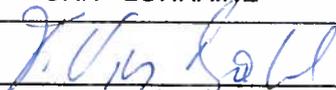
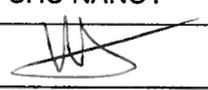


<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> Version : 1</p> <p>Page 1 sur 22</p>
---	---	---

### 1. Etablissements concernés par cette procédure

ES	ETS
<p>Tous les établissements de soins transfuseurs de la région Lorraine</p>	<p>Tous les sites transfusionnels de l'Etablissement Français du Sang Lorraine Champagne : <b>Région Lorraine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sites de Nancy <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brabois</li> <li>- Lionnois</li> </ul> </li> <li>➤ Site de Metz</li> <li>➤ Site d'Epinal</li> </ul>

### 2. Mise en place de révisions

Noms Fonctions	Rédacteur	Vérificateur	Vérificateur
	<p>Docteur Françoise VIRY-BABEL CRH - LORRAINE</p>	<p>Professeur Paul Michel MERTES CHU NANCY</p>	<p>Docteur Xavier TINARD EFS Lorraine Champagne</p>
Visa			
Dates	08 novembre 2010	06/12/2010	8/11/10

### 3. Objet, but et domaine d'application

Objet :

Ce document a pour objet de décrire la procédure d'enquête étiologique qui se déroule en deux temps :

- Des **dosages d'histamine et de tryptase** dans les minutes ou les heures qui suivent la réaction Allergique (grade 2- 3-4) et grade 1 pour PVA-BM
- Ces dosages doivent être réalisés dans tous les cas d'allergie, quel que soit le PSL en cause.
- Des explorations à distance sont à faire dans **le cadre de la réaction allergique grave (grade 2 – 3)** et grade 1 pour PVA-BM.
- soit au moins 4 semaines, voire 6 semaines après cette réaction.

Buts :

Les tests in vivo et in vitro sont spécifiquement destinés à étayer la responsabilité des PSL dans la réaction allergique grave de grade 2 - 3 - 4. Pour la transfusion de PVA-BM (**bleu de méthylène**), le grade 1 sera aussi concerné.

<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> Version : 1</p> <p>Page 2 sur 22</p>
---	---	---

**Domaine d'application :**

- Les services des ES :
  - ✓ Les médecins des unités de soins
  - ✓ Le correspondant d'hémovigilance
  - ✓ Le laboratoire de biologie médicale de l'ES
- Les services de l'EFS :
  - ✓ Le service de distribution et de délivrance du site transfusionnel
  - ✓ Le laboratoire d'immuno-hématologie du site transfusionnel
  - ✓ Le correspondant d'hémovigilance du site transfusionnel
  - ✓ Le référent d'hémovigilance régional de l'EFS
- Le centre de référence :
  - ✓ Le service du Pr Paul Michel MERTES – Chef du service d'anesthésie-réanimation des Hôpitaux Urbains – CHU Nancy
- Le laboratoire de référence test d'activation des basophiles : laboratoire d'immunologie
  - ✓ Dr Chantal KOHLER – CHU de Nancy Brabois
- Le coordonnateur régional d'hémovigilance
- L'Afssaps

**4. Rappel des grades :**

- ✓ **Grade 4 : Décès au cours ou au décours de la transfusion**  
Dû ou susceptible d'être dû à la transfusion
- ✓ **Grade 3 : Mesure vitale immédiate**  
Ce sont les manifestations cliniques ou biologiques présentées par le receveur au cours ou au décours de la transfusion qui ont mis en jeu son pronostic vital immédiat, et qui ont pu nécessiter des gestes de réanimation
- ✓ **Grade 2 : Effet Indésirable sévère**  
Ce sont les manifestations cliniques ou biologiques présentées par le receveur au cours ou au décours de la transfusion, sévères mais qui n'ont pas mis en jeu son pronostic vital immédiat
- ✓ **Grade 1 : Effet indésirable non sévère**  
Il faut comprendre : absence de décès, de menace vitale immédiate, de réactions sévères. Il s'agit donc de tous les incidents transfusionnels qui ne sont pas grade 0, 2, 3, 4 (effet indésirable de symptomatologie mineure, exemple : urticaire).
- ✓ **Grade 0 : Absence de signe clinique et/ou biologique**  
Il s'agit d'un ou de plusieurs dysfonctionnements dans la chaîne transfusionnelle ayant entraîné la transfusion inappropriée d'un PSL sans aucune conséquence clinique et/ou biologique observable chez le receveur au moment du signalement (exemple : inversion de PSL entre deux patients ou transfusion de PSL ne figurant pas sur la Fiche de Délivrance-FD).

<p><b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b></p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b></p> <p>Page 3 sur 22</p>
--	---	--

### 5. Désignation des laboratoires pour les explorations immédiates

Les laboratoires des établissements de santé doivent avoir les moyens de doser ou de transmettre la tryptasémie et l'histaminémie

Ces explorations doivent être réalisées pour tout accident grave soupçonné d'être allergique, quel que soit le produit sanguin labile (PSL) en cause.

### 6. Désignation du centre de référence pour les tests cutanés à 6 semaines

CHU de Nancy – Hôpital Central – service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie  
29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY  
Consultation : Pr Gisèle KANNY / Dr Claudie MOUTON / Pr Paul Michel MERTES  
Téléphone : 03 83 85 28 73 / 03 83 85 19 05 ou 03 83 85 15 31

### 7. Désignation du laboratoire pour le test d'activation des basophiles par cytométrie en flux pour tester l'allergie au bleu de méthylène

Centre Hospitalier Universitaire  
Hôpital adultes – CHU Nancy Brabois  
laboratoire d'immunologie  
avenue de Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY  
Dr Chantal KOHLER  
Téléphone : 03 83 15 42 92

### 8. Définitions et abréviations

<b>Afssaps :</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>ARS :</b>	Agence Régionale de Santé
<b>CGR :</b>	Concentré de Globules Rouges
<b>CHU :</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CHV :</b>	Correspondant d'Hémovigilance
<b>CRH :</b>	Coordonnateur Régional d'Hémovigilance
<b>ES :</b>	Etablissement de Santé
<b>EFS :</b>	Etablissement Français du Sang
<b>EFLC :</b>	Etablissement Français du Sang Lorraine Champagne
<b>EI :</b>	Effet Indésirable
<b>ETS :</b>	Etablissement de Transfusion Sanguine
<b>FEIR :</b>	Fiche de déclaration d'Effet Indésirable Receveur (anciennement FIT)
<b>HLA :</b>	Human Leucocyte Antigen
<b>MO :</b>	Mode Opérateur
<b>PSL :</b>	Produit Sanguin Labile
<b>PVA-BM :</b>	Plasma Viro Atténué par le Bleu de Méthylène

<p><b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b></p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b></p> <p>Page 4 sur 22</p>
--	---	--

