

Réactions d'hypersensibilité au fer intraveineux: le point de vue de l'allergologue

Dre LAURA MOI^a, Dr FLORIAN STEHLIN^a, Dr DAVID DESSEAUVÉ^b, Dr CAMILLO RIBI^a et Dr YANNICK D. MULLER^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 639-45 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.776.639

L'administration de fer intraveineux (IV) peut rarement se compliquer de réactions d'hypersensibilités sévères, parfois fatales. Le mécanisme supposé est celui d'une activation anormale du complément, possiblement liée à des anticorps non-IgE (immunoglobuline E) dirigés contre les groupements carbohydrates qui stabilisent la formulation de fer. Un débit de perfusion trop rapide est un facteur important de réaction d'hypersensibilité. En effet, les réactions légères se résolvent généralement après mise en pause de la perfusion, qui peut ensuite être reprise à un débit réduit. Les réactions anaphylactiques nécessitent en revanche un traitement d'urgence et une éviction stricte. Le recours à un protocole de désensibilisation sous surveillance médicale étroite permet, dans certaines situations, de limiter le risque de réaction lors d'une réadministration de fer IV.

Hypersensitivity reactions to intravenous iron: an allergist's perspective

Intravenous iron infusions rarely result in severe hypersensitivity reactions. The primary suspected hypersensitivity mechanism is an abnormal complement activation by non-IgE antibodies to the carbohydrate moieties stabilizing iron formulations. A major risk factor for hypersensitivity reactions is related to the infusion speed. Fishbane-like reactions usually resolve after pausing the infusion, which can be resumed under medical surveillance and at a lower infusion rate. Yet, anaphylactic reactions require emergency first aid and subsequent strict avoidance of intravenous iron. Desensitization protocols can be implemented in selected cases and under strict medical surveillance to reduce the risks of severe reactions upon re-exposure.

INTRODUCTION

Le fer intraveineux (IV) est indiqué pour le traitement de l'anémie ferriprive ou de la carence en fer en cas d'inefficacité ou d'intolérance à la formulation orale. La carence martiale touche environ un tiers de la population (27%) et représente la principale cause d'anémie (environ 60%).¹ Par ailleurs, certaines maladies requièrent des perfusions de fer régulières, y compris l'insuffisance rénale chronique avancée, les maladies inflammatoires de l'intestin et d'autres conditions de dysérythropoïèse et malabsorption.

^aService d'immunologie et allergie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^bService d'obstétrique, Département femme-mère-enfant, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
laura.moi@chuv.ch | florian.stehlin@chuv.ch | david.desseauve@chuv.ch
camillo.ribi@chuv.ch | yannick.muller@chuv.ch

HISTORIQUE DE L'HYPERSENSIBILITÉ AU FER

Depuis son introduction dans les années 1930, l'utilisation du fer IV a été limitée par le risque de réactions perfusionnelles. Les premières formulations contenaient du fer dans sa forme libre, et le taux de réactions, souvent très sévères, vraisemblablement liées au stress oxydatif massif intravasculaire, était inacceptable pour en imaginer l'administration en pratique clinique.²

C'est seulement à partir des années 1950, avec l'introduction de molécules constituées d'un noyau de fer et d'une enveloppe glucidique (figure 1), que les premières prescriptions de fer parentéral ont pu être administrées avec succès. Ces formulations utilisaient le dextrans comme enveloppe glucidique externe. Son administration pouvait néanmoins provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères, avec une fréquence estimée à 68 par 100 000 premières perfusions.³ Ce risque a été réduit d'environ 60% avec l'avènement des formulations sans dextrans, à base de gluconate de fer (Ferlecit, 1999), de saccharose (Venofer, 2000) et encore le ferumoxytol (Feraheme, 2009).³

