

Mise au point sur le TRALI

ARGUMENTAIRE

Mai 2006

Ce document a été réalisé avec la collaboration de :

Experts :

BONNAUD FLORENCE	LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES, LES ULIS
CASTOT ANNE	AFSSAPS, SAINT-DENIS
CULLET DANIELLE	DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS, PARIS
DORNE RENÉ	CENTRE HOSPITALIER ST JOSEPH-ST LUC, LYON
DUCROZ SOZICK	CENTRE HOSPITALIER, MONTLUÇON
DUMARCET NATHALIE	AFSSAPS, SAINT-DENIS
FAURY DIDIER	AFSSAPS, SAINT-DENIS
FONTAINE ODILE	EFS NORD DE FRANCE, LILLE
GAUTREAU CHANTAL	HÔPITAL SAINT LOUIS, PARIS
HAUSER LISETTE	ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG, SAINT-DENIS
LEE KETTY	EFS ILE DE FRANCE, CRÉTEIL
MERILLON MARIE-CLAUDE	DIRECTION RÉGIONALE DES AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES DE BRETAGNE, RENNES
MERTES PAUL-MICHEL	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE, NANCY
MEYER FRANCIS	EFS RHÔNE ALPES, LYON
MULLER JEAN-YVES	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE, NANTES
ODENT-MALAURE HÉLÈNE	EFS AUVERGNE LOIRE, CLERMONT-FERRAND
OZIER YVES	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE COCHIN, PARIS
PETERMANN RACHEL	AFSSAPS, SAINT-DENIS
REBIBO DANIELLE	ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG, SAINT-DENIS
RENAUDIER PHILIPPE	HÔPITAL DE LA CROIX ROUSSE, LYON
ROUGER PHILIPPE	INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE, PARIS
SAILLIOL ANNE	CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DES ARMÉES, TOULON
SAILLY ANNE-CHARLOTTE	AFSSAPS, SAINT-DENIS
SUSEN SOPHIE	CENTRE HOSPITALIER RÉGIONAL UNIVERSITAIRE, LILLE
TAZEROUT MAHDI	DIRECTION RÉGIONALE DES AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALES DE MIDI PYRÉNÉES, TOULOUSE
TROPHILME CATHERINE	ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS, PARIS
WORMS BERNADETTE	DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ, PARIS

UNITÉ D'HÉMOVIGILANCE, AFSSAPS :

CALDANI CYRIL	AFSSAPS, SAINT-DENIS
LEGRAS JEAN-FRANÇOIS	AFSSAPS, SAINT-DENIS
MARTINIERE KARINE	AFSSAPS, SAINT-DENIS
OUNNOUGHENE NADRA	AFSSAPS, SAINT-DENIS
VO-MAI MAI-PHUONG	AFSSAPS, SAINT-DENIS
WILLAERT BÉATRICE	AFSSAPS, SAINT-DENIS
ZORZI PIERRETTE	AFSSAPS, SAINT-DENIS

Sommaire :

Qu'est-ce qu'un TRALI ? Mécanismes physiopathologiques et données épidémiologiques ?	4
Quand suspecter un TRALI, comment faire le diagnostic ?	11
Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite à tenir transfusionnelle ?	15
Quels prélèvements et quels tests biologiques effectuer chez les receveurs et chez le(s) donneurs(s) ?	18
Comment organiser l'enquête étiologique au niveau de l'ETS et quelles mesures de précaution faut-il prendre ?	22
Bibliographie	26
Annexe 1: Quelle procédure régionale décrit les circuits de l'information et des prélèvements ?	30
Annexe 2 : Fiches de recueil complémentaire	35

Abréviations :

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
CHv : Correspondant d'Hémovigilance
CRE : Coordinateur Régional de l'Enquête TRALI
CRH : Coordonnateur Régional d'Hémovigilance
ES: Etablissement de Santé
EFS : Etablissement français du sang
ETS : Etablissement de Transfusion Sanguine
FIT : Fiche d'Incident Transfusionnel (future réglementation = **FEIR** : Fiche d'effet indésirable receveur)
HLA : Human Leucocyte Antigen (*Complexe Majeur d'Histocompatibilité*)
HNA : human neutrophil antigen (*antigène spécifique des neutrophiles*)
IHC : Immuno-hématologie clinique
IT : Incident Transfusionnel (future réglementation = **EI** : Effet indésirable)
LABM : Laboratoire d'analyse de biologie médicale
MO : Mode opératoire
PSL : Produits Sanguins Labiles
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury (*Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue -Transfusionnel*)

Qu'est-ce qu'un TRALI ?
Mécanismes physiopathologiques
et données épidémiologiques ?

