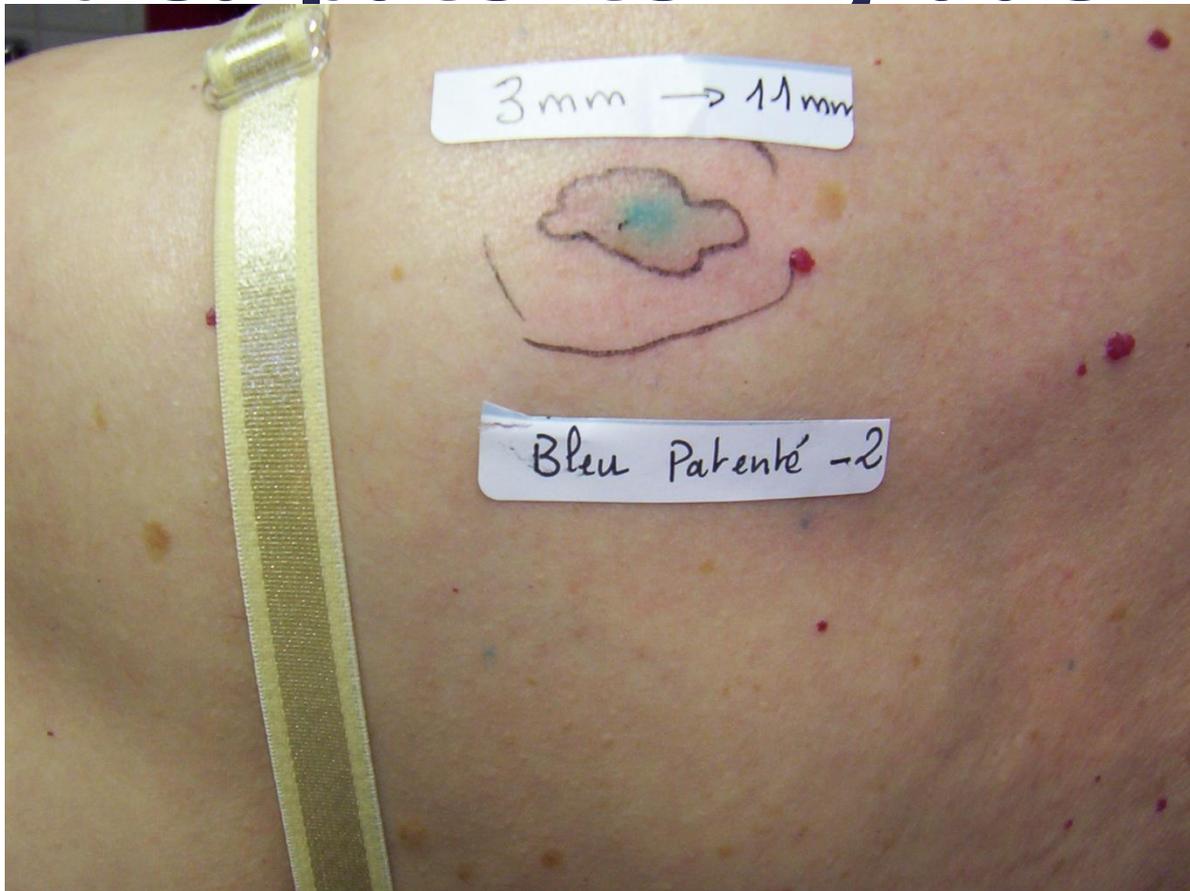
- Stop transfusion, keep intravenous line open, assess unit, check patient ID and unit ID and patient compatibility
- Treat symptoms as indicated (adrenaline, antihistamines, steroids; oxygen and respiratory support, diuretics; fluid, blood pressure, and renal support)
- Blood cultures (patient and product) if high clinical suspicion of sepsis
- Do not resume transfusion
- Notify blood transfusion laboratory; return unit with administration set, plus post-transfusion patient sample. Associated products can be quarantined

Quels Outils Diagnostiques?

Tests cutanés



IDR bleu patente V grade III



Quels Outils Diagnostiques?

Biologie : Médiateur, Ac, BAT...



Allergie

❑ Résultats des bilans sanguins

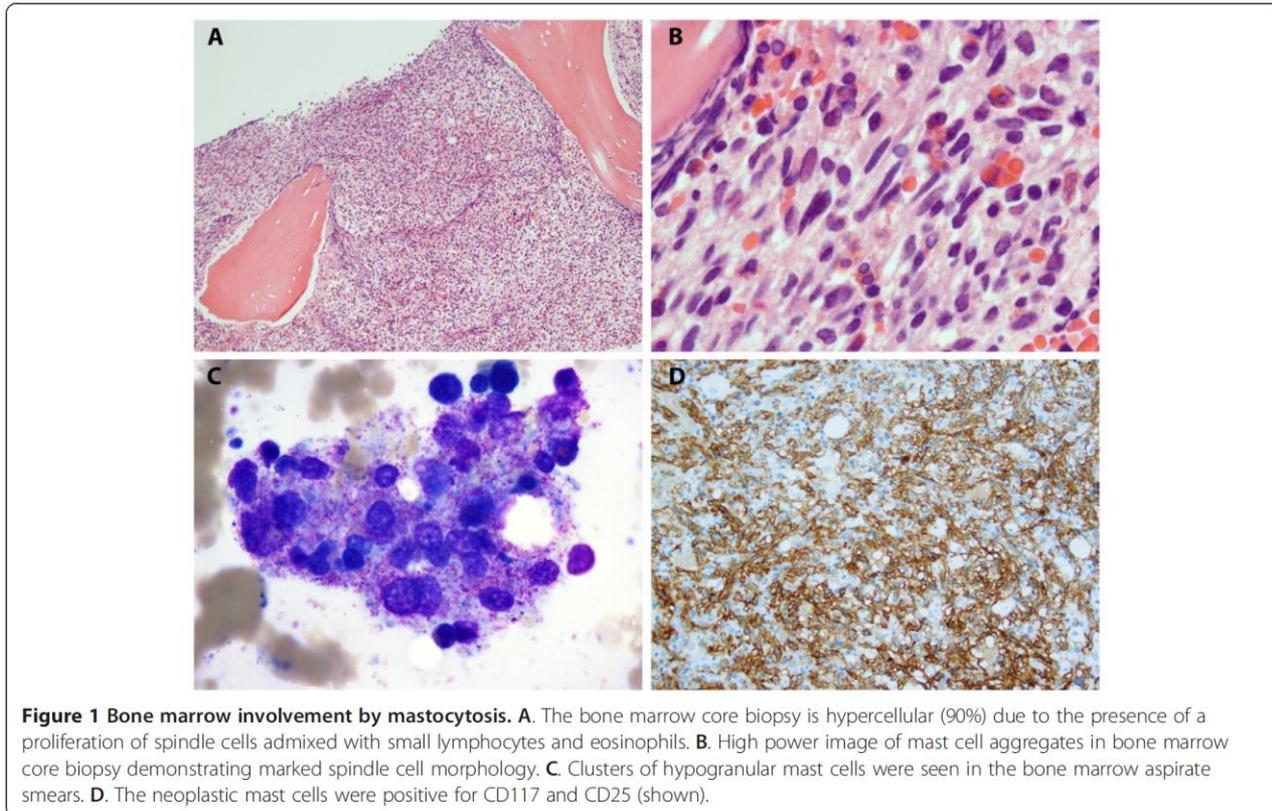
➤ échange plasmatique

	nb	tryptase µg/L	histamine mmol/L	sp	non fait
Urticaire localisée	3	12,7 / 4,9	36,2	0	2
Urticaire généralisé	1	normal	22,2	0	0
Urticaire angio-oedème	3	normal	> 100	2	0
Urticaire hypotension	1	26,9 / 1,0	> 130	0	0

Anaphylactic reaction to platelet transfusion as the initial symptom of an undiagnosed systemic mastocytosis: a case report and review of the literature -