**9. Rappel de la note de l'Afssaps du mois de mai 2009 qui annule et remplace celle de décembre 2008 (annexe1)**

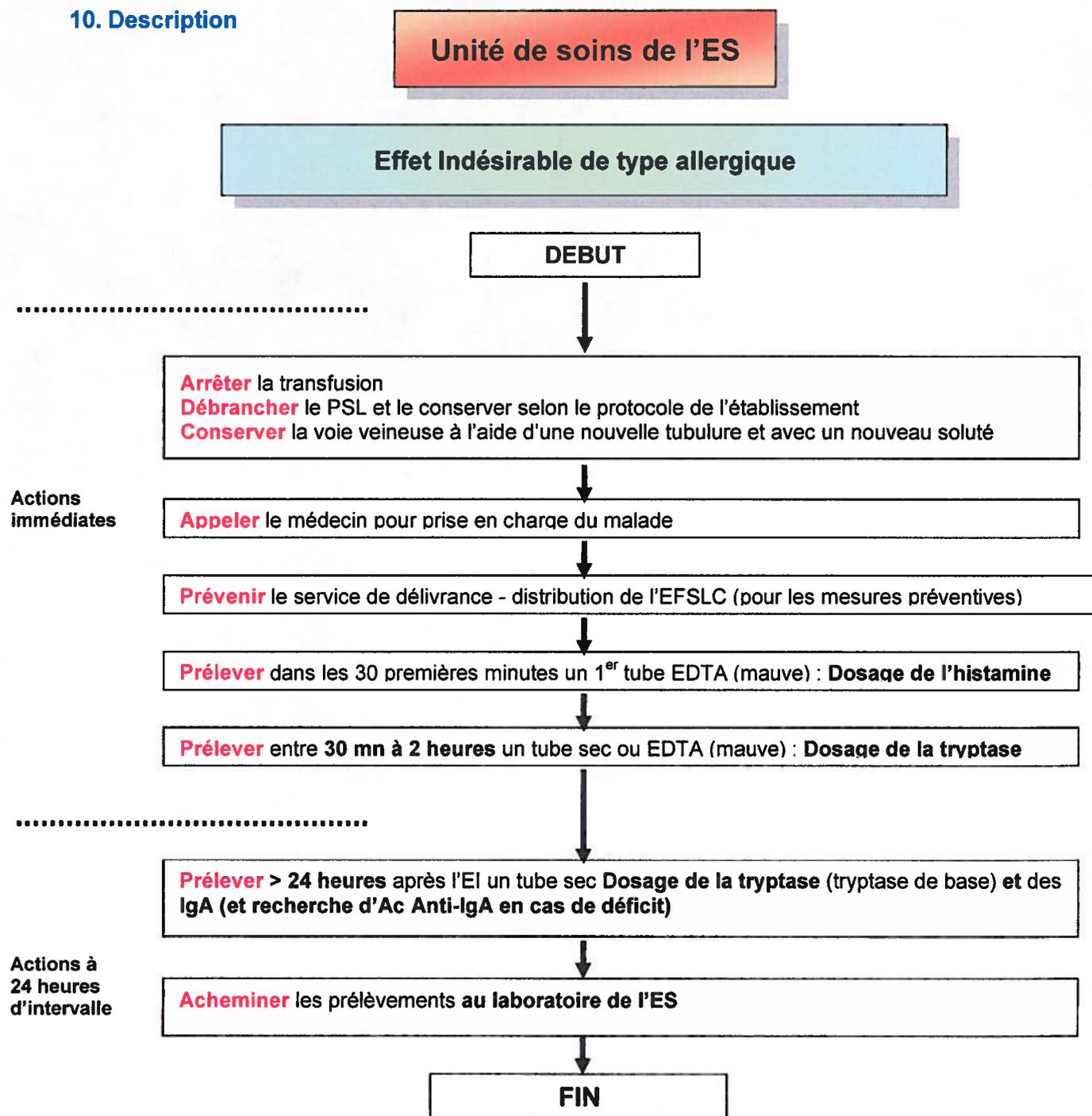
Les correspondants d'hémovigilance ont déclaré un certain nombre d'effets indésirables à type de réactions allergiques graves survenant chez des receveurs de PSL comportant du plasma viro-atténué par le bleu de méthylène (PVA-MB).

Le groupe d'Experts de l'Afssaps issu de la Commission Nationale d'Hémovigilance a rendu l'avis suivant :

- ✓ *après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant du PVA-BM, le groupe de travail recommande de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants du PVA-BM et notamment au bleu de méthylène ; il importe que l'EFS fasse en sorte que les délais de constitution de stocks de produits disponibles soient les plus courts possibles, y compris dans les dépôts.*
- ✓ *le groupe de travail estime nécessaire de proposer aux CRH une procédure commune d'enquête étiologique, que les CRH adapteront aux conditions régionales et diffuseront auprès des CSTH et sous-commissions d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle, de façon à ce qu'elle puisse être appliquée dans chaque établissement de santé après validation des modalités de prélèvement, d'acheminement et de conservation des échantillons du receveur et des PSL incriminés, voire des prélèvements des donneurs concernés*

<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> Version : 1</p> <p>Page 5 sur 22</p>
---	---	---