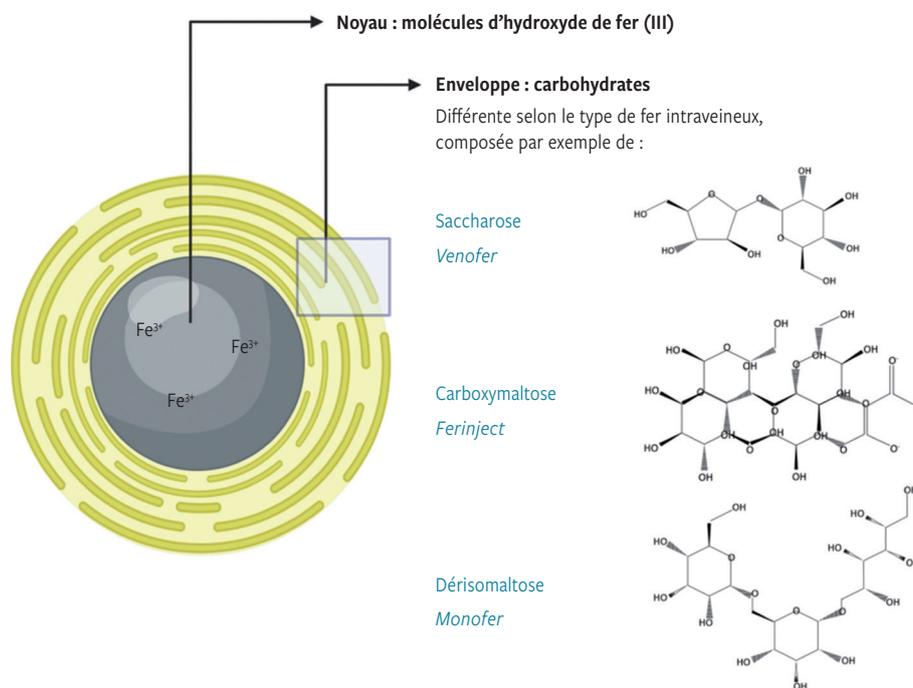
Plus récemment, dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement de l'anémie ferriprive, d'autres molécules ont été approuvées en Suisse (tableau 1), comme le carboxymaltose ferrique (Ferinject, 2013) et le fer dérisomaltose (Monofer, 2019). Concernant les réactions d'hypersensibilité sévères (ou anaphylaxies) qui sont associées à une atteinte digestive, respiratoire et/ou hémodynamique, le taux rapporté dans des études randomisées et prospectives semble similaire pour les 3 molécules utilisées actuellement en Suisse: 0,6% pour le fer saccharose (Venofer) et dérisomaltose,⁴ 0,7% pour le carboxymaltose ferrique.⁵ À noter que le fer dérisomaltose provoque significativement moins d'hypophosphatémie comparé aux autres formulations ferriques, un effet secondaire maintenant bien reconnu, avec un nadir à 14 jours même si les éventuelles conséquences cliniques sont souvent considérées comme transitoires et peu sévères.⁶

MÉCANISMES D'HYPERSENSIBILITÉ

En allergologie, les mécanismes d'hypersensibilité immédiate sont classiquement associés à la production anormale d'anticorps IgE (immunoglobuline E) contre une substance, la plupart du temps une protéine. Les allergies IgE médiales peuvent alors être diagnostiquées à l'aide de tests cutanés,

FIG 1 Structure commune aux différentes formulations de fer intraveineux

Cette structure est formée d'un noyau polynucléaire de molécules d'hydroxyde de fer et d'une enveloppe glucidique, constituée selon les différentes préparations de : saccharose (Venofer), carboxymaltose (Ferinject) ou dérisomaltose (Monofer).



(Réalisée avec le logiciel BioRender).

TABLEAU 1 Molécules de fer intraveineux disponibles actuellement en Suisse

Produit	Fer saccharose	Carboxymaltose ferrique	Fer derisomaltose
Exemple de nom commercial	Venofer	Ferinject	Monofer
Composition de l'enveloppe glucidique	Saccharose (disaccharide)	Carboxymaltose (polysaccharide ramifié)	Dérisomaltose (oligosaccharide linéaire)
Stabilité de la molécule	Moyenne	Forte	Forte
Fer labile (% de la dose injectée)	3,5	0,6	1,0
Poids moléculaire (kD)	30-60	150	150
Demi-vie plasmatique (heures)	6	16	20
Contenu en fer (mg/ml)	20	50	100
Dilution maximale recommandée (mg/ml)	1	2	1
Dose maximale par perfusion	200 mg	1000 mg	20 mg/kg de poids corporel

(Adapté des réf. 15,20,26).

basés sur l'activation de mastocytes dans la peau qui porteraient à leur surface des anticorps spécifiques à l'allergène suspecté.