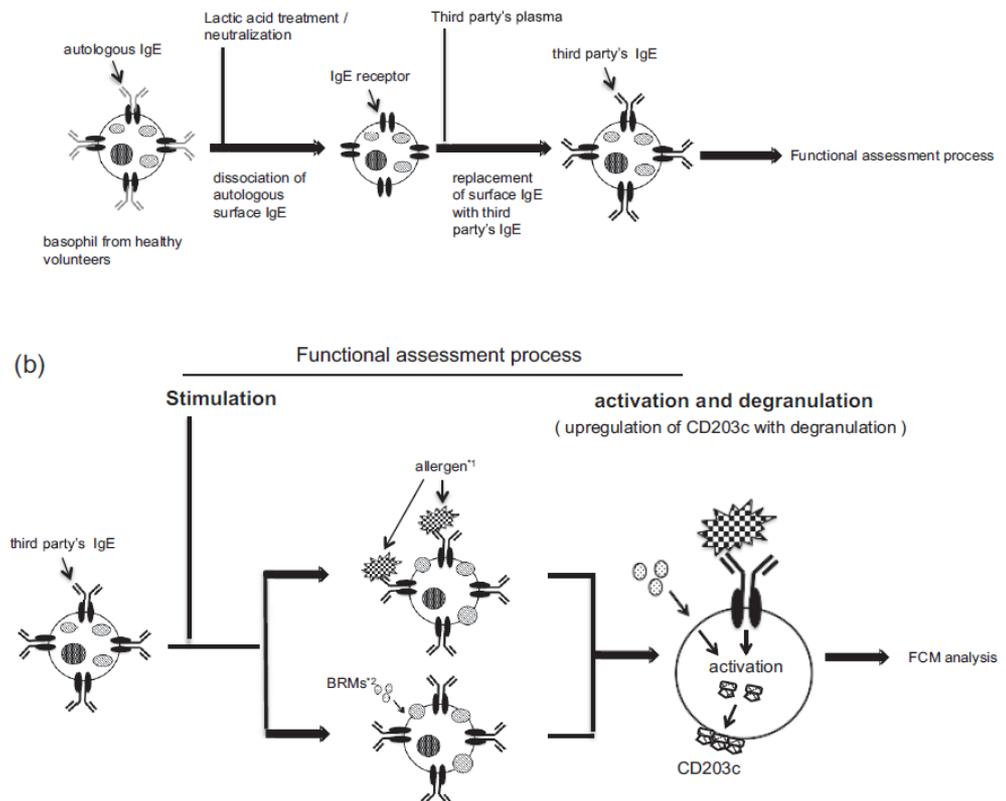
Journal of Medical Case Reports 2014, 8:389

- Intérêt de la tryptase basale

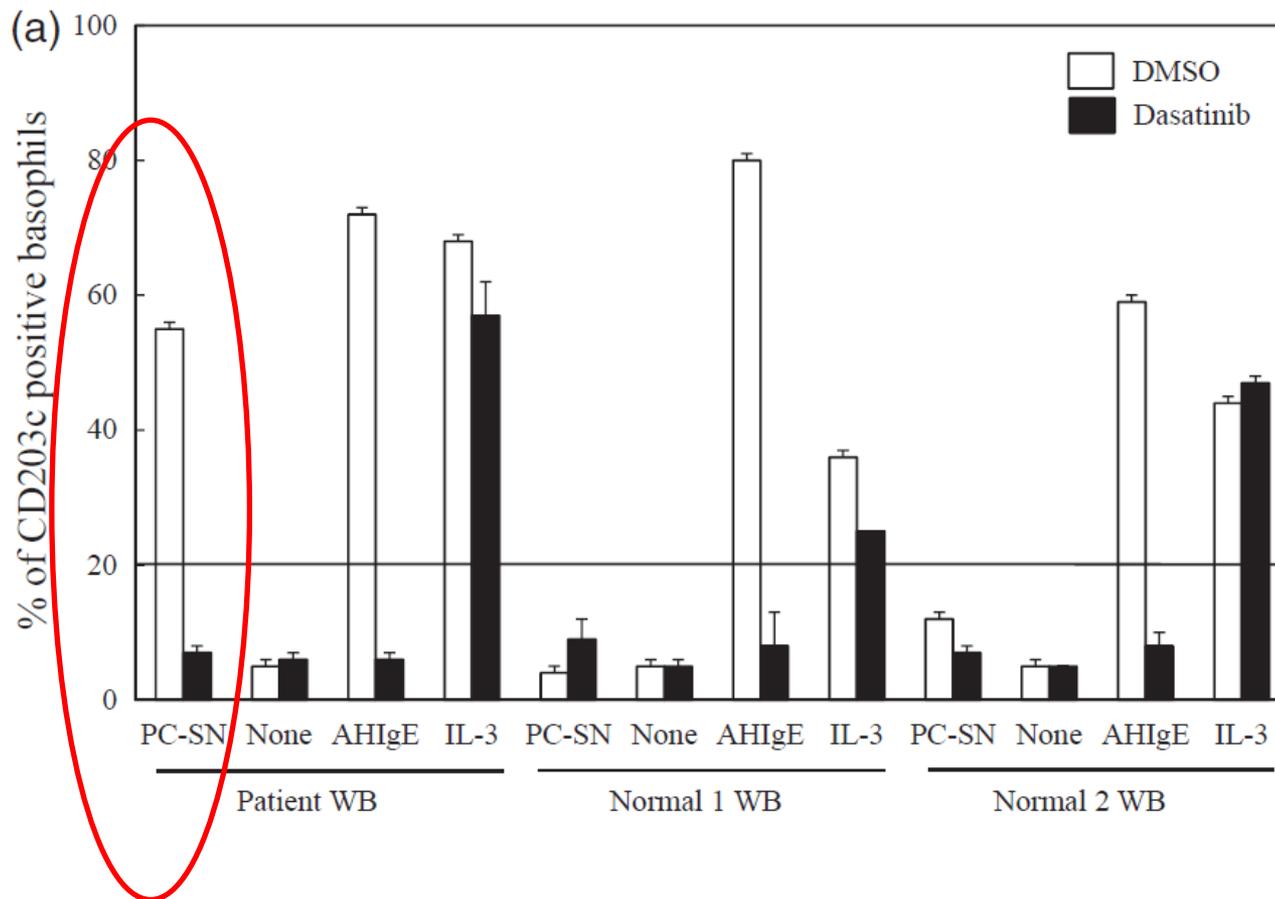


Clinical utility of a passive immune basophil activation test for the analysis of allergic transfusion reactions - *TRANSFUSION* 2017;57;2084–2095

- pi-BAT is configured into two processes: (a) the pretreatment process, (b) the functional assessment process.
- The allergen/IgE-dependent pathway in response to the cell surface binding of IgE in complexes with specific allergens.
- The alternative allergen/IgE-independent pathway through inflammatory cytokines, chemokines, and damage-associated molecular patterns, in stored blood components.



Clinical utility of the basophil activation test for analysis of allergic transfusion reactions: a pilot study - *Vox Sanguinis* (2017) 112, 114–121



Les Mécanismes Physiopathologiques Classiques?

Quelle Réalité?



Mécanismes dépendants du receveur

- Le receveur présente des anticorps qui vont réagir avec un allergène contenu dans le PSL.
 - - Anticorps anti-protéines érythrocytaires (Chido, Rodgers),
 - - Anticorps anti-IgA chez un patient ayant un déficit en IgA,
 - - Anticorps anti-haptoglobine chez un patient ayant un déficit en haptoglobine,
 - - Anticorps anti Facteur VIII,
 - - Anticorps anti-C₃, anti-C₄, anti-albumine, anti-fibrinogène,
 - - Anticorps anti-oxyde d'éthylène, anti-hexaméthyl-diisocyanole, ou dirigés contre d'autres composés provenant des dispositifs de prélèvement ou de transfusion,
 - - Anticorps dirigés contre des protéines plasmatiques d'un allotype différent,
 - - Anticorps dirigés contre des molécules libres ou portées par des protéines plasmatiques (ex anticorps anti-pénicilline chez un patient receveur d'un PSL contenant des β lactamines).

Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies

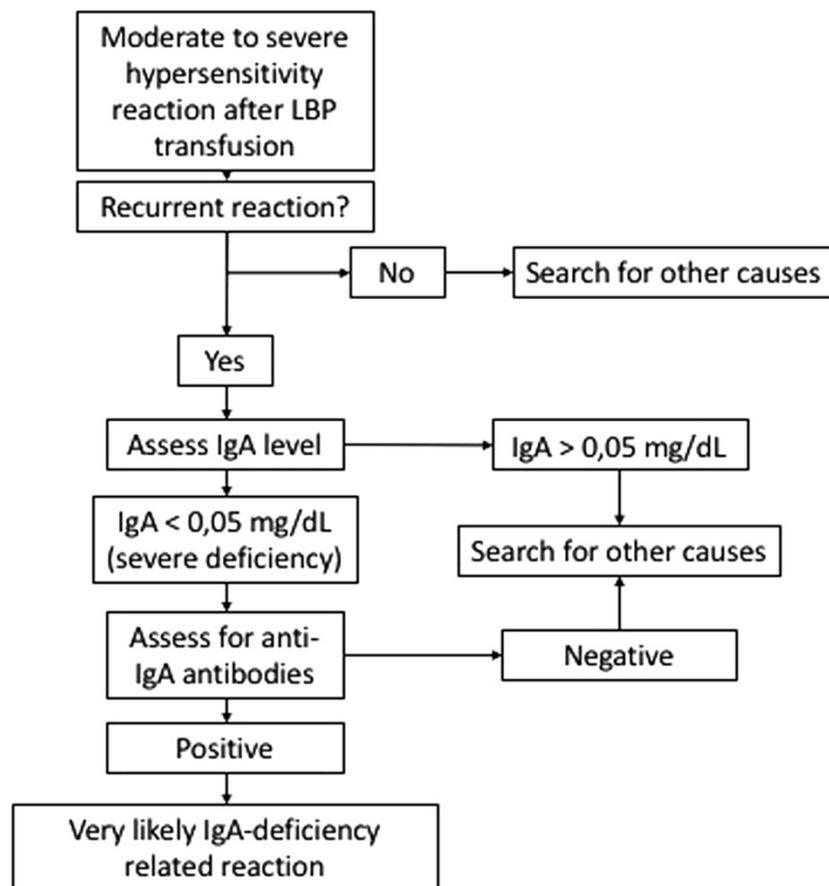
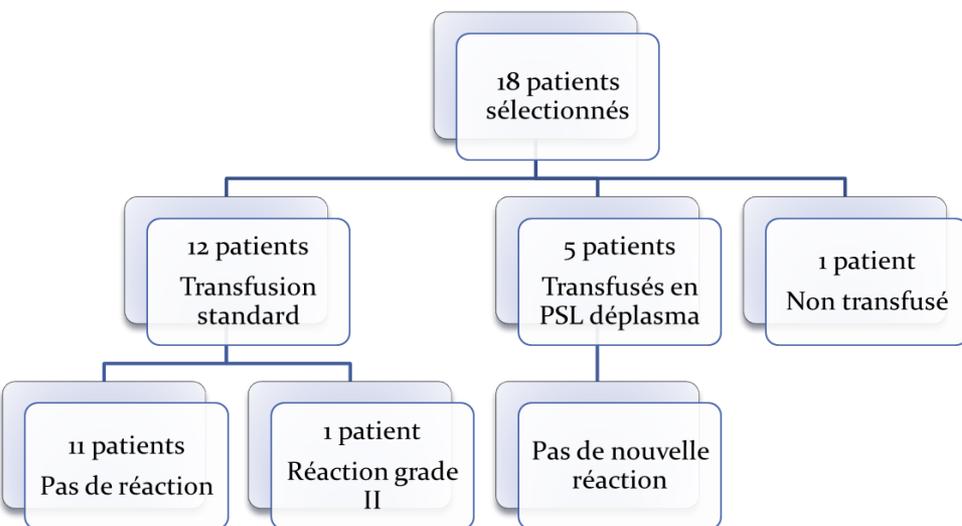
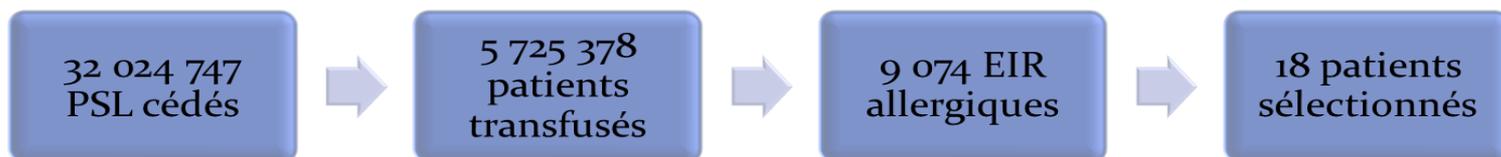
Shimada, Eiko₁; Tadokoro, Kenji₁; Watanabe, Yoshihisa₁; Ikeda, Kazuyo₁; Niihara, Hiromi₁; Maeda, Ikiko₁; Isa, Kazumi₁; Moriya, Susumu₁; Ashida, Takashi₁; Mitsunaga, Shigeki₁; Nakajima, Kazunori₁; Juji, Takeo₁

Anaphylactic NHTRs in these patients with haptoglobin deficiency associated with serum haptoglobin antibodies were suggested to be prevalent in Japan. In addition to IgG antibodies, IgE haptoglobin antibodies detected in the sera of such patients were suggested to play a role in the occurrence of the reactions.

Relative IgA-deficient recipients have an increased risk of severe allergic transfusion reactions - *Vox Sanguinis* (2014) 107, 389–392

- 22 362 IgA measurements performed on 19 737 patients over 10 years,
- 168 relative IgA-deficient patients were identified (IgA < 7 mg/dL)
- (IgA deficiency, defined as an IgA concentration of < 0.05 mg/dl)
- 39 of these patients were also transfusion recipients
- 4 of 39 (10%) experienced a severe allergic transfusion reaction (SALTR). (2 first transfusion)
- 8 SALTRs were reported amongst 1545 (0.52%) IgA replete transfusion recipients.

Hypersensitivity transfusion reactions due to IgA deficiency are rare according to French hemovigilance data - *JACI, 2017 Sep;140(3):884-885*



Presence of medication taken by blood donors in plasma for transfusion - Vox Sanguinis (2015) 108, 323–327

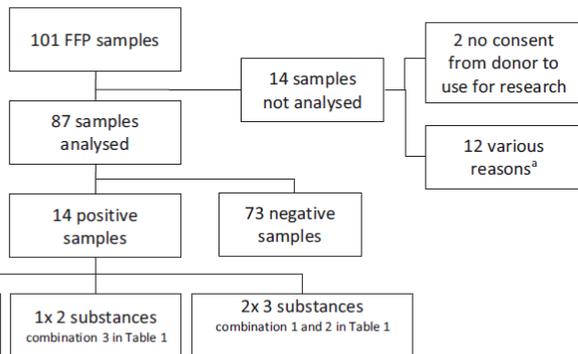


Table 1 Substances found in frozen plasma units (FFP)

Type of drug/substance	Name	Total no. of positive samples ^a	Found in combination ^b	Anaphylactic reaction described in publication	Occurrence of anaphylactic reaction according to FTK	No. of possible anaphylactic reactions reported to Lareb
Non-steroidal anti-inflammatory	Naproxen ^c [10, 11]	4	C3	Y	Rare (<0.1%)	50
Antihypertensive	Valsartan	2		–	–	3
	Telmisartan	3	C2	–	Rare (<0.1%)	1
	Amlodipine	1	C2	–	Very rare (<0.01%)	3
	Metoprolol	1	C2	–	–	9
Proton pump inhibitor	Omeprazole ^c [14]	1		Y	Rare (<0.1%)	16
Psychopharmaca	Paroxetine	1		–	Very rare (<0.01%)	9
	Citalopram [15, 16]	1	C1	Y	% not yet known (but reported)	6
	Pipamperone	1	C1	–	–	–
	Quetiapine	1	C1	–	Sometimes (<1%)	2
Oral antidiabetic	Glicazide	1		–	–	–
Anabolic steroid	Metenolone	1	C3	–	–	–
Preservative	Methylparaben [12, 13]	1		Y	–	–

FTK, Farmacotheapeutisch Kompas; Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre.

^aIncluding the samples in which a combination of substances was found.

^bIn one FFP, the mentioned drug was found in combination (C) with the drugs indicated by the same number.

^cPrescription and over-the-counter (OTC) drug in the Netherlands.

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.
- Transfusion d'un PSL contenant des anticorps IgE spécifiques à un patient porteur du composant correspondant :
 - - Cas de la « transfusion » d'IgE spécifiques provenant d'un donneur allergique à des aliments récemment consommés par le receveur.
 - - Cas de la transfusion d'un PSL contenant des anticorps anti-pénicilline, provenant d'un donneur allergique à la pénicilline, à un receveur traité par cet antibiotique.

Defining risk factors and presentations of allergic reactions to platelet transfusion - *J Allergy Clin Immunol.* 2014 June ; 133(6): 1772–1775.