1. Mécanismes physiopathologiques

Le TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury)¹ représente un oedème pulmonaire inflammatoire majeur avec lésion de la membrane alvéolaire secondaire à une activation des granulocytes au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires. Cette lésion provoque une augmentation de la perméabilité des capillaires pulmonaires [1] et l'exsudation dans les alvéoles d'un liquide séreux riche en protéines avec un rapport protéines exsudées/protéines plasmatiques supérieur à 0,7.

Les mécanismes étiologiques et physiopathologiques précis conduisant à cette lésion sont encore mal connus, par contre les constatations anatomiques effectuées sur des patients décédés soulignent la présence de très nombreux polynucléaires neutrophiles dans les capillaires pulmonaires [2, 3]. Localement les cellules endothéliales et les parois des capillaires sont lésés et il y a une accumulation de polynucléaires, de monocytes/macrophages et de plaquettes.

Physiologiquement, les polynucléaires roulent le long de la paroi des vaisseaux capillaires grâce à des interactions lâches avec les cellules endothéliales. Dans les poumons le diamètre des capillaires est inférieur à la largeur des granulocytes et ralentit physiologiquement le transit de ceux-ci.

Le TRALI pour se déclencher nécessite la survenue séquentielle de deux stades successifs. Le premier correspond à une situation de leucostase intra pulmonaire et le second à l'agression des endothélium capillaires due à la libération des radicaux oxydants et des enzymes contenus dans les granules des polynucléaires neutrophiles [4].

En effet les observations cliniques et les données expérimentales ont conduit à proposer la conjugaison de 2 facteurs intervenant séquentiellement dans la survenue de cet accident. Le premier, responsable de la leucostase intra-pulmonaire, est consécutif à une augmentation de l'adhérence des polynucléaires neutrophiles à un endothélium capillaire pulmonaire lui-même activé. Le second, déclenchant, est secondaire à l'activation des cellules séquestrées et adhérentes et conduit à une libération du contenu des granules leucocytaires.

Au premier stade l'exposition de molécules CD62P sur les cellules endothéliales et leurs interactions avec leurs ligands leucocytaires PSGL-1(CD162) ou sialyl-Lewis^X provoquent un ralentissement du transit et l'accumulation de leucocytes dans les vaisseaux capillaires pulmonaires. Cette activation endothéliale initiale constitue sans doute le substratum de l'apparition de situations à risque qui aboutissent à la séquestration intra pulmonaire des polynucléaires neutrophiles. Celle-ci est rapportée à l'activation de β 2 intégrines LFA-1 (CD11a/CD18) et Mac-1 (CD11b/CD18) qui peuvent adhérer fermement aux molécules ICAM-1 exprimées sur les cellules endothéliales activées. Cette adhérence ferme provoque alors la séquestration durable des polynucléaires dans les vaisseaux capillaires

¹ « Atteinte pulmonaire aiguë liée à la transfusion »

pulmonaires, mais à ce stade il n'y a pas de lésion de la membrane basale alvéolo-capillaire, le malade est simplement dans une situation à risque de développer un TRALI.

Au second stade, sous l'action d'un facteur déclenchant activant les polynucléaires, survient une libération des radicaux oxygénés et des enzymes granulaires des polynucléaires au contact de l'endothélium. Ceci est directement responsable des lésions de la membrane basale endothéliale capillaire et conduit à l'apparition de l'œdème alvéolaire fait d'un exsudat séreux et cellulaire avec formation de membranes hyalines qui signe l'œdème pulmonaire lésionnel (figure 1). Exsudat et œdème sont responsables d'un trouble de la diffusion et de la ventilation avec amputation de la capacité résiduelle fonctionnelle dont l'importance conditionne la gravité de ce syndrome d'atteinte puis de détresse respiratoire.