## 10. Description



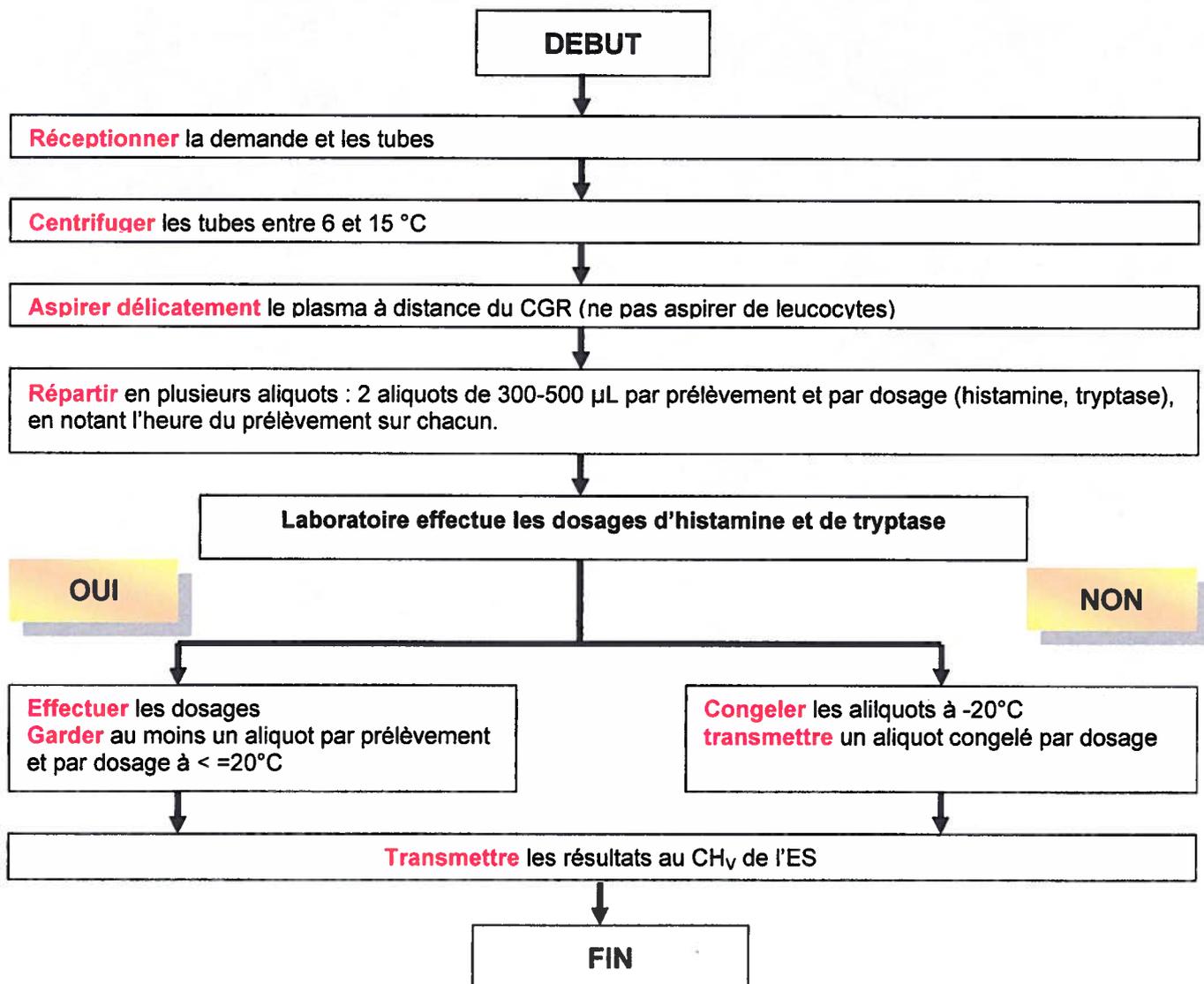
**NB 1 :** Chaque tube de sang est apporté au laboratoire local dans les deux heures si conservation à température ambiante, ou dans les 16 heures si conservation à 4°C.

**NB 2 :** 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)

<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p>PRO.REG.PVA-BM Version : 1</p> <p>Page 6 sur 22</p>
---	---	--

**LE LABORATOIRE**

**Exploration d'un EI de type allergique**



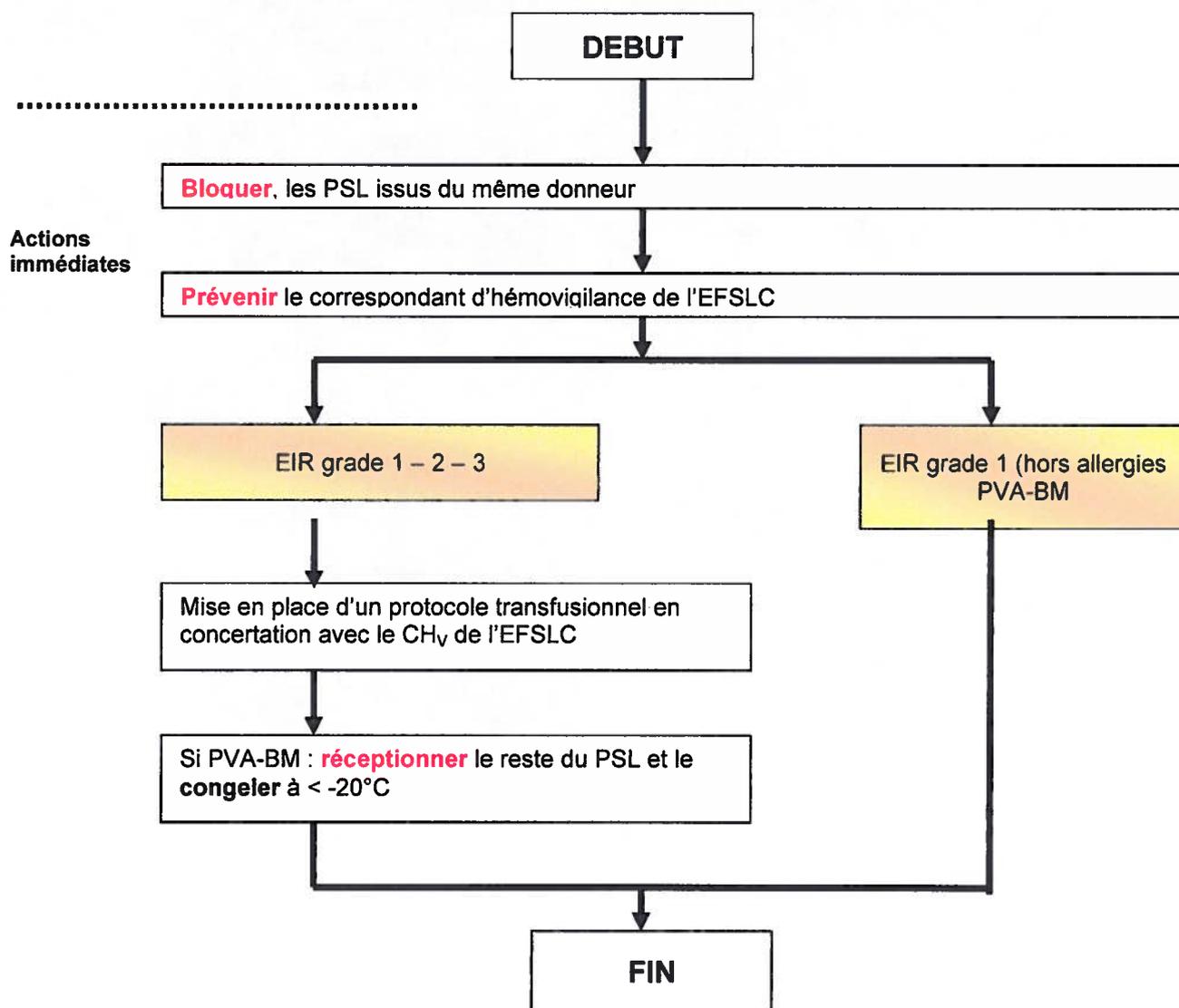
**Interprétation des résultats**

Après une réaction allergique sévère, la concentration d'histamine est maximum instantanément, puis décroît avec une demi-vie d'environ 15-20 minutes. Il est recommandé d'effectuer le premier prélèvement le plus tôt possible après le début de la réaction. La concentration normale est < 6 nmol/L, une concentration supérieure à 9 nmol/L est considérée comme positive.