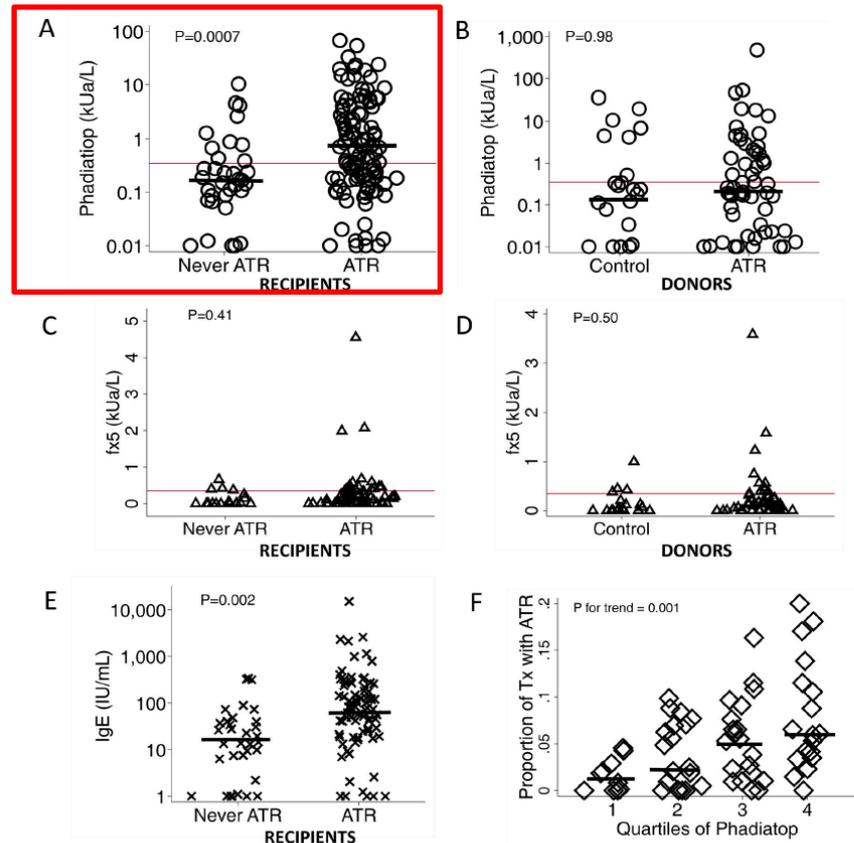


Figure 1. Plasma concentrations of IgE are higher in platelet recipients who have ATRs, not donors

Phadiatop (A,B) and fx5 (C,D) was tested in platelet recipients who did and did not have a history of ATRs and platelet donors whose products did or did not cause an ATR. The reference line at 0.35 kUa/L indicates a likely clinically significant result. (E) Platelet recipient total IgE levels. (F) The relationship between quartiles of Phadiatop concentration and the frequency of ATRs among platelet recipients (minimum 10 transfusions). Bars represent median values.

Detection of specific immunoglobulin E antibodies toward common airborne allergens, peanut, wheat, and latex in solvent/detergent-treated pooled plasma - TRANSFUSION 2016;56;1185–1191

TABLE 1. S/D-treated plasma batches* with detectable IgE antibodies

Name of analyte	Reference values in adults	Number of positive batches/total number investigated (%)
Total IgE (kU/L)	<120	18/19 (95)
Specific IgE (kUA/L)	<0.35	
Common inhalant allergens		
House dust mite (d1) (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)		19/19 (100)
Timothy (g6) (<i>Phleum pratense</i>)		19/19 (100)
Common silver birch (t3) (<i>Betula verrucosa</i>)		13/19 (68)
Mugwort (w6) (<i>Artemisia vulgaris</i>)		15/19 (79)
Cat dander (e1)		18/19 (95)
Dog dander (e5)		18/19 (95)
Horse (e3)		0/19 (0)
<i>Cladosporium</i> (m2)		2/19 (11)
Common food allergens		
Cow's milk (f2)		0/19 (0)
Egg white (f1)		0/19 (0)
Cod fish (f3)		0/19 (0)
Soybean (f14) (<i>Glycine max</i>)		8/19 (42)
Peanut (f13) (<i>Arachis hypogaea</i>)		11/19 (58)
Wheat (f4) (<i>Triticum aestivum</i>)		8/19 (42)
Hospital environment relevant allergens		
Penicilloyl G (c1)		0/17 (0)
Penicilloyl V (c2)		0/17 (0)
Ampicilloyl G (c5)		0/17 (0)
Amoxycilloyl (c6)		0/17 (0)
Chlorhexidine (c8)		0/17 (0)
Suxamethonium (c202)		0/17 (0)
Morphine (c260)		0/17 (0)
Pholcodine (c261)		0/17 (0)
Latex (k82) (<i>Hevea brasiliensis</i>)		8/19 (42)

* Octaplas, pooled plasma (human), S/D treated (Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.).

TABLE 2. Concentrations of IgE antibodies detected in S/D-treated plasma*

Name of analyte	Reference values in a normal adult population	Number	Median (quartiles)
Total IgE (kU/L)	<120	19	161 (133-183)
Specific IgE (kUA/L)	<0.35		
House dust mite (d1) (<i>D. pteronyssinus</i>)		19	2.52 (1.01-5.09)
Timothy (g6) (<i>P. pratense</i>)		19	2.83 (2.48-3.24)
Common silver birch (t3) (<i>B. verrucosa</i>)		18	0.62 (0.28-0.92)
Mugwort (w6) (<i>A. vulgaris</i>)		18	0.69 (0.53-0.97)
Cat dander (e1)		19	1.13 (0.58-1.52)
Dog dander (e5)		19	0.83 (0.50-1.05)
Peanut (f13) (<i>A. hypogaea</i>)		18	0.52 (0.29-0.75)
Wheat (f4) (<i>T. aestivum</i>)		18	0.46 (0.33-0.69)
Soybean (f14) (<i>G. max</i>)		18	0.31 (0.16-0.41)
Latex (k82) (<i>H. brasiliensis</i>)		18	0.32 (0.21-0.53)

* Octaplas, pooled plasma (human), S/D-treated (Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.). SPSS Version 22.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corp.).

Passive IgE-sensitization by blood transfusion -

Allergy 2005; 60: 1192–1199

- regular donor plasma with IgE antibodies to timothy grass allergen (8–205 kUA/l)
- Kinetics of IgE in the recipients serum and basophil allergen threshold sensitivity monitored up to 2–3 weeks after transfusion.
- IgE antibodies by ImmunoCAP.
- CD-sens by CD63 up-regulation compared to CD-sens of patients with allergic asthma and/or rhinitis.

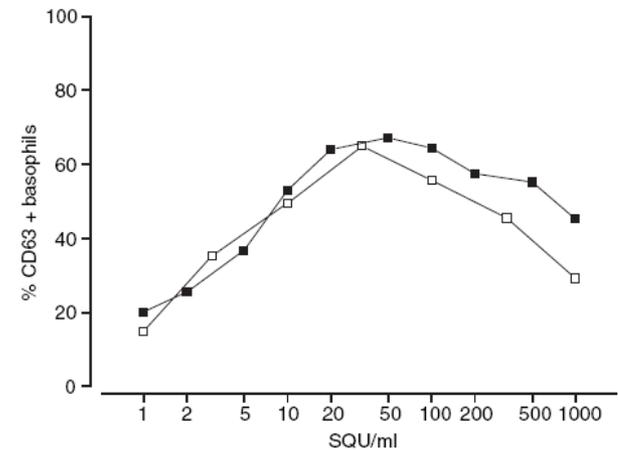


Figure 1. Two representative dose-response curves after allergen stimulation. (■) Basophils from an allergic individual and (□) Basophils from patient No. 1 on day 7 after plasma transfusion.

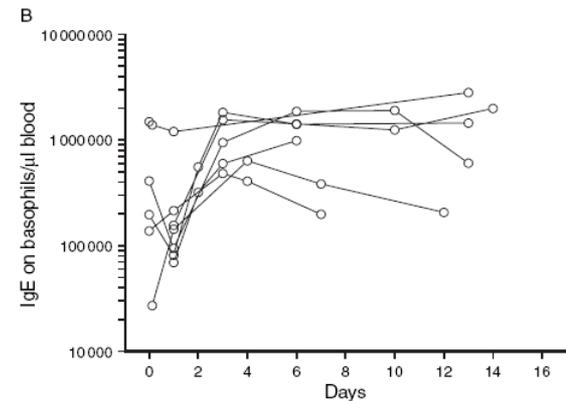


Figure 4. A. The distribution of IgE levels (kU/l) in serum of all recipients before (day 0) and after transfusion. B. The number of IgE molecules on basophils per microlitre of blood. After a delay of 1–3 days, when the IgE concentrations were peaking, a plateau was reached followed by a slow decrease due to increasing number of basophils. Patients Nos. 1, 2, 6, and 7 have been excluded since no samples were available during the critical observation period.