Ce syndrome survient en en général chez des malades prédisposés et cette susceptibilité particulière correspond effectivement à des situations cliniques où une leucostase pulmonaire est susceptible de se produire. À partir de cet état favorisant préalable, la transfusion sanguine va apporter le facteur déclenchant responsable de l'activité agressive des polynucléaires à l'endroit de la membrane alvéolaire. Différentes modalités étiologiques transfusionnelles, susceptibles de stimuler puis d'activer les polynucléaires neutrophiles et les endothéliums vasculaires ont été invoquées, elles ne sont pas exclusives, mais indiquent clairement que le TRALI résulte de plusieurs mécanismes dont le point central est l'activation de leucocytes accumulés dans les capillaires pulmonaires.

La responsabilité des anticorps anti-granulocytes dans l'activation in-vivo de ceux-ci dans le TRALI est connue depuis longtemps. Il peut s'agir d'anticorps soit exclusivement anti neutrophiles soit d'anticorps anti HLA classe I. Ils se fixent alors directement sur les polynucléaires neutrophiles qui portent à leur surface les structures correspondantes et activent le complément. Leur rôle a été montré dans un modèle expérimental de perfusion de poumon isolé de lapin *ex vivo* par l'injection simultanée d'anticorps anti-5b (HNA-3a), de polynucléaires portant cet antigène et de plasma de lapin apportant le complément [5]. Dans ce modèle l'injection de ces trois protagonistes était nécessaire pour produire un œdème lésionnel sévère survenant, dans des délais de 2 à 6 heures comparables à ceux observés en clinique humaine. L'utilisation d'anticorps non-spécifique des antigènes portés par les polynucléaires cibles ne provoquait pas le syndrome. La nécessité de l'injection de complément et le rôle du C5a sont aujourd'hui remis en cause. Le rôle étiologique des anti HLA a été fermement établi dès 1985 [6] à propos de 36 cas de TRALI dont 26 (72%) avaient reçu des produits sanguins contenant des anticorps anti-HLA de classe I correspondant à au moins un des antigènes du receveur. La cible des anticorps anti-HLA de classe I est représentée non seulement sur les polynucléaires neutrophiles mais aussi sur les cellules endothéliales et les pneumocytes. Ceci suggérait, qu'en dehors de ce schéma simple d'agression directe de l'endothélium par l'activation des polynucléaires, d'autres mécanismes physiopathologiques étaient possibles. Il a en effet été montré à cet égard que les cellules endothéliales sont susceptibles de s'activer et de sécréter des cytokines pro-inflammatoires par

pontage de leurs molécules HLA de classe I par un anticorps en déclenchant les séquences de phosphorylation intracellulaire de la voie de l'inositol phosphate [7]. Dans ces événements, différents facteurs pro-inflammatoires interviennent dont le C5a, le TNF α , l'IL1 et l'IL8 créant une situation favorable à la survenue du TRALI [8]. Au plan étiologique la contribution des anti-granulocytes par rapport à celle des anti-HLA classe I est difficile à évaluer. Les anti HLA sont les plus fréquemment en cause alors que les anti granulocytes, bien que plus rares, semblent plus agressifs comme ceci a été souligné récemment à propos d'anticorps anti-5b granulo-agglutinants impliqués dans deux cas ayant eu une issue défavorable [9].

La possibilité de déclencher un TRALI par des mécanismes n'impliquant pas directement des anticorps anti polynucléaires a été évoquée du fait de l'existence de nombreux cas où leur présence ne pouvait être établie. Trois autres possibilités ont été documentées :