Dans l'hypersensibilité au fer IV, un mécanisme médié par anticorps IgE contre des composants de la formulation n'a jamais pu être démontré.⁷⁻⁹ En effet, l'utilité des tests cutanés n'a jamais été validée. Un mécanisme supposé est celui d'une pseudo-allergie liée à l'activation du complément (Complement Activation-Related Pseudoallergy, CARPA), déclenchée par les nanoparticules de fer/carbohydre possiblement par l'intermédiaire d'IgM et/ou IgG, comme rapporté dans certaines allergies médicamenteuses dont, notamment, le polyéthylène glycol.¹⁰ Ainsi, les complexes de fer peuvent provoquer une

activation anormale du complément par la voie des lectines ou par la voie classique en présence d'anticorps⁷⁻⁹ (figure 2). L'existence d'anticorps dirigés contre les carbohydrates de l'enveloppe glucidique des produits de fer IV a été démontrée uniquement pour le dextrane,¹¹ mais il est plausible que certains anticorps soient aussi capables de lier d'autres formulations de carbohydrates. L'activation du complément entraîne la production des fractions du complément C3a et C5a dites «anaphylatoxines» associée à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-9). Les anaphylatoxines activent, notamment, les mastocytes et basophiles, avec pour résultat le relargage d'histamine, thromboxanes, leucotriènes, protéases, facteurs activant les plaquettes et autres médiateurs

vasoactifs et pro-inflammatoires pouvant provoquer bronchospasme, tachycardie, hypo ou hypertension, urticaire et œdème.¹²

Un mécanisme d'action additionnel serait potentiellement celui de l'activation des cellules myéloïdes par l'intermédiaire d'anticorps IgG, comme récemment décrit pour les agents bloquants neuromusculaires.¹³ En effet, les anticorps IgG peuvent, en plus d'activer le complément, aussi directement se lier à différents récepteurs Fcγ via la partie constante (des anticorps). Le récepteur Fcγ est exprimé au niveau des neutrophiles et la liaison d'immunocomplexe peut ainsi provoquer une réponse inflammatoire immédiate, notamment par le relargage de PAF (Platelet-Activating Factor),¹⁴ un médiateur lipidique extrêmement puissant associé aux réactions d'hypersensibilité sévères en exerçant une activité sur l'endothélium, sur la musculature lisse ainsi que directement sur les mastocytes¹¹ (figure 2).

Finalement, il est important de considérer la stabilité des formulations de fer qui dépend des carbohydrates utilisés. En effet, le fer libre induit un stress oxydatif intravasculaire, ce qui peut provoquer des réactions non immunologiques potentiellement sévères. Afin de garantir la stabilité des complexes de fer, il est important de respecter les concentrations émises par les fournisseurs (tableau 1) et d'éviter de diluer la préparation, afin de ne pas générer des molécules de fer libre.