Passive Transfer of Peanut Hypersensitivity by Fresh Frozen Plasma

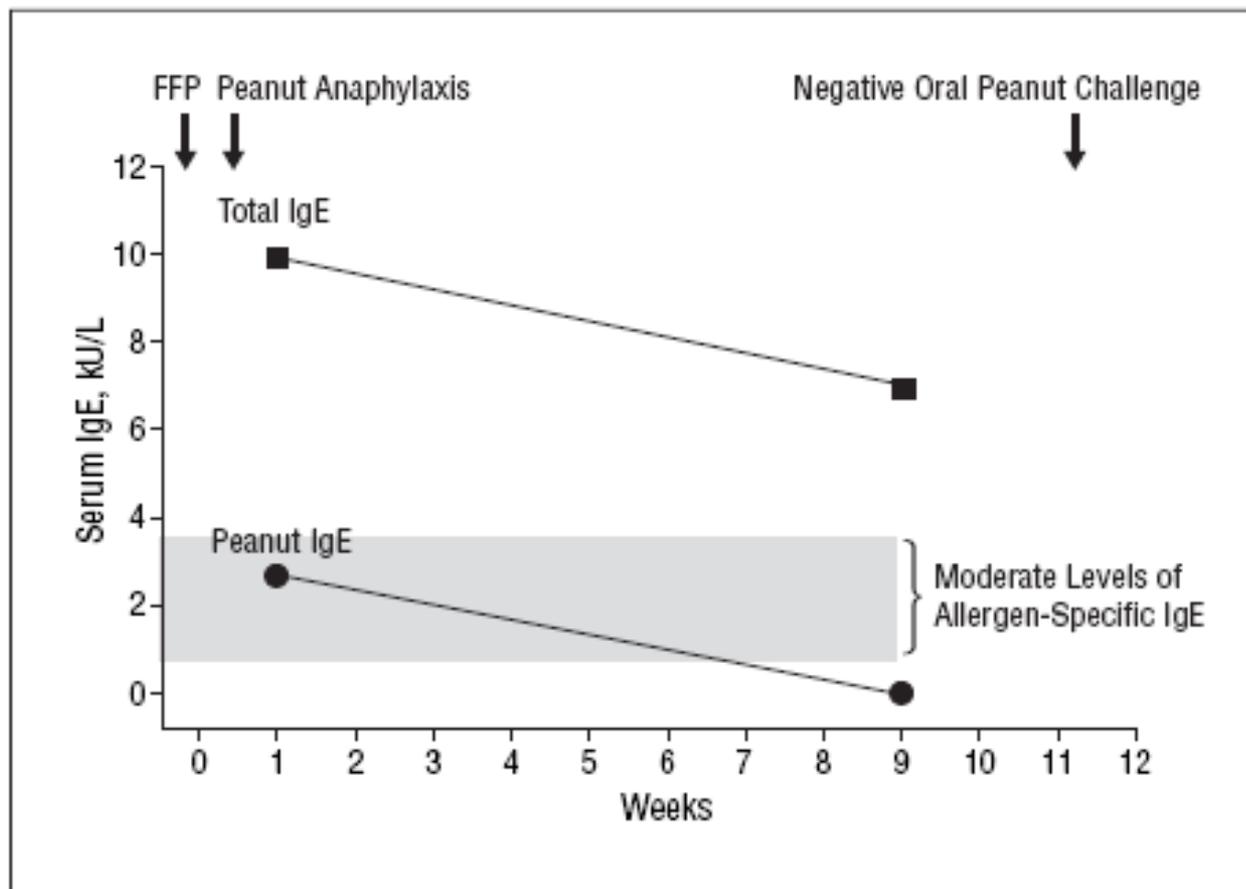


Figure. Total IgE and peanut-specific IgE levels in a nonatopic recipient of fresh frozen plasma (FFP) collected from a peanut-allergic donor.

Peanut and fish allergy due to platelet transfusion in a child - *CMAJ* 2015

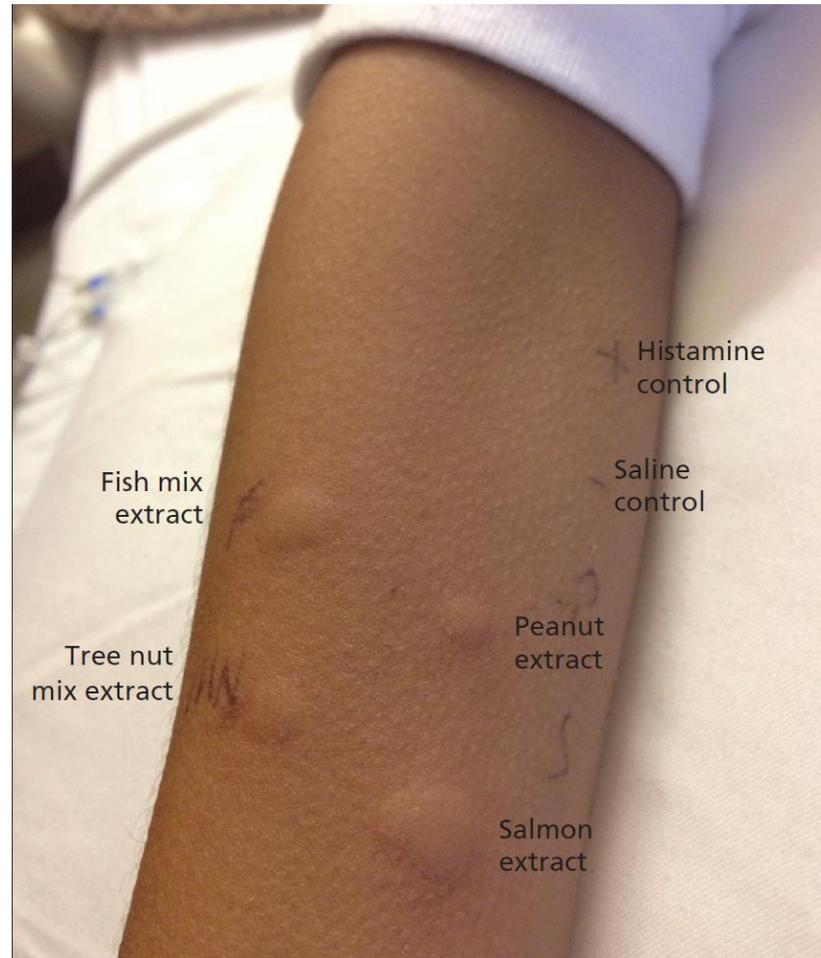
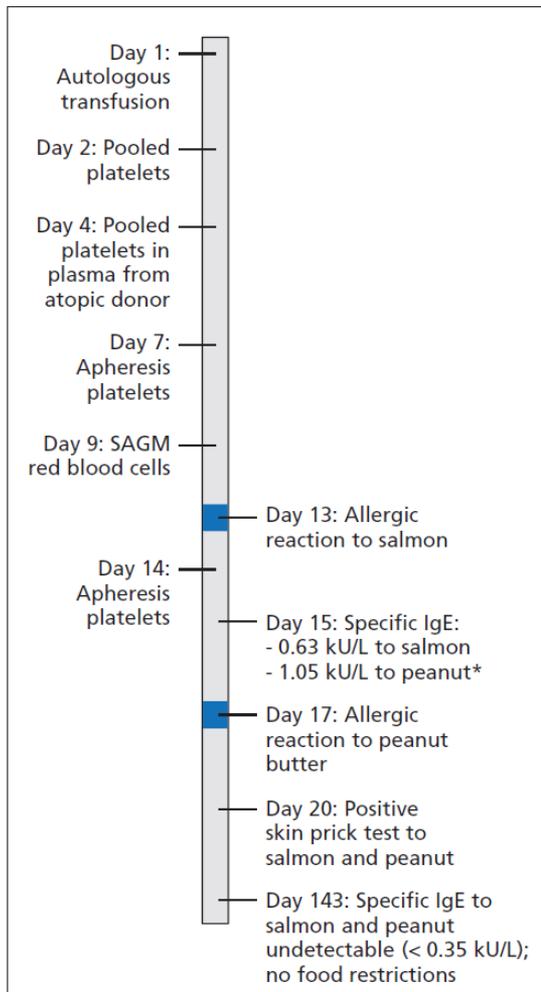
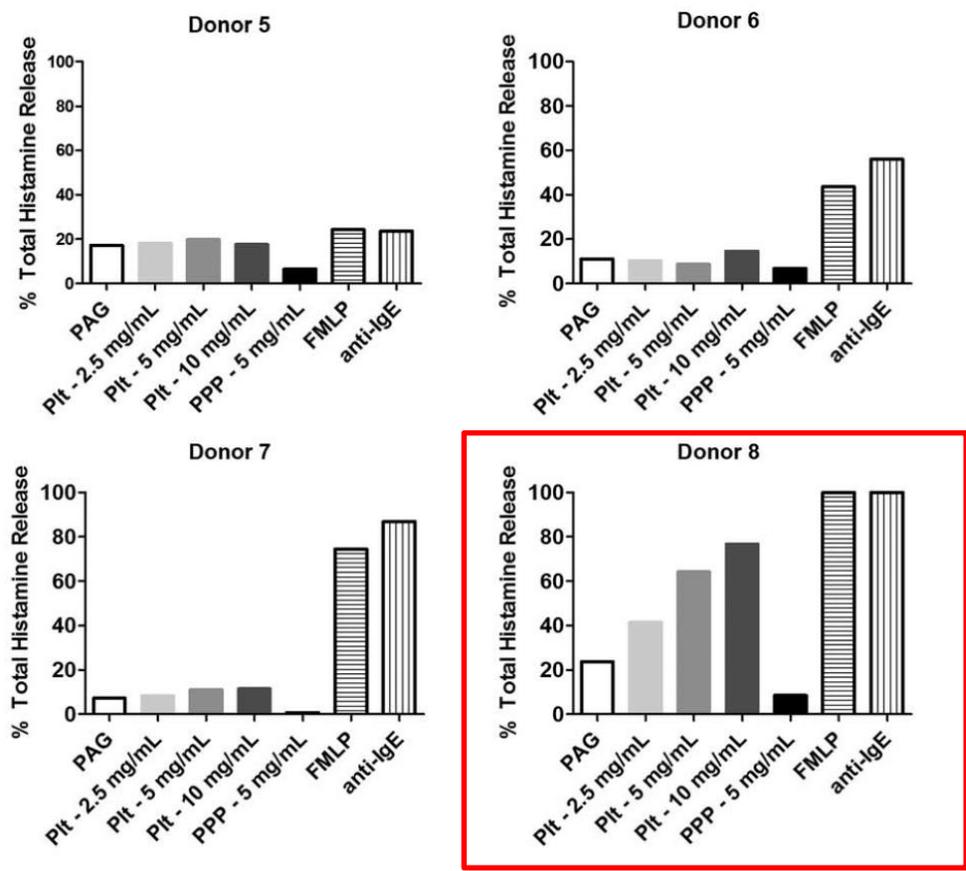


Figure 1: Skin prick testing with multiple food extracts shortly after anaphylactic reaction to peanuts in 8-year-old boy who had received blood products. Results show strongly positive IgE-mediated reactions to peanut, tree nut mix, fish mix and salmon.