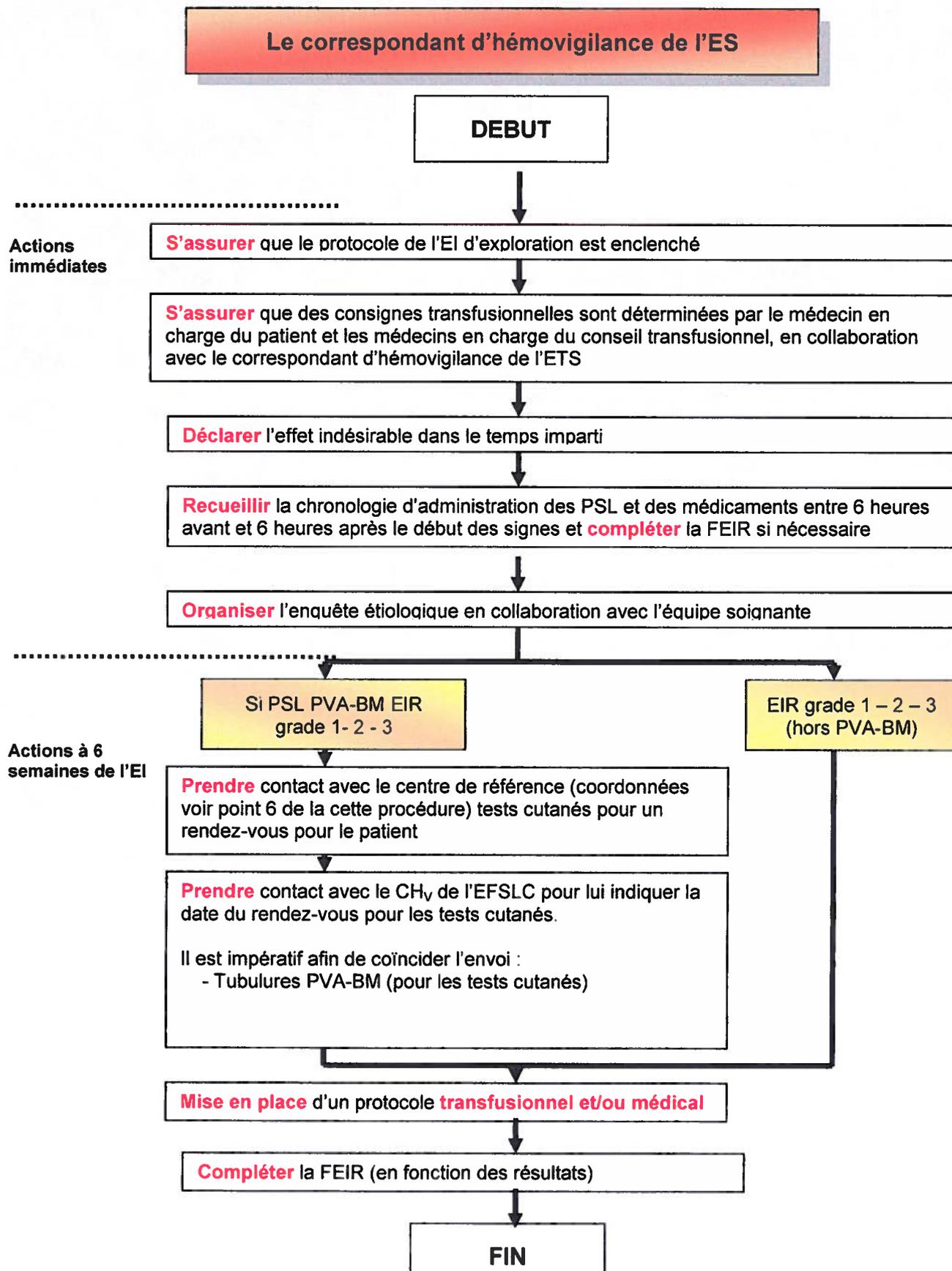
Le pic de concentration de tryptase est atteint plus tardivement, 30 minutes à 2 heures après la réaction. Il est déconseillé de prélever dans les 15 premières minutes, pour éviter des faux négatifs.

La demi-vie est de 90 minutes. Pour les réactions très sévères, la positivité peut perdurer jusqu'à 6 heures, voire davantage. La concentration normale est < 12.5 µg/L, une concentration > 25 µg/L est considérée comme franchement augmentée. La dispersion inter individus des valeurs normales étant très vaste, il est recommandé de disposer d'un taux de base à distance (24 heures ou plus) pour interpréter les concentrations.

**Service de délivrance / distribution de l'ETS**



<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> Version : 1</p> <p>Page 8 sur 22</p>
---	---	---



<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p>PRO.REG.PVA-BM Version : 1</p> <p>Page 9 sur 22</p>
---	---	--

**Le correspondant d'hémovigilance de l'EFSLC**

**DEBUT**

Actions  
Immédiates

**S'assurer** que le protocole de l'EI d'exploration est enclenché

**Recueillir** la chronologie d'administration des PSL et des médicaments entre 6 heures avant et 6 heures après le début des signes et **compléter** si nécessaire

**S'assurer** que des consignes transfusionnelles sont déterminées par le médecin en charge du patient et les médecins en charge du conseil transfusionnel (en attente de l'exploration)

**Valider** l'effet indésirable dans le temps imparti

Si PVA – BM EIR grade 1-2- 3

Actions à  
distance de  
l'EIR

**Organiser** l'enquête étiologique :

- **Reconvoquer** le donneur pour prélèvement de plasma (si nécessaire)
- **Garder** le PVA-BM ainsi prélevé jusqu'au jour des tests Cutanés
- **S'assurer** :
  - **D'une part** que le PVA-BM pour les tests cutanés arrive le jour du rendez-vous
  - **D'autre part** que les prélèvements pour le test d'activation des basophiles par cytométrie en flux pour tester l'allergie au bleu de méthylène est envoyé au laboratoire de référence (prélèvement du patient, tubulures PVA-BM) selon le MO du laboratoire de référence