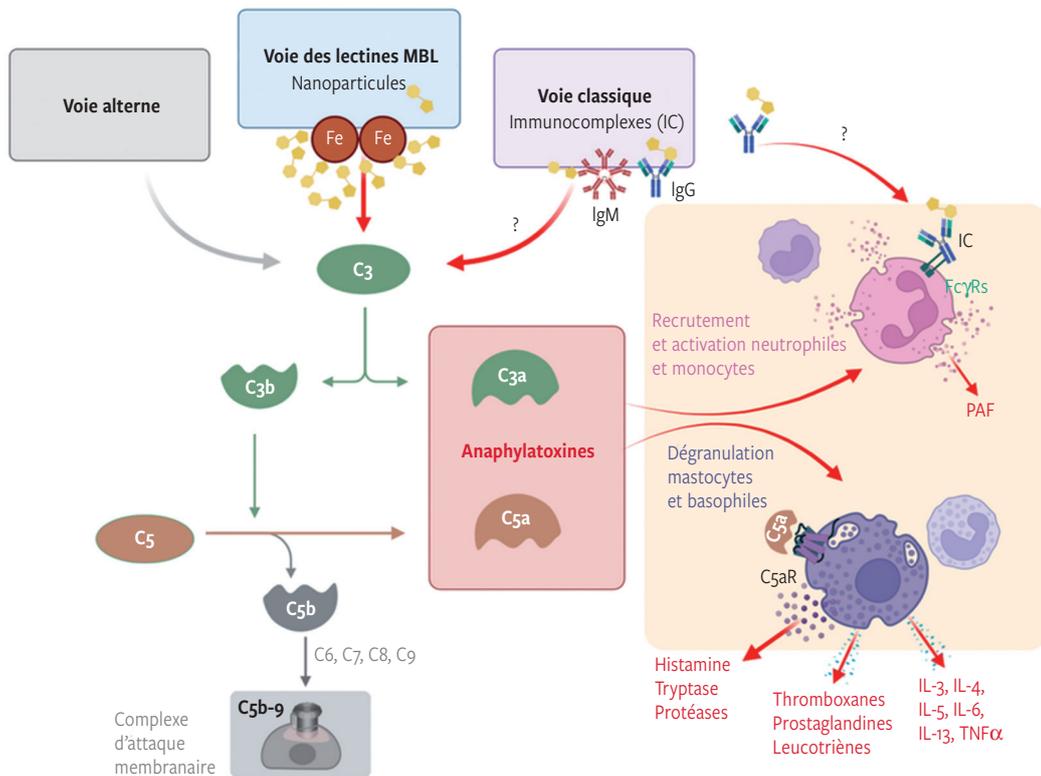
FACTEURS DE RISQUE

Certains facteurs individuels semblent jouer un rôle dans la prédisposition à l'anaphylaxie au fer intraveineux. L'atopie a souvent été rapportée comme facteur de risque, mais compte tenu de sa très grande prévalence dans la population générale, il n'est plus recommandé d'en tenir compte dans l'évaluation du risque de réaction à la perfusion.¹⁵ En revanche, la mastocytose systémique ou une tryptase basale augmentée, les antécédents d'urticaire et de réaction d'hypersensibilité à d'autres médicaments (AINS et pénicilline le plus souvent), l'asthme et les maladies autoimmunes (lupus érythémateux systémique ou polyarthrite rhumatoïde)¹⁶ sont des facteurs de risque significatifs et une perfusion lente sur 60 à 120 minutes devrait d'emblée être envisagée dans ces cas (tableau 2).

Notons aussi que les infections au décours, la prise concomitante d'AINS, l'alcool et l'effort physique sont des facteurs qui peuvent abaisser le seuil d'activation mastocytaire et catalyser des réactions d'hypersensibilité immédiate. D'autres facteurs tels que les comorbidités cardiovasculaires et respiratoires sévères, la prise de bêtabloquants et/ou d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent aggraver les réactions anaphylactiques, mais ne semblent pas augmenter le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité au fer.^{12 15} Dans la pratique clinique, il convient de reporter la perfusion de fer en présence de cofacteurs de réaction d'hypersensibilité (par exemple, état grippal) jusqu'à résolution (tableau 2).

FIG 2 Mécanismes d'hypersensibilité au fer intraveineux

C5aR: récepteur C5a; FcγR: récepteurs Fc gamma; IL: interleukine; MBL: Mannose-Binding Lectine (lectine liant le mannose); PAF: Platelet-Activating Factor (facteur d'activation plaquettaire).



(Réalisée avec le logiciel BioRender.)

TABLEAU 2 Attitudes proposées pour la perfusion de fer

Le tableau indique les attitudes à adopter en présence de facteurs de risque, de facteurs aggravants et d'antécédents de réaction d'hypersensibilité au fer IV. ^aSi la réexposition se déroule sans aucune réaction, la perfusion suivante peut être effectuée avec un débit réduit à 50%; ^b Selon protocole décrit dans le **tableau 4**.

Attitudes proposées en cas de:	
<ul style="list-style-type: none"> Facteurs de risque de réaction d'hypersensibilité au fer IV Comorbidités/conditions pouvant aggraver l'issue d'une anaphylaxie au fer IV 	
Facteurs de risque <ul style="list-style-type: none"> Mastocytose systémique ou tryptase basale augmentée Antécédents d'urticaire Antécédent de réaction d'hypersensibilité à d'autres médicaments Asthme Maladies autoimmunes 	Facteurs aggravants <ul style="list-style-type: none"> Infections au décours Prise concomitante d'AINS Alcool Activité physique Comorbidité cardiovasculaire et/ou respiratoire sévère Prise de bêtabloquants et/ou IEC
Attitude <ul style="list-style-type: none"> Doubler la durée de la perfusion lors de la première administration (durée de 60-120 minutes) 	Attitude <ul style="list-style-type: none"> Évaluer rapport bénéfices/risques de la perfusion de fer Reporter la perfusion, notamment si la condition pouvant aggraver l'issue de la réaction anaphylactique est modifiable (par exemple, infection, décompensation BPCO/asthme, décompensation cardiaque, prise d'AINS, vasodilatateurs)