Mécanismes dépendants du PSL

- Le PSL peut contenir des médiateurs accumulés au cours de sa conservation, susceptibles de déclencher une réaction chez le receveur.
- - Histamine, dont le taux est proportionnel à la durée de conservation du PSL,
- - Bradykinines, sérotonine,
- - Complément activé (C_{3a}, C_{5a}),
- - Cytokines, chimiokines et autres médiateurs (Platelet Facteur-4, β thromboglobuline, Rantes, MIP-1 α , INF γ ...).

Platelet proteins cause basophil histamine release through an immunoglobulin-dependent mechanism - *TRANSFUSION* 2017;57;1709–1716



Sujets jamais exposés
Activation IgE-dépendante

Ang: protéines solubles Plt
(réduction par trypsine)

Fig. 1. Basophil HR in response to platelet proteins. Healthy donor basophils were incubated with cleared platelet lysate (plt) or platelet poor plasma (PPP). PAG buffer is a control for spontaneous HR. fMLP and anti-IgE served as positive controls for basophil activation. HR is expressed as the percentage of total basophil histamine content. Results are corrected for intrinsic histamine content of platelet lysate (less than 4% for all experiments).

Type I allergic hypersensitivity reactions due to ethylene oxide sterilised leucocyte filters in patients with thalassaemia: report of four cases *BMJ Case Rep 2015.*

- Clinical cases : history +, IgE -, provocation and avoidance +
- The ethylene oxide used in sterilisation of leucocyte filters can cause anaphylaxis in frequently transfused patients.
- Allergic reactions in frequently transfused patients should be kept in mind in differential diagnosis of other reactions
- Diagnostic :
 - History
 - IgE specific RAST (radioallergosorbent test)
 - BAT
 - Provocation

Quels Moyens de Prévention?





Transfusion premedications: a growing practice not based on evidence

Aaron A.R. Tobian, Karen E. King, and Paul M. Ness

Only continued research to better understand the pathophysiology of transfusion reactions will answer these issues

TRANSFUSION 2007;47:1089-1096.

Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010*

- None of the three studies found that medication prior to transfusion reduces NHTR.
- This applied regardless of the patient's history of NHTR and the use of leukodepleted blood products in the transfusion. (acetaminophen, diphenhydramine, hydrocortisone)



**Universal leukodepletion of blood components results
in a significant reduction of febrile non-hemolytic
but not allergic transfusion reactions**

Axel Pruss a,* , Ulrich Kalus a, Hartmut Radtke a, Jürgen Koscielny a,
Barbel Baumann-Baretti a, Dominik Balzer a, Thomas Deorner b,
Abdulgabar Salama a, Holger Kieseewetter a

L'introduction de solutions de conservation dans les concentrés plaquettaires : vers une diminution des réactions transfusionnelles

D. Rebibo *, M. Simonet, L.Hauser

Conclusion

- Événements Rares
- Importance de la surveillance épidémiologique – guider les choix technologiques
- Vers de nouveaux outils diagnostiques pour sélectionner les produits?

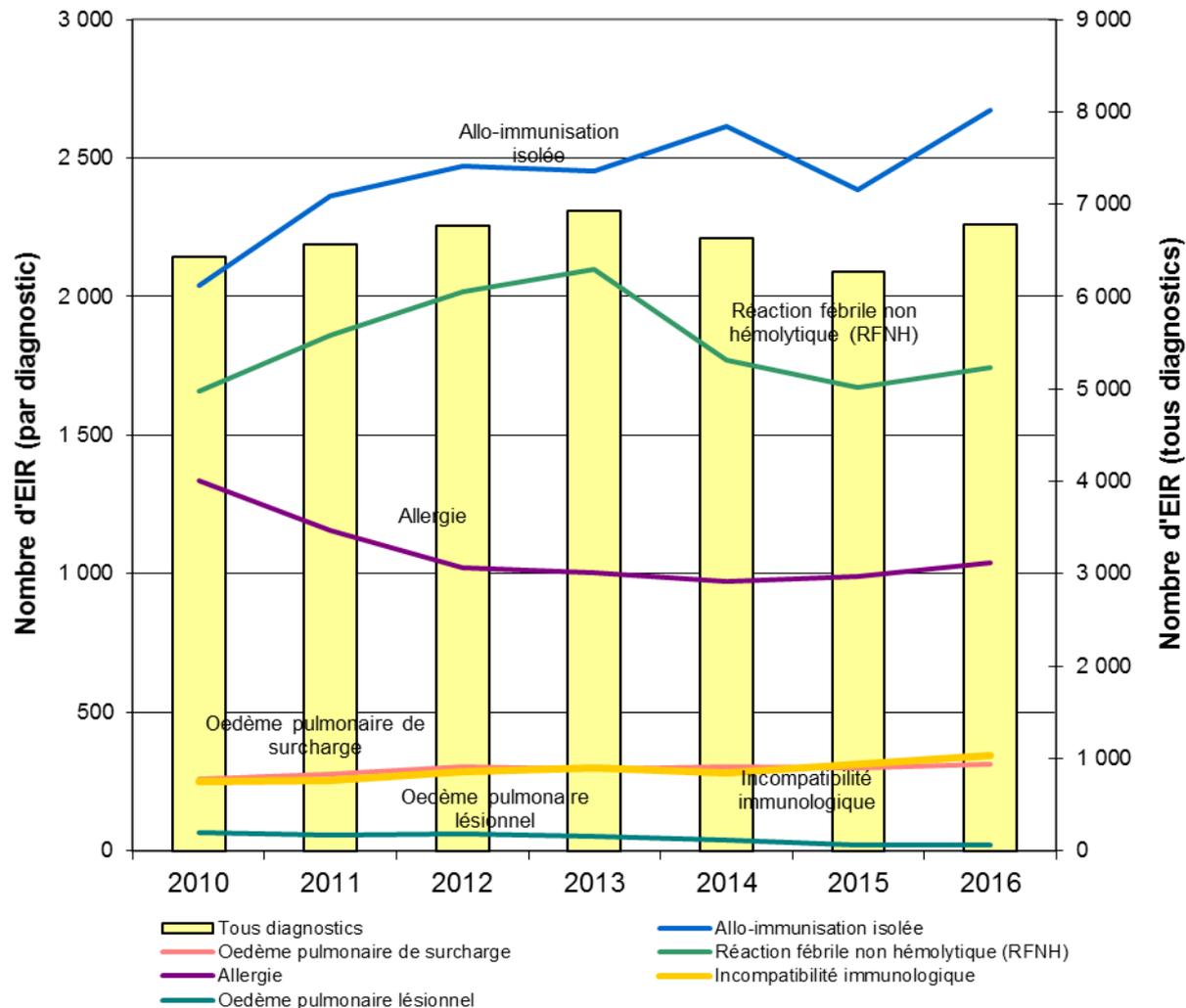
Merci pour votre Attention



Tableau 1 : Diagnostic des EIR d'imputabilité possible, probable ou certaine, enquête terminée, 2016