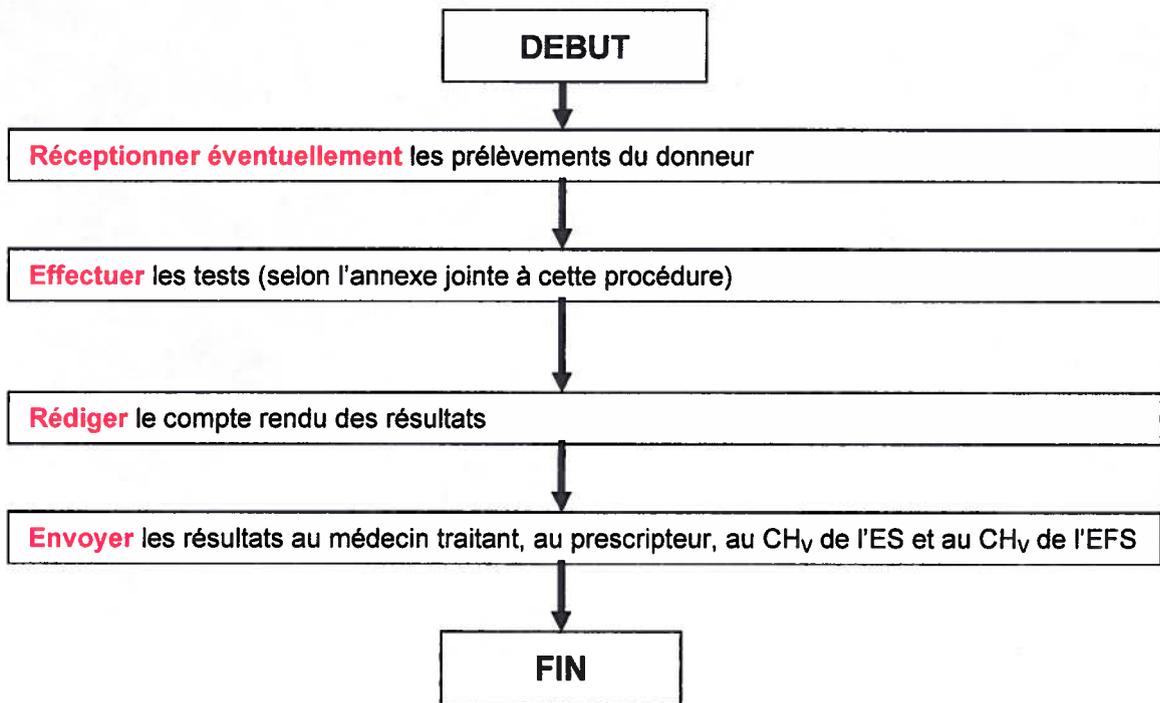
**Enregistrer** les résultats de l'enquête sur e-fit  
**Compléter** la FEIR si nécessaire  
**Mettre** en place un protocole transfusionnel

**FIN**

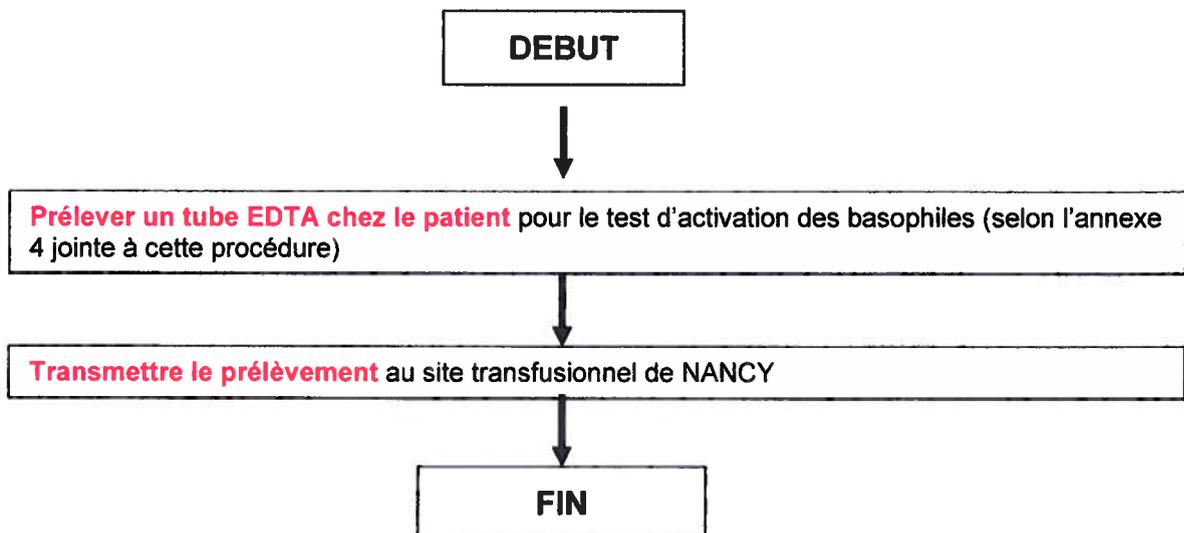
<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> Version : 1</p> <p>Page 10 sur 22</p>
---	---	--

**Le centre de référence pour l'exploration allergique  
de grade 1- 2 - 3 (PVA-BM)**

**Les tests cutanés :**



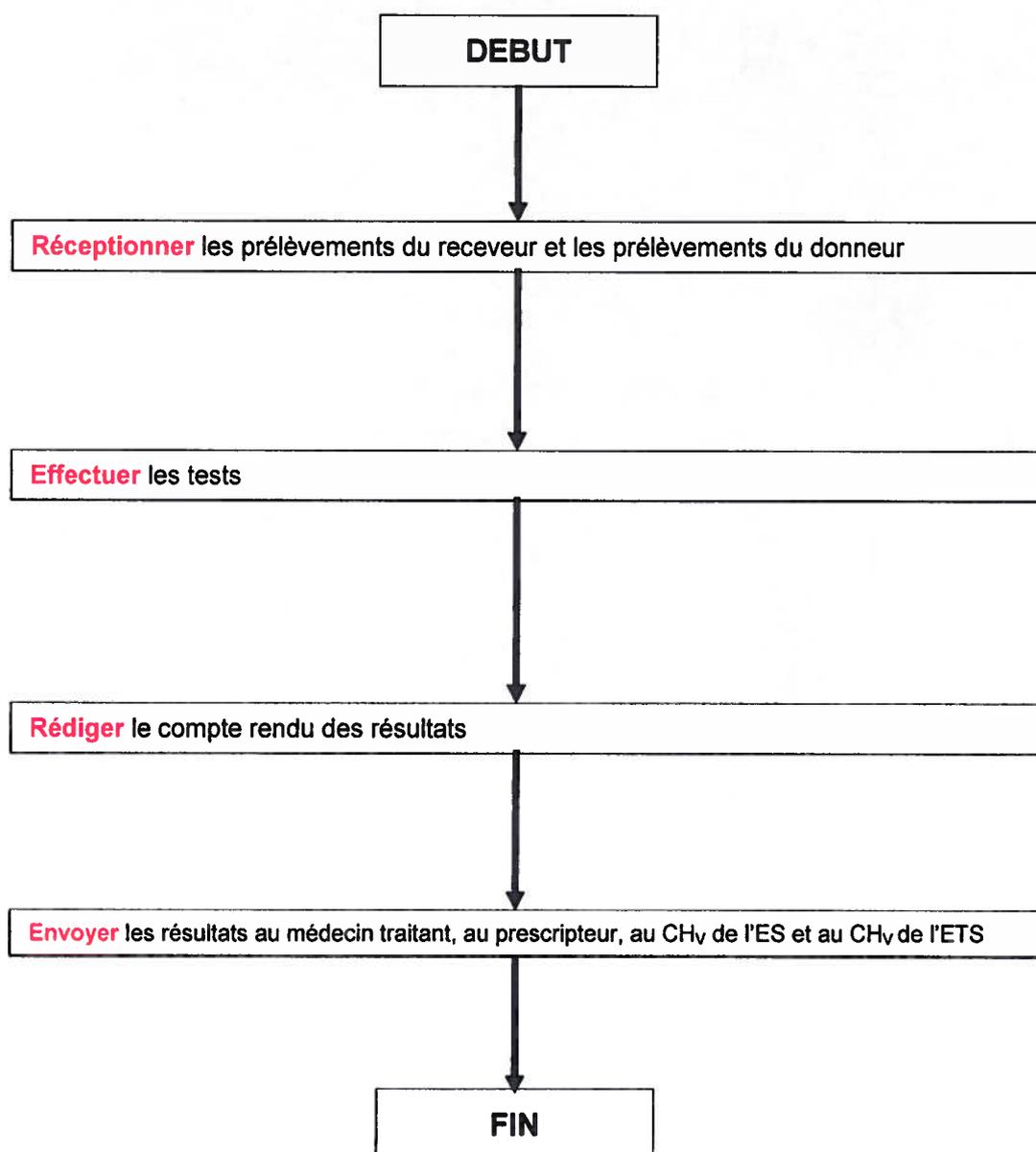
**Les prélèvements :**



<p>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> Version : 1</p> <p>Page 11 sur 22</p>
---	---	--