Attitudes proposées en cas de:	
<ul style="list-style-type: none"> Nécessité de réexposition chez les patients qui ont présenté une réaction systémique au fer IV 	
Réaction légère	Réaction modérée à sévère
Attitude <ul style="list-style-type: none"> Perfusion suivante à effectuer avec débit réduit à 25%^a Prémédication avec anti-H1 1 heure avant si urticaire Surveillance ≥ 60 minutes 	Attitude <ul style="list-style-type: none"> Éviction à vie du fer IV en principe recommandée Si nécessité absolue et absence d'alternative, perfusion en modalité désensibilisation en 10 étapes sous surveillance médicale étroite (par exemple, carboxymaltose ferrique 500 mg sur 3 heures)^b

GESTION DES RÉACTIONS AU FER IV

Les réactions d'hypersensibilité au fer IV se manifestent principalement sous forme de dyspnée, douleurs thoraciques, arthralgies et/ou myalgies aiguës, hypotension, tachycardie, nausées, vomissements et prurit. Il faut essayer de distinguer les réactions dites «de Fishbane» correspondant à des réactions aiguës et bénignes, de celles anaphylactiques qui, elles, peuvent potentiellement mettre la vie en danger.

En cas de réactions «de Fishbane», les symptômes se résolvent rapidement et spontanément après l'arrêt de la perfusion.¹⁷ Cette dernière peut être alors reprise avec un débit plus faible et une surveillance prolongée.

En cas d'urticaire associée, une réaction d'hypersensibilité allergique doit être suspectée. Il convient alors de prescrire un antihistaminique en plus de suspendre la perfusion. Il est possible de reprendre la perfusion à un débit réduit uniquement après résolution complète des symptômes.

En cas de réaction d'hypersensibilité modérée à sévère (anaphylactique), il est recommandé de stopper la perfusion, traiter l'anaphylaxie et proscrire toutes les formulations de fer IV. En cas de nécessité absolue et en l'absence d'alternative, un protocole de désensibilisation avec prémédication en 10 étapes en allergologie peut être discuté.

Notons qu'il n'existe pas de recommandation claire quant au bénéfice de changer de formulation de fer en cas de réaction d'hypersensibilité au fer. En effet, dans une récente étude suisse, qui rapporte 36 cas de réexposition, l'utilisation de protocoles adaptés, plus que le changement de la molécule, était associée à la bonne tolérance de la réadministration de fer IV (p = 0,0166).¹⁵

Les réactions d'hypersensibilité à début retardé, soit au moins 30 minutes après la fin de la perfusion, sous forme d'hypotension, de nausées et de vomissements, sont exceptionnelles.¹⁸ En revanche, les réactions retardées, telles qu'éruption cutanée, fièvre, céphalées, myalgies et arthralgies, sont moins inhabituelles, durent en général entre 1 et 8 jours, répondent au traitement symptomatique (paracétamol, AINS) et ne contre-indiquent pas nécessairement une nouvelle perfusion, même si un changement de formulation pourrait être envisagé¹⁷ (**tableau 3**).

PROTOCOLES DE DÉSENSIBILISATION AU FER

Il existe des situations particulières, comme la malabsorption, pour lesquelles la réadministration de fer IV s'avère nécessaire. Dans ces situations, en pesant risques et bénéfices de concert avec le patient, une réexposition au fer IV sous surveillance médicale étroite peut être envisagée, même si les guidelines internationales sont encore peu développées à ce jour, notamment, par manque d'études prospectives.

Par analogie aux réactions IgE médiées, où il a clairement été démontré qu'il est possible d'empêcher la dégranulation mastocytaire par l'introduction lentement progressive et à très faible concentration du médicament coupable, des protocoles de désensibilisation au fer ont été rapportés avec succès dans la littérature.

Concernant la désensibilisation au carboxymaltose ferrique, elle s'effectue avec une dilution constante de 2 mg/ml en 11 étapes sur une durée de 4 ou 3 heures et demie pour une dose totale d'environ 1 g. Ce protocole a été ainsi décrit comme efficace dans une petite série de patients avec des antécédents d'anaphylaxie au fer IV.^{19,20} Il s'agit probable-