Diagnostic	Imputabilité 1		Imputabilité 2		Imputabilité 3		Imputabilité 2+3		Total	
	N	% ligne	N	% ligne	N	% ligne	N	% col	N	% cc
Allo-immunisation isolée	96	3,59 %	800	29,92 %	1 778	66,49 %	2 578	55,83 %	2 674	39,44 %
Réaction fébrile non hémolytique (RFNH)	1 144	65,56 %	575	32,95 %	26	1,49 %	601	13,01 %	1 745	25,74 %
Allergie	378	36,35 %	546	52,50 %	116	11,15 %	662	14,34 %	1 040	15,34 %
Incompatibilité immunologique	89	25,87 %	184	53,49 %	71	20,64 %	255	5,52 %	344	5,07 %
Œdème pulmonaire de surcharge (TACO)	85	26,98 %	179	56,83 %	51	16,19 %	230	4,98 %	315	4,65 %
Réaction hypertensive	72	35,29 %	96	47,06 %	36	17,65 %	132	2,86 %	204	3,01 %
Diagnostic non précisé	88	83,02 %	14	13,21 %	4	3,77 %	18	0,39 %	106	1,56 %
Réaction hypotensive	59	76,62 %	14	18,18 %	4	5,19 %	18	0,39 %	77	1,14 %
Diagnostic non listé	64	85,33 %	11	14,67 %	0	0 %	11	0,24 %	75	1,11 %
Inefficacité transfusionnelle	19	34,55 %	22	40 %	14	25,45 %	36	0,78 %	55	0,81 %
Hémosidérose	3	7,69 %	24	61,54 %	12	30,77 %	36	0,78 %	39	0,58 %
Hémolyse autre	17	62,96 %	8	29,63 %	2	7,41 %	10	0,22 %	27	0,40 %
Dyspnée non liée à un œdème pulmonaire	19	82,61 %	2	8,70 %	2	8,70 %	4	0,09 %	23	0,34 %
Œdème pulmonaire lésionnel (TRALI)	9	45,00 %	5	25,00 %	6	30 %	11	0,24 %	20	0,29 %
Hémolyse drépanocytaire	4	26,67 %	10	66,67 %	1	6,67 %	11	0,24 %	15	0,22 %
Infection bactérienne	6	75,00 %	0	0 %	2	25,00 %	2	0,04 %	8	0,12 %
Infection autre	4	100 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	4	0,06 %
Infection virale	3	75,00 %	1	25,00 %	0	0 %	1	0,02 %	4	0,06 %
Accidents métaboliques	1	50 %	1	50 %	0	0 %	1	0,02 %	2	0,03 %
Crise comitiale	1	100 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	0,01 %
Crise tétanique	1	100 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	1	0,01 %
Purpura	0	0 %	1	100 %	0	0 %	1	0,02 %	1	0,01 %
Total	2 162	31,89 %	2 493	36,77 %	2 125	31,34 %	4 618	100 %	6 780	100 %

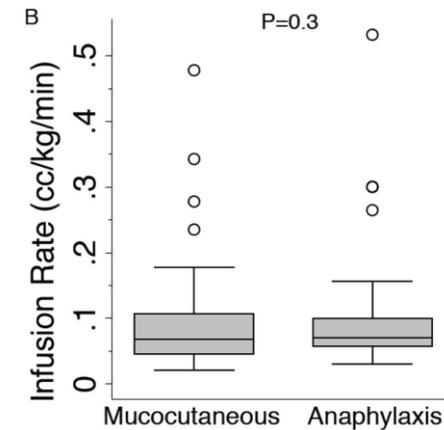
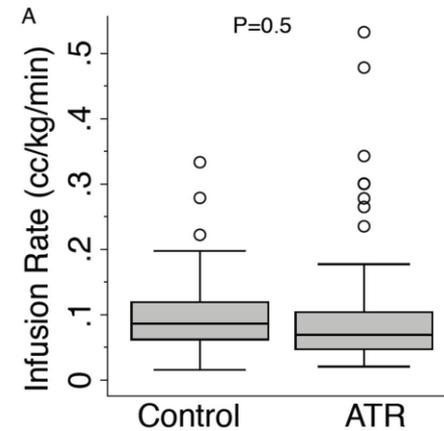
Evolution des EIR déclarés d'enquête terminée, selon les principaux diagnostics, imputabilité possible, probable ou certaine, 2010-2016



Transfusion and component characteristics are not associated with allergic transfusion reactions to apheresis platelets - *Transfusion*. 2015 February ; 55(2): 296–300.

Logistic regression estimates of ATR risk (n=158)

<u>Covariate</u>	<u>Univariable</u>		<u>Multivariable</u>	
	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>	<u>OR</u>	<u>95% CI</u>
Infusion rate (cc/min)	0.91	0.81-1.01	0.9	0.81-1.01
Component age (days)	0.89	0.58-1.35	0.74	0.47-1.18
Any ABO mismatch	0.69	0.35-1.39	0.69	0.33-1.44
Diphenhydramine premedication	1.28	0.62-2.64	1.23	0.54-2.78
Glucocorticoid premedication	0.45	0.16-1.23	0.42	0.15-1.2
Positive aeroallergen-specific IgE screen	2.68	1.31-5.49	2.67	1.26-5.69



Repeated exposure rather than the total volume of transfused components may influence the incidence of allergic transfusion reactions - *TRANSFUSION 2015;55;2576–2581*

TABLE 2. Incidence of ATRs on first-transfusion and subsequent transfusion episode bases

ATR	FFP		PC		p value*
	Number	Incidence (%)	Number	Incidence (%)	
First transfusion	2469		2,127		
Mild	62	2.51	60	2.82	0.46
Serious	4	0.16	0	0	
Total	66	2.67	60	2.82	0.72
Subsequent transfusion	6652		25,866		
Mild	110	1.65	643	2.49	<0.0001
Serious	2	0.03	7	0.03	
Total	112	1.68	650	2.51	<0.0001

* p values refer to differences of incidences of ATRs between FFP and PCs.

TABLE 3. Incidence of ATRs for males and females

Transfusion	FFP		PC		p value†
	Number	Incidence (%)	Number	Incidence (%)	
First					
Male	29/1438*	2.02	32/1,231	2.60	0.30
Female	37/1031	3.59	28/896	3.13	0.61
Subsequent					
Male	66/4189	1.58	401/16,333	2.46	0.0007
Female	46/2463	1.87	249/9,533	2.61	0.029

† The number of ATRs/transfusion episodes.

Les effets indésirables receveurs de type allergique, déclarés sur la période 2008-2014, lors de transfusions de concentrés plaquettaires.

Dr Karim BOUDJEDIR, Pr Paul-Michel MERTES***

** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)*

*** CHU de Strasbourg*

19^{ème} journée régionale d'hémovigilance d'IDF

Paris, le 16 décembre 2017

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

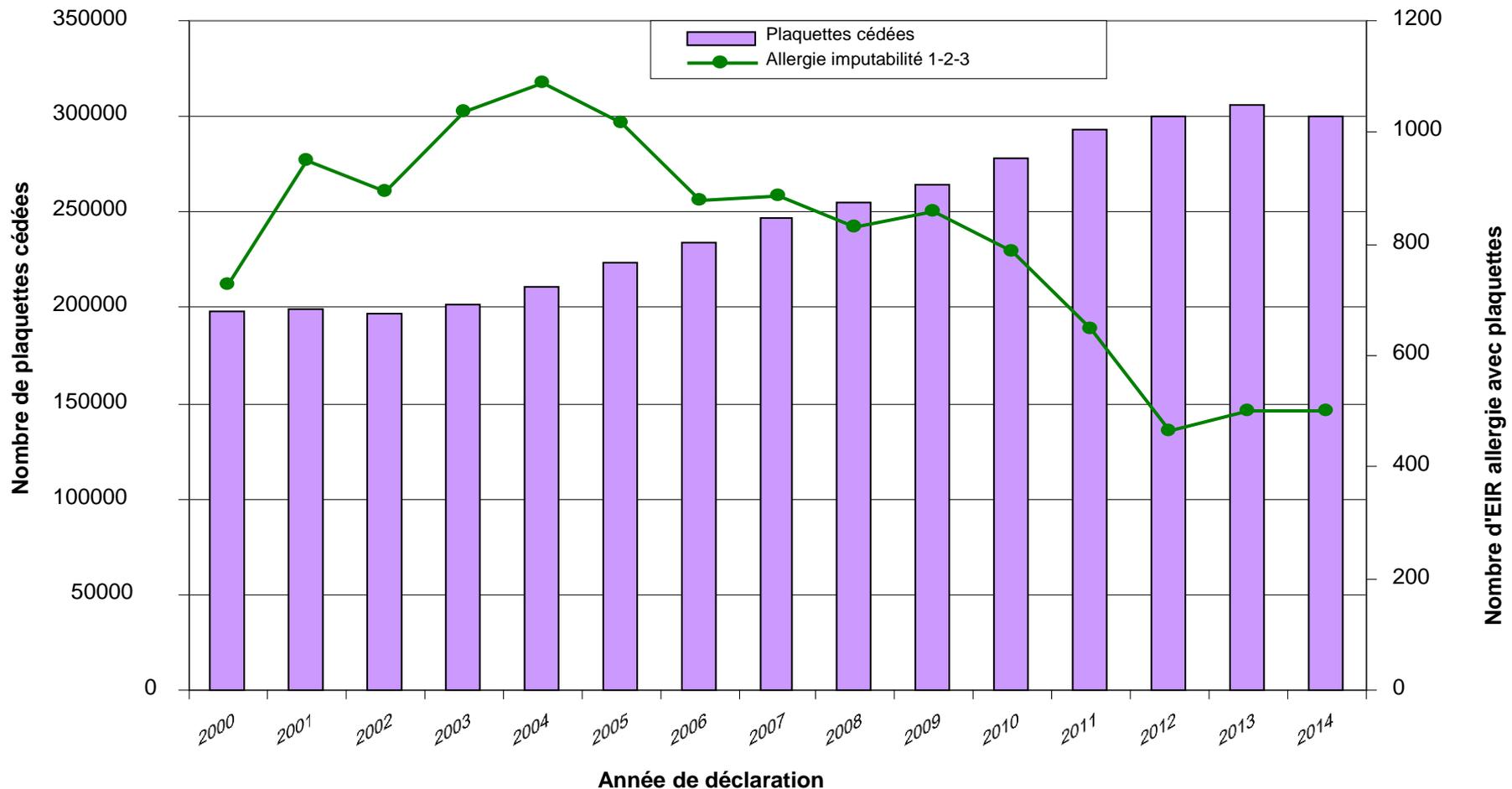
Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