1. L'absence d'expression des molécules HLA de classe II de la surface des polynucléaires avait antérieurement conduit à se dispenser de la recherche d'anticorps dirigés contre ces structures. Le rôle déclenchant de ces anticorps anti-HLA classe II dans des cas typiques de TRALI a été mis en évidence plus récemment [10, 11]. Cela a conduit à suspecter le rôle des monocytes. En effet, ces cellules portent à leur surface, non seulement les molécules HLA de classe I et l'antigène 5b, mais aussi les molécules HLA de classe II. Dans une étude in-vitro, une augmentation de l'expression de marqueurs de l'inflammation, IL-1 β , TNF α et facteur tissulaire (TF) sous l'influence d'anticorps anti classe II mis au contact de ces cellules a été observée. Celle-ci ne survient que si la cible antigénique est présente sur les cellules [12]. Dans une étude de cas de TRALI, des anticorps activateurs des monocytes étaient trouvés chez un des donneurs dans 14 des 16 cas positifs et dans 3 autres cas l'anticorps était présent chez le receveur. Les anti-HLA classe II peuvent ainsi contribuer au TRALI par l'activation des cellules de la lignée monocyto-macrophagique. Ces cellules sont susceptibles d'attirer les polynucléaires neutrophiles par la libération de cytokines inflammatoires, d'induire l'apparition de molécules d'adhérence CD34 et CD31, et de provoquer l'expression des molécules HLA classe II, sur l'endothélium des capillaires pulmonaires [13]. Ces cytokines ont été également suspectées de provoquer l'expression des molécules de classe II sur les neutrophiles eux-mêmes, ce qui, dans un contexte inflammatoire ou par le biais de la stimulation des cellules de la lignée monocyto-macrophagique, permettrait de soulever l'hypothèse d'une action directe de ces anticorps sur les neutrophiles [2].

2. L'agression directe de l'endothélium pulmonaire et des pneumocytes par des anticorps anti-HLA a été fortement suggérée par une observation privilégiée d'un cas de TRALI unilatéral survenu sur un poumon greffé. à la suite de l'injection de sang contenant un anticorps anti-HLA reconnaissant l'antigène HLA-B44. Dans ce cas, l'antigène B44 n'était en effet porté que par le poumon greffé [14] et il était bien sûr absent de la surface des leucocytes du malades.

3. Le rôle déclenchant de lipides activateurs des polynucléaires et notamment de lysophosphatidylcholines, apportés par le sang transfusé a été plus récemment proposé [15]. Ces

Le fait qu'un même conflit immunologique ne déclenche pas systématiquement ce syndrome suggère fortement le rôle primordial de l'existence de situations cliniques favorisantes. C'est ainsi que l'étude rétrospective de receveurs de PSL provenant d'une donneuse porteuse d'un anti-5b impliqué dans un TRALI a montré que 13 des 36 receveurs étudiés (36,1%) avait eu une réaction transfusionnelle, alors que cet antigène est présent chez 97% de la population de référence [17]. Ainsi plusieurs catégories de pathologies favorisantes ont été identifiées notamment les hémopathies malignes sous chimiothérapie intensive, les pathologies ou les chirurgies cardiovasculaires (en particulier avec circulation extra-corporelle) et plus généralement les situations chirurgicales, les syndromes infectieux aigus, les transfusions massives et les traitements cytokiniques. Ainsi le TRALI ne saurait être le résultat automatique de l'injection de plasma contenant certains lipides activateurs ni même celui de l'injection d'un anticorps rencontrant sa cible antigénique chez le receveur.

La physiopathologie du TRALI est donc complexe et suppose la coïncidence d'au moins deux facteurs : le premier, inhérent à une situation pathologique ou thérapeutique reflète une activation de l'endothélium pulmonaire responsable d'une stase intra-pulmonaire des polynucléaires eux-mêmes stimulés, le second, inhérent à la transfusion sanguine elle-même, est représenté par l'activation de ces polynucléaires séquestrés sous l'effet d'anticorps ou de lipides activateurs aboutissant à la libération du contenu de leurs granules qui agresserait directement la membrane capillaire et créerait les conditions de l'exsudation observées dans cet œdème pulmonaire lésionnel. La physiopathologie du « TRALI inversé », plus rare, dans lequel l'anticorps est présent chez le receveur et est dirigé contre un antigène leucocytaire du donneur, n'a pas fait l'objet d'études aussi extensives. Une pathogénie de même type impliquant la localisation et l'agression pulmonaire des leucocytes transfusés peut être supposée. On devrait alors voir cet accident diminuer, voire même disparaître du fait de l'utilisation de sang déleucocyté.