TABLEAU 3 Recommandations de gestion de l'anaphylaxie au fer intraveineux

Types de réaction	Symptômes	Attitude
Légère, sans urticaire (réaction de Fishbane)	Flush transitoire, goût métallique, céphalées, myalgies, prurit, sensation d'oppression thoracique, nausées, arthralgies	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter la perfusion jusqu'à résolution des symptômes, puis reprendre avec un débit réduit à 25% • Si récurrence, arrêter définitivement la perfusion et considérer l'administration de corticostéroïdes • Surveillance ≥ 60 minutes
Légère, avec urticaire	Urticaire ± myalgies, arthralgies, sensation d'oppression thoracique, nausées, hypotension légère et transitoire	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter la perfusion, administrer un anti-H1 IV en cas d'urticaire généralisée • Observation jusqu'à résolution des symptômes, puis reprendre avec débit réduit à 25% • En cas de récurrence, arrêt définitif de la perfusion et considérer l'administration de corticostéroïdes • Surveillance ≥ 90 minutes
Modérée à sévère	Angioœdème, bronchospasme, stridor, hypoxémie, hypotension significative, tachycardie, douleurs thoraciques	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement la perfusion • Traitement d'adrénaline en première intention • Considérer le remplissage volémique, les antihistaminiques IV, la méthylprednisolone IV, l'O₂, les bêta-2 agonistes • Surveillance ≥ 4 ou 24 heures selon la sévérité
Retardée	Arthralgies, myalgies, éruption cutanée	• Traitement symptomatique (par exemple, AINS, anti-H1)

(Adapté et modifié de réf. 18).

ment de la stratégie à privilégier pour la réadministration chez des patients qui ont présenté des réactions anaphylactiques modérées à sévères. Dans notre pratique clinique, nous privilégions ce schéma mais pour des doses maximales cumulées par perfusion de 500 mg environ (tableau 4). L'indication à une prémédication par antihistaminiques et corticostéroïdes, généralement préconisée lors de la première réexposition, est à évaluer au cas par cas: l'utilisation d'un antihistaminique est souhaitable si une urticaire était présente lors de l'épisode initial. 30 mg de prednisone 12 et 2 heures avant la perfusion seront inclus dans la prémédication si des symptômes respiratoires étaient présents lors de la réaction initiale et, en tout cas, pour les patients asthmatiques. Avant le début de la procédure, il est

ainsi important de vérifier que l'asthme soit contrôlé, une valeur de débit expiratoire de pointe ≥ 70% de la valeur prédite est requise.

Concernant le fer saccharose, la dose maximale par perfusion limitée à 200 mg rend habituellement nécessaires plusieurs administrations pour atteindre la dose de substitution totale souhaitée. Certains auteurs proposent des perfusions quotidiennes sériées après une désensibilisation initiale (protocole en 10 étapes d'une durée de 2 heures et 45 minutes),²¹ ce qui nécessite une hospitalisation sur plusieurs jours et semble une approche peu applicable en pratique clinique. Néanmoins, l'utilisation d'une perfusion lente sur 3 heures est aussi rapportée comme efficace.²²

TABLEAU 4 Schéma de désensibilisation au carboxymaltose ferrique

Cette procédure, réservée aux patients ayant présenté des réactions de nature anaphylactique (cf. tableau 3 «réaction modérée/sévère»), doit s'effectuer sous surveillance médicale étroite (monitoring cardiaque et surveillance de la tension artérielle, saturation en oxygène, débit expiratoire de pointe), avec tous les moyens de réanimation à disposition, de préférence par une équipe expérimentée.

Palier	Débit (ml/h)	Durée (min)	Volume administré par palier (ml)	Volume cumulé (ml)	Dose administrée (mg)	Dose cumulée (mg)
1	0,5	15	0,125	0,125	0,25	0,25
2	1	15	0,25	0,375	0,5	0,75
3	2	15	0,5	0,875	1	1,75
4	4	15	1	1,875	2	3,75
5	8	15	2	3,875	4	7,75
6	16	15	4	7,875	8	15,75
7	32	15	8	15,875	16	31,75
8	64	15	16	31,875	32	63,75
9	128	15	32	63,875	64	127,75
10	250	45	187,50	251,375	375	502,75
Total		180				502,75

- Solution: 500 mg de carboxymaltose ferrique dans 250 ml de NaCl à 0,9%, soit 2 mg/ml.
- Surveillance de 90 minutes après la fin de la procédure.

(Adapté des réf. 19,20).

Finalement, pour le fer dérisomaltose, il n'y a pas de protocole de désensibilisation rapporté à ce jour, raison pour laquelle nous ne privilégions pas cette formulation pour la désensibilisation pour le moment.