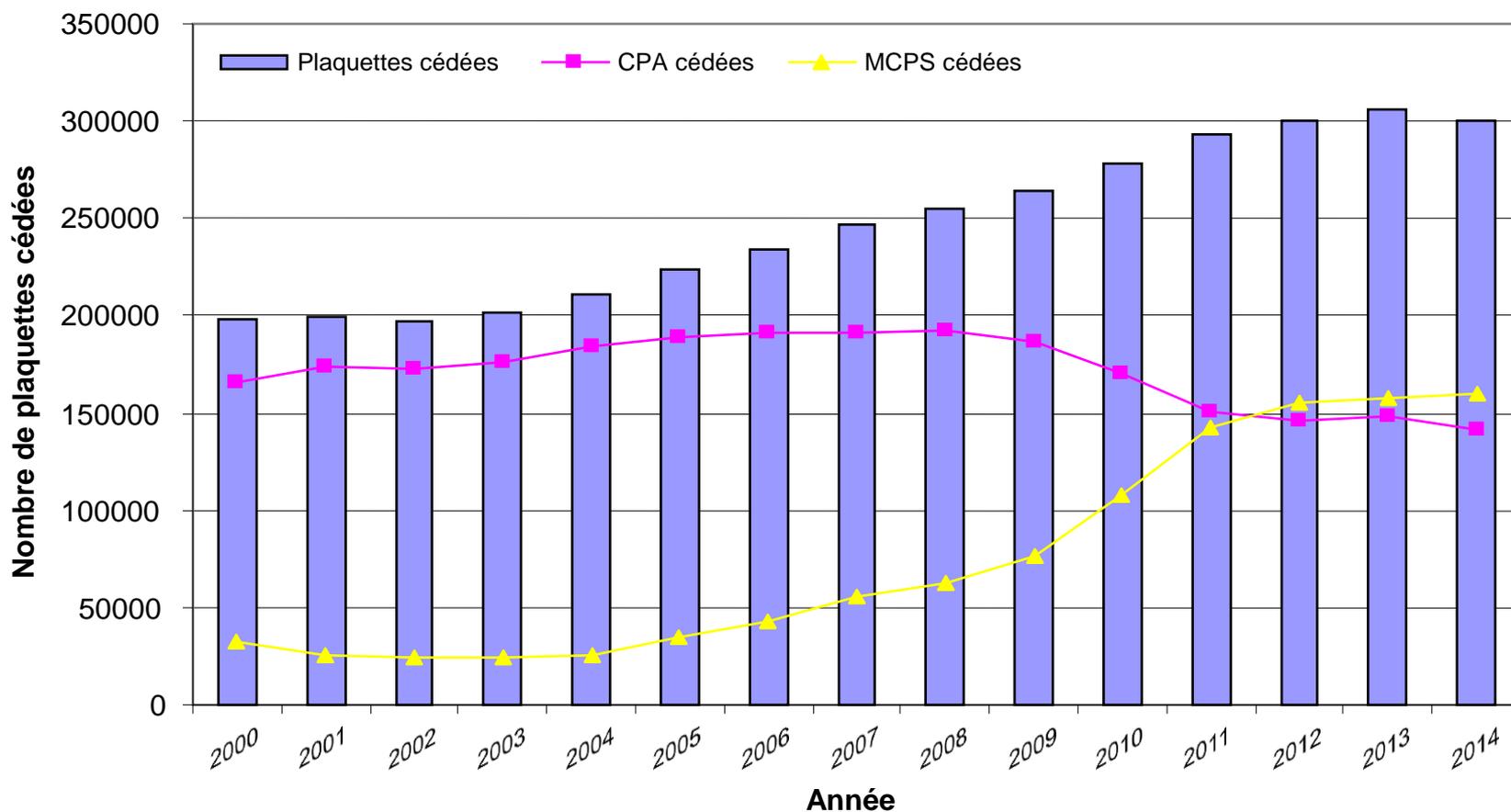
INTRODUCTION

- L'allergie figure au 3^{ème} rang des EIR déclarés dans la base d'hémovigilance française.
- Elle représente, annuellement, 15 et 20 % des déclarations des EIR de grade 1 à 4 et d'imputabilité 1 à 3.
- Les concentrés plaquettaires (CP) sont les produits les plus fréquemment impliqués dans les EIR allergiques (≈50 %).

Evolution du nombre de CP cédés et du nombre d'EIR allergiques liés aux plaquettes, 2000-2014



Evolution du nombre de plaquettes cédés selon le type de CP, 2000-2014



OBJECTIF ET METHODES

➤ **Objectif** : décrire les caractéristiques des CP impliqués dans les EIR allergiques entre 2008-2014

➤ **Méthodes** :

Numérateurs : critères de la requête

- orientation diagnostique « Allergie »
- EIR déclarés dans e-FIT entre le 01/01/2008 et 31/12/2014
- impliquant les concentrés de plaquettes (PSL coché)
- grade 1 à 4, imputabilité 1 à 3

Dénominateurs : données EFS – CTSA, il s'agit de PSL cédés

Analyse statistique:

- analyse des EIR selon le type de CP et le mode de préparation/transformation des plaquettes
- comparaison des incidences selon le type de CP
- test du Chi². Seuil de significativité $p \leq 0,05$

RESULTATS :

Incidence globale des EIR de type allergique selon le type de PSL

- L'incidence pour les CP est de **228 EIR** pour 10^5 PSL contre **54** pour les plasmas et **13** pour les CGR ($p < 0,0001$). (Imputabilité 1 à 3)

Incidence des EIR de type allergique avec les CP selon le grade de sévérité

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Répartition de ces EIR selon la sévérité	91 %	5 %	3 %
Incidence pour 100 000 CP cédés	208	12	7,5

- **Un seul décès déclaré** suite à une transfusion de concentrés plaquettaires durant cette période.

Incidence des EIR de type allergique selon le type de CP

- CPA vs MCPS : **331 vs 92 EIR** pour 10^5 PSL ($p < 0,0001$)

Incidence EIR allergique, CP avec ou sans solution de conservation (1)

Type de PSL	Incidence pour 10 ⁵ PSL	p
CPA		<0.001
Sans Solution de conservation	486	
Avec SC	255	
MCPS		<0.001
Sans solution de conservation	148,5	
Avec SC	94	

Incidence EIR allergique, CP avec ou sans solution de conservation (2)

	Incidence pour 10 ⁵ PSL	p
Sans solution de conservation		<0.001
CPA	486	
MCPS	148,5	
Avec SC (IA inclus)		<0.001
CPA	255	
MCPS	94	
Inactivation Amotosalen		
CPA	98	<0.001
MCPS	41	

Nombre d'EIR allergique selon le type de solution de conservation utilisés pour les CP

CPA-SC	Nombre d'EIR
Intersol	717
SSP+	464
T-sol	380
SSP	76

MCP-SC	Nombre d'EIR
Intersol	373
SSP+	205
SSP	71
T-sol	28

EIR allergique et irradiation des CP

- 2/3 des EIR allergiques sont observés avec des CP irradiés
- 87 % impliquant des CPA

CONCLUSIONS

- Les résultats observés sur la période 2008-2014 confirment les tendances déjà rapportées. L'incidence des EIR de type allergique avec les CP varie selon le type de plaquettes et le mode de transformation.
- Les EIR de type allergique sont observés plus fréquemment avec les CPA.
- Les solutions de conservation sembleraient réduire l'incidence des allergies aux plaquettes.
- L'irradiation semblerait augmenter le risque allergique.
- **Ces résultats devront être analysés en tenant compte du profil des patients et du contexte clinique dans lequel ils surviennent.**



Merci!

AU RESEAU D'HEMOVIGILANCE