**Le laboratoire de référence pour l'exploration allergique  
de grade 1-2-3 (PVA-BM)**

*(Pour le test d'activation des basophiles par cytométrie en flux pour  
tester l'allergie au bleu de méthylène)*



<b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b>  Date : 8 nov. 2010	<b>PROCEDURE REGIONALE</b>  <b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b>	<b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b>  Page 12 sur 22
---	--	---

## **11. Annexes :**

Annexe 1 : Fiche de recueil complémentaire en cas de réaction allergique de grade  $\geq 2 - 3$  et 4 : à remplir par l'ES et grade 1 pour PVA-BM

Annexe 2 : Données relatives au(x) donneur(s) : à remplir par l'EFSLC

Annexe 3 : Explorations

Annexe 4 : Modalités et procédure d'acheminement des prélèvements au laboratoire d'immunologie du CHU de Nancy  
site de Hôpital Brabois adultes  
rue de Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY



### ANNEXE 1

**Fiche de recueil complémentaire en cas de réaction allergique de grade  $\geq 2$  et également 1 pour PVA-BM**

**Numéro de FEIR :**  
**Date de remplissage :**

**Données relatives au patient et à l'effet indésirable receveur (EIR)**

**Age**

**Sexe**

**Antécédent allergiques** OUI  NON  NON PRECISE

*Si oui, préciser lequel (urticaire, rhinite, asthme, choc anaphylactique...):*

*Si allergène(s) identifié(s), préciser :*

**Antécédent d'EIR** OUI  NON  NON PRECISE

*Si oui, préciser la date, la catégorie diagnostique, la gravité et le type de PSL impliqué pour chacun d'entre eux :*

**N<sup>os</sup> des FEIR :** .....

**Antécédent de transfusion avec du PVA-BM** OUI  NON  NON PRECISE

*Si oui, préciser la quantité et les dates :*

**Antécédent d'utilisation du bleu de méthylène** OUI  NON  NON PRECISE

*Si oui, préciser la quantité et l'exposition :*

**Prémédication** OUI  NON  NON PRECISE

*Si oui, préciser l'heure et le type :*

**Heure de début de l'épisode transfusionnel :**   H

**Heure de fin de l'épisode transfusionnel :**   H

**Heure de début des symptômes observés :**   H

**Préciser la chronologie d'administration des PSL et des médicaments entre 6 heures avant et 6 heures après le début des signes (en précisant bien le PSL en cours de transfusion au moment de l'EIR) :**

.....  
 .....  
 .....

<b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b>  Date : 8 nov. 2010	<b>PROCEDURE REGIONALE</b>  <b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b>	<b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b>  Page 14 sur 22
---	--	---

### A. Symptomatologie

#### a Signes généraux

- > Température avant transfusion :      ,   C°  
> Température au moment de l'EIR :      ,   C°  
> Frissons                                    OUI                     NON                     NON PRECISE

#### b Signes cutané-muqueux

- > Urticaire localisée                    OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Urticaire généralisée                OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Prurit                                      OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Erythème autre                        OUI                     NON                     NON PRECISE   
*Si oui préciser :*  
> Angio-cédème (face, muqueuses)  
(Dont cédème de Quincke)            OUI                     NON                     NON PRECISE   
*Si oui préciser :*  
> Autre                                      OUI                     NON                     NON PRECISE   
*Si oui préciser :*

#### c Signes cardiovasculaires et hémodynamiques

- > PA avant transfusion :       /   mm Hg  
> PA au moment de l'EIR :       /   mm Hg  
> FC avant transfusion :       puls/mm  
> FC au moment de l'EIR :       puls/mm  
> Etat de choc                            OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Arythmie                                OUI                     NON                     NON PRECISE

#### d Signes respiratoires

- > Toux                                      OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Dyspnée                                OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Bronchospasme                      OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Cyanose                                OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Désaturation O<sub>2</sub>                    OUI                     NON                     NON PRECISE   
*Si oui, préciser :*    SpO<sub>2</sub>                     PaO<sub>2</sub>

#### e Signes digestifs

- > Nausées                                OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Vomissements                        OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Diarrhée                                OUI                     NON                     NON PRECISE   
> Douleurs abdominales              OUI                     NON                     NON PRECISE

#### f Autres signes :

.....

.....

<p><b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b></p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b></p> <p>Page 15 sur 22</p>
--	---	---

**B. Signes biologiques (bilan initial)**

- Tryptase après EIR :    |\_|\_|    μg/l    Préciser heure prélèvement |\_|\_| H |\_|\_|
- Tryptase à = 24h EIR:   |\_|\_|    μg/l    Préciser heure prélèvement |\_|\_| H |\_|\_|
- Histamine après EIR :   |\_|\_|    nmol/l Préciser heure prélèvement |\_|\_| H |\_|\_|
- Dosage IgA : |\_|\_|\_|    g/l
- Si déficit, recherche Ac anti-IgA :*
- Autres examens en rapport avec EIR :

**C. Traitement instauré**

.....

.....

.....

.....

**D. Evolution sous traitement**

.....

.....

.....

**E. Bilan allergologique effectué à distance**

**(Cas particulier des EIR impliquant le PVA-BM, au minimum 4 à 6 semaines après EIR)**

➤ **Tests cutanés**

- |                      |                                  |        |                                  |
|----------------------|----------------------------------|--------|----------------------------------|
| Au PVA-BM du donneur | Positif <input type="checkbox"/> | Date : | Négatif <input type="checkbox"/> |
| Au BM                | Positif <input type="checkbox"/> |        | Négatif <input type="checkbox"/> |
| Autre (préciser)     | Positif <input type="checkbox"/> |        | Négatif <input type="checkbox"/> |

➤ **Tests d'activation des basophiles en cytométrie de flux**

- |                      |                                  |        |                                  |
|----------------------|----------------------------------|--------|----------------------------------|
| Au PVA-BM du donneur | Positif <input type="checkbox"/> | Date : | Négatif <input type="checkbox"/> |
| Au BM                | Positif <input type="checkbox"/> |        | Négatif <input type="checkbox"/> |
| Autre (préciser)     | Positif <input type="checkbox"/> |        | Négatif <input type="checkbox"/> |