Pour ces raisons, en cas de nécessité d'effectuer une désensibilisation, notre choix se dirige en première intention sur l'utilisation du carboxymaltose ferrique. Néanmoins, en cas de réaction très sévère à ce dernier, un protocole de désensibilisation au fer saccharose peut être considéré, comme proposé par d'autres centres.¹⁵

CAS PARTICULIER: LA FEMME ENCEINTE

Selon les Recommandations de la Société suisse de gynécologie et d'obstétrique, une ferritine < 30 µg/ml chez la femme enceinte témoigne de réserves en fer épuisées.²³ Un traitement substitutif, même en présence d'une hémoglobine normale, est recommandé dans cette situation en raison d'une augmentation des besoins en fer durant la grossesse, destiné à couvrir ceux de la mère (expansion du volume érythrocytaire) et du fœtus. Rappelons qu'au cours de la grossesse, le seuil d'hémoglobine se situe à 110 g/l, à l'exception du deuxième trimestre de grossesse (105 g/l) en raison des phénomènes d'hémodilution.

Une substitution orale (sels de fer II ou complexe fer III polymaltose) est à privilégier en première intention chez la femme enceinte. Une substitution IV (autorisée uniquement à partir du deuxième trimestre) peut être envisagée en l'absence de réponse satisfaisante après 2 à 4 semaines de substitution orale, en cas d'intolérance digestive au fer per os, d'anémie sévère (Hb < 90 g/l), de nécessité d'une réplétion rapide des réserves martiales (placenta prævia ou en fin de grossesse si haut risque hémorragique sur césarienne élective).

Ne franchissant pas la barrière placentaire²⁴ et présentant un bon profil de sécurité durant la grossesse dans plusieurs études, le carboxymaltose ferrique est approuvé pour l'administration chez les femmes enceintes. Également pour le plus récent fer dérisomaltose, des données rassurantes existent quant à sa sécurité et efficacité durant la grossesse.²⁵

Compte tenu du risque materno-fœtal d'une anaphylaxie durant une grossesse, il convient de procéder en première intention à une perfusion lente adaptée aux facteurs de risque. En cas d'antécédent de réaction au fer IV, une réadministration en cours de grossesse ne doit être effectuée qu'en cas de nécessité absolue, en privilégiant une perfusion en modalité «désensibilisation».

CONCLUSION

Les réactions anaphylactiques aux formulations de fer IV impliquent probablement une activation du complément conduisant à une augmentation des anaphylatoxines C3a et C5a et une dégranulation des mastocytes. Un élément clé est le débit de perfusion, sa diminution permet généralement de juguler les réactions légères. Pour celles modérées à sévères de type anaphylaxie, une éviction de la formulation est recommandée. En cas de nécessité de reperfuser du fer, une administration par protocoles de désensibilisation et sous surveillance étroite peut être considérée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les asthmatiques, les patients aux antécédents d'allergie médicamenteuse, d'urticaire ou atteints de maladies autoimmunes sont à risque accru de réaction aux formulations de fer intraveineux (IV)
- Un débit de perfusion lent est à adopter pour les patients à risque, notamment lors de la première administration
- Pour les patients ayant présenté une réaction sévère au fer IV, une éviction est recommandée. En cas de nécessité absolue, un protocole de désensibilisation peut être envisagé sous surveillance étroite, avec tous les moyens de réanimation à disposition, de préférence par une équipe expérimentée

1 Kassebaum NJ, Collaborators GBDA. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:247-308. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.002.

2 *Macdougall IC. Evolution of IV Iron Compounds over the Last Century. *J Ren Care* 2009;35(Suppl.2):8-13. DOI: 10.1111/j.1755-6686.2009.00127.x.

3 Wang C, Graham DJ, Kane RC, et al. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA* 2015;314:2062-8. DOI: 10.1001/jama.2015.15572.

4 Derman R, Roman E, Modiano MR, et al. A Randomized Trial of Iron Isomaltoside Versus Iron Sucrose in Patients with Iron Deficiency Anemia. *Am J Hematol* 2017;92:286-91. DOI: 10.1002/ajh.24633.

5 Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, et al. Comparative Safety of Intravenous Ferumoxytol Versus Ferric

Carboxymaltose in Iron Deficiency Anemia: A Randomized Trial. *Am J Hematol* 2018;93:683-90. DOI: 10.1002/ajh.25060.

6 Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;323:432-43. DOI: 10.1001/jama.2019.22450.