<b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b>  Date : 8 nov. 2010	<b>PROCEDURE REGIONALE</b>  <b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b>	<b>PRO.REG.PVA-BM</b> Version : 1  Page 16 sur 22
---	--	--



## ANNEXE 2

### DONNEES RELATIVES AU(X) DONNEUR(S) A REMPLIR PAR L'EFS

#### Nombre de donneurs impliqués dans l'épisode transfusionnel

	Donneur 1	Donneur 2	Donneur 3	Donneur 4
Nombre de dons antérieurs				
Est-il déjà impliqué dans un EIR allergique ?  Si oui : Date Type de PSL N° FEIR				
Terrain allergique				

#### Données relatives au(x) PSL de l'épisode transfusionnel (A remplir par l'EFS)

Pour chaque PSL transfusé lors de l'épisode transfusionnel, préciser :

	PSL 1 Type de PSL :...	PSL 2 Type de PSL :...	PSL 3 Type de PSL :...	PSL 4 Type de PSL :...
<b>Autres PSL issus du même don</b>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
<b>Autre unité Transfusé</b>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
<b>Si oui même receveur</b>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
<b>Autre receveur</b>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			
<b>EIR avec autre unité</b>	OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

<b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b>  Date : 8 nov. 2010	<b>PROCEDURE REGIONALE</b>  <b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b>	<b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b>  Page 17 sur 22
---	--	---

En cas de transfusion de PVA-BM, indiquer le(les) numéro(s) de lot du(des) dispositif(s)  
MacoPharma utilisé(s) pour leur préparation :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

<p><b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b></p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b></p> <p>Page 18 sur 22</p>
--	---	---



**ANNEXE 3**

**EXPLORATIONS**

**I. Explorations immédiates :**

Ces explorations doivent être réalisées pour tout accident grave soupçonné d'être allergique, quel que soit le produit sanguin labile (PSL) en cause.

*Prélèvements sanguins chez le receveur pour le dosage d'histamine et de tryptase :*

**3 échantillons sont nécessaires :**

Délai de prélèvement	< 30 mn	30 mn à 2h00	> 24h00
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).

*Circuit des prélèvements*

Chaque tube de sang est apporté au laboratoire local dans les deux heures si conservation à température ambiante, ou dans les 16 heures si conservation à 4°C. Le laboratoire local centrifuge à température comprise entre 6 et 15°C, puis **aspire délicatement** le plasma à **distance du concentré de globules rouges** (ne pas aspirer de leucocytes) et le répartit en plusieurs aliquots : 2 aliquots de 300-500 µL par prélèvement et par dosage (histamine, tryptase), en notant l'heure du prélèvement sur chacun. Les aliquots sont congelés à -20°C, puis un aliquot par dosage est transmis, de préférence congelé, au laboratoire qui réalisera les analyses, et l'autre aliquot est conservé congelé.

*Interprétation des résultats*

Après une réaction allergique sévère, la concentration d'histamine est maximale instantanément, puis décroît avec une demi-vie d'environ 15-20 minutes. Il est recommandé d'effectuer le premier prélèvement le plus tôt possible après le début de la réaction. La concentration normale est < 6nmol/l, une concentration > à 9 nmol/l est considérée comme positive.

Le pic de concentration de tryptase est atteint plus tardivement, 30 minutes à 2 heures après la réaction. Il est déconseillé de prélever dans les 15 premières minutes, pour éviter des faux négatifs.

La demi-vie est de 90 minutes. Pour les réactions très sévères, la positivité peut perdurer jusqu'à 6 heures, voire davantage. La concentration normale est < 12.5 µg/l, une concentration > 25 µg/l est considérée comme franchement augmentée. La dispersion inter individus des valeurs normales étant vaste, il est recommandé de disposer d'un taux de base à distance (24 heures ou plus) pour interpréter les concentrations.

<p><b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b></p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b></p> <p>Page 19 sur 22</p>
--	---	---

## **II Explorations à 6 semaines**

### **Ces explorations sont spécifiques aux réactions allergiques graves lors de transfusion de PVA-BM**

*Elles seront réalisées même si les dosages sanguins de tryptase et/ou d'histamine sont normaux ou non réalisés. Il importe de conserver à -20°C la (les) poche(s) de PVA-BM impliquée(s), débranchée(s) selon la procédure détaillées dans l'annexe B de la fiche technique "Infections bactériennes transmises par transfusion" en date de janvier 2008. Ces produits sont destinés à être utilisés dans les tests in vitro, mais pas pour les tests cutanés en raison de la rupture de stérilité*

*Si aucun échantillon de plasma natif et aucune autre poche de PVA-BM du (des) donneur(s) ne sont disponibles, il importe de solliciter un nouveau don du (des) donneur(s) pour obtenir du plasma natif et du nouveau PVA-BM (avec consentement éclairé).*

*Le plasma natif du donneur, pour des raisons éthiques, ne sera pas utilisé pour les tests cutanés.*

*Par ailleurs, MacoPharma fournira éventuellement gracieusement et sur simple demande, un flacon contenant 5 ml de bleu de méthylène utilisé dans le dispositif de préparation du PVA-BM, dilué à 1% dans l'eau PPI.)*

Contacts et adresses mail :

Jacqueline Fauquet : 03 20 11 85 24 (06 50 19 33 85)

Béatrice Carvalho : 03 20 11 85 45 (06 63 60 55 65)

Typhaine Labouré : 03 20 11 86 78

[jacqueline.fauquet@macopharma.com](mailto:jacqueline.fauquet@macopharma.com)

[beatrice.carvalho@macopharma.com](mailto:beatrice.carvalho@macopharma.com)

[typhaine.labouré@macopharma.com](mailto:typhaine.labouré@macopharma.com)

Fax : 03 20 11 84 90

<b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b>  Date : 8 nov. 2010	<b>PROCEDURE REGIONALE</b>  <b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b>	<b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b>  Page 20 sur 22
---	--	---

**Tests cutanés**

**TETS CUTANES DIAGNOSTIQUES AU BLEU DE METHYLENE**

**Identité du patient :**

**Date de l'EIR :**  
**Date du bilan :**

**Préambule :**

Le groupe de travail "Allergie" de l'Afssaps recommande qu'après une première réaction allergique associée à une transfusion comportant du plasma viro-atténué par le bleu de méthylène (PVA-BM), de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants du PVA-BM et notamment au bleu de méthylène. La concentration résiduelle est estimée réglementairement en dessous de 30µg/l (et en moyenne inférieure à 8.2 µg/l dans le dernier contrôle de qualité de l'EFS).

L'exploration allergologique se situe au minimum 4 à 6 semaines après l'effet indésirable.