7 Hempel JC, Poppelaars F, Gaya da Costa M, et al. Distinct In Vitro Complement Activation by Various Intravenous Iron Preparations. *Am J Nephrol* 2017;45:49-59. DOI: 10.1159/000451060.

8 Verhoef JF, de Groot AM, van Moorsel M, et al. Iron Nanomedicines Induce Toll-like Receptor Activation, Cytokine Production and Complement Activation. *Biomaterials* 2017;119:68-77. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.11.025.

9 Faria B, Gaya da Costa M, Poppe-

laars F, et al. Administration of Intravenous Iron Formulations Induces Complement Activation In-vivo. *Front Immunol* 2019;10:1885. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01885.

10 Kozma GT, Meszaros T, Vashegyi I, et al. Pseudo-Anaphylaxis to Polyethylene Glycol (PEG)-Coated Liposomes: Roles of Anti-PEG IgM and Complement Activation in a Porcine Model of Human Infusion Reactions. *ACS Nano* 2019;13:9315-24. DOI: 10.1021/acsnano.9b03942.

11 **Bruhns P, Chollet-Martin S. Mechanisms of Human Drug-Induced Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1133-42. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.02.013.

12 *Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, et al. Hypersensitivity to Intravenous Iron: Classification, Terminology, Mechanisms and Management. *Br J Pharmacol* 2015;172:5025-36. DOI: 10.1111/

bph.13268.

13 Jonsson F, de Chaisemartin L, Granger V, et al. An IgG-Induced Neutrophil Activation Pathway Contributes to Human Drug-Induced Anaphylaxis. *Sci Transl Med* 2019;11:eaat1479. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat1479.

14 Jimenez-Saiz R. Drug-Induced IgG-Neutrophil-Mediated Anaphylaxis in Humans: Uncovered! *Allergy* 2020;75:484-5. DOI: 10.1111/all.14118.

15 **Stevelling-Klein EH, Mateluna CM, Meienberg A, et al. Management of Hypersensitivity Reactions to Nondextran Iron Products: New Insights Into Predisposing Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2406-14.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.01.009.

16 European Medicines Agency. Assessment Report for: Iron Containing Intravenous (IV) Medicinal Products. EMEA/H/A-31/1322. 2013. Disponible sur:

www.ema.europa.eu/en/documents/referral/intravenous-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-assessment-report_en.pdf
 17 Lim W, Afif W, Knowles S, et al. Canadian Expert Consensus: Management of Hypersensitivity Reactions to Intravenous Iron in Adults. *Vox Sang* 2019;114:363-73. DOI: 10.1111/vox.12773.
 18 *Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(Suppl.9):S16-116. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.08.006.
 19 Montandon SV, Fajt ML, Petrov AA. A

Safe and Novel Desensitization Protocol with Ferric Carboxymaltose to Treat Iron Deficiency Anemia. *Curr Drug Saf* 2016;11:145-8. DOI: 10.2174/1574886311666151209114203.
 20 Ozdedeoglu O, Aksu K, Akdogan B, et al. Successful Desensitization with Ferric Carboxymaltose. *Asthma Allergy Immunol* 2020;18:51-3. DOI: 10.21911/aa.460.
 21 Rodriguez-Jimenez B, Dominguez-Ortega J, Nunez-Acevedo B, et al. Rapid Iron Desensitization after Generalized Urticaria and Facial Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:69-71. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24765889

22 Vikrant S, Jaryal A. Successful Administration of Iron Sucrose in a Patient with an Anaphylactic Reaction to Ferric Carboxymaltose. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2019;35:199-200. DOI: 10.1007/s12288-018-1035-9.
 23 Breyman C, Honegger C, Hösl I, Surbek D. Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le postpartum (mise à jour remplaçant la version du 24.12.2009). Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique (En ligne). Disponible sur: www.sgog.ch/fileadmin/user_upload/Formulardaten/48_Eisen-mangelaemie_ersetzt_No_22_franz_13_01_2017.pdf

24 Malek A. In Vitro Studies of Ferric Carboxymaltose on Placental Permeability Using the Dual Perfusion Model of Human Placenta. *Arzneimittelforschung* 2010;60:354-61. DOI: 10.1055/s-0031-1296300.
 25 Westrom J. Safety of Intravenous Iron Isomaltoside for Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301:1127-31. DOI: 10.1007/s00404-020-05509-2.
 26 <https://compendium.ch/>

* à lire
 ** à lire absolutement