**Protocole :**

Des prick tests, suivis dans certains cas d'IDR, avec le PVA-BM, le latex, du polyéthylène glycol (PEG) et du bleu de méthylène doivent être pratiqués selon le protocole ci-dessous. Si le prick est positif, pratiquer quand même les IDR lorsque la case correspondante n'est pas grisée (recherche du seuil de réactivité).  
(Mertes PM, Malinowsky JM, Mouton-Faivre C, et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period : Reports of 14 clinical cases. J. Allergy Clin Immunol 2008 ; 122 : 348-352)

Le diluant utilisé pour les tests cutanés est le même que celui du contrôle négatif : sérum physiologique ou eau phénolée.

	Prick-test	1/10000	1/1000	1/100	1/10
		PI/PO <sup>1</sup>	PI/PO	PI/PO	PI/PO
Phosphate de codéine 9 % ou Histamine 10 mg/l					
Forlax (PEG)					
Latex					
PVA-BM du donneur (1)					
Bleu de méthylène 1 % Aguetant					
Témoin négatif					

Critères de positivité : Décalquer prick et IDR positifs dans les cases correspondantes.

.. Prick : diamètre de l'œdème > moitié du diamètre de l'œdème du témoin codéine ou ≥ 3 mm avec érythème

.. IDR : diamètre de PO3 3 mm du diamètre de PI

(1) Si possible un échantillon du même don (segment clos stérile de tubulure du PVA-BM transfusé, autre PVA-BM issu du même don) ; à défaut un nouveau PVA-BM issu du même donneur.

**Conclusion des tests cutanés :**

.....  
.....  
.....

**Signature**

<sup>1</sup> PI/PO : papule d'injection (PI) en mm/papule d'œdème (PO) obtenue 20 mn après (en mm). Les IDR en pur peuvent donner des réactions non spécifiques.

<p><b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b></p> <p>Date : 8 nov. 2010</p>	<p><b>PROCEDURE REGIONALE</b></p> <p><b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b></p>	<p><b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b></p> <p>Page 21 sur 22</p>
--	---	---



## Test in vitro

### **PROTOCOLE DU TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES PAR CYTOMETRIE en flux pour tester l'ALLERGIE AU BLEU DE METHYLENE**

Le bleu de méthylène Aguetant et le bleu de méthylène Macopharma seront testés simultanément. Pour la technique Flow CAST 2 Bühlman, le sang total prélevé sur EDTA est dilué au 1/3 dans le tampon d'activation renfermant du calcium. Puis, 50 µL de cette dilution sont incubés avec 50 µL d'une dilution de bleu de méthylène à 5, 1, 0.2, 0.04 et 0.008 µg/mL en présence d'anticorps anti CCR3/CD63 comparativement à 1 témoin négatif (50 µL de dilution de sang + 50 µL de tampon d'activation) et à deux témoins positifs : un témoin positif IgE dépendant et un témoin positif non spécifique (50 µL de dilution de sang + 50 µL d'anti IgE ou d'anti récepteur).

L'expression du CD63 est mesurée en % et en MFI.

Pour le plasma "bleu de méthylène" 50 µL de la dilution de sang sont mis en présence de 50 µL de plasma "bleu de méthylène" (1) pur, dilué au 1/5, 1/25, 1/125. Il convient de réaliser un témoin plasma natif du donneur (2) dilué dans les mêmes conditions.

En cas d'impossibilité d'obtention du plasma du donneur, le protocole alternatif utilise un PVA-BM d'un autre donneur et un PVA-SD (pur et surchargé en BM).

Tout laboratoire réalisant les tests d'activation des basophiles est en mesure de réaliser ce test pour détecter une allergie au bleu de méthylène. Un prélèvement sur EDTA peut être conservé au moins 24 heures. Le protocole-type décrit ici peut être adapté selon les procédures du laboratoire réalisant les tests.

(1) Si possible le PVA-BM transfusé ou autre PVA-BM issu du même don ; à défaut un nouveau PVA-BM du même donneur.

(2) Plasma natif du même donneur : soit du plasma natif du jour du don en cause, soit du plasma natif issu d'un nouveau don.

<b>Cellule Régionale d'Hémovigilance ARS LORRAINE</b>	<b>PROCEDURE REGIONALE</b>  <b>PROCEDURE D'EXPLORATION DES EFFETS INDESIRABLES DE TYPE ALLERGIQUES CHEZ LES RECEVEURS DE PRODUITS SANGUINS LABILES</b>	<b>PRO.REG.PVA-BM</b> <b>Version : 1</b>
Date : 8 nov. 2010		Page 22 sur 22

#### **ANNEXE 4**

### **MODALITES ET PROCEDURE D'ACHEMINEMENT DES PRELEVEMENTS AU LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE DU CHU NANCY BRABOIS HOPITAL ADULTES**

#### **TEST D'ACTIVATION DES BASOPHILES DANS L'EXPLORATION DES REACTIONS ALLERGIQUES GRAVES LORS D'UNE TRANSFUSION COMPORTANT DU PLASMA VIRO-ATTENUE PAR LE BLEU DE METHYLENE (PVA-BM)**

Ce test d'activation des basophiles s'inscrit dans le cadre de la procédure Afssaps d'exploration globale d'une possible allergie au PVA-BM incluant également les dosages d'histamine et tryptase lors de l'accident et la consultation d'allergologie réalisée 6 semaines après l'accident.

#### **PRINCIPE DU TEST**

Test in vitro basé sur la détection de l'activation des basophiles en contact avec le bleu de méthylène, en cytométrie en flux, par l'expression du CD63, marqueur de dégranulation.

Le test utilise le kit Flow2 Cast<sup>R</sup> commercialisé par la société Buhlman.

#### **PRELEVEMENTS ET ACHEMINEMENT**

Les prélèvements

- 1 tube 5 ml de sang EDTA (tube violet) du receveur : à prélever avant les tests cutanés et à réaliser 6 semaines après la réaction allergique (au minimum 4 semaines après)
- 1 échantillon du PVA-BM du donneur et 1 échantillon du plasma natif du donneur
- si le plasma du donneur n'est pas disponible, des échantillons du PVA-BM et plasma natif d'un autre donneur pourront être envoyés.

Modalités d'acheminement

- Prendre rendez-vous au laboratoire d'Immunologie au numéro de téléphone suivant : 03 83 15 42 92. Le test d'activation des basophiles est réalisé du lundi au vendredi
- Délai d'acheminement :  
Tous ces prélèvements (tube EDTA, PVA-BM, plasma natif) doivent être envoyés simultanément le plus rapidement possible au laboratoire, à température ambiante. Le délai maximum entre le prélèvement et la réalisation du test de 24 heures (réception au laboratoire avant 12 heures). Les tests sont réalisés le jour même si les prélèvements arrivent avant midi : le lendemain matin si les prélèvements arrivent dans l'après-midi.
- Adresse de livraison :  
Laboratoire d'Immunologie – Hôpital Adultes – CHU Brabois  
Rez-de-chaussée Sud-Est – à côté de l'EFR, après les distributeurs automatiques  
Secteur jaune, niveau 0, porte 13.

**RENSEIGNEMENTS – CONTACTS :**

**Docteur Chantal KOHLER**  
Tél. : 03 83 15 42 92  
c.kohler@chu-nancy.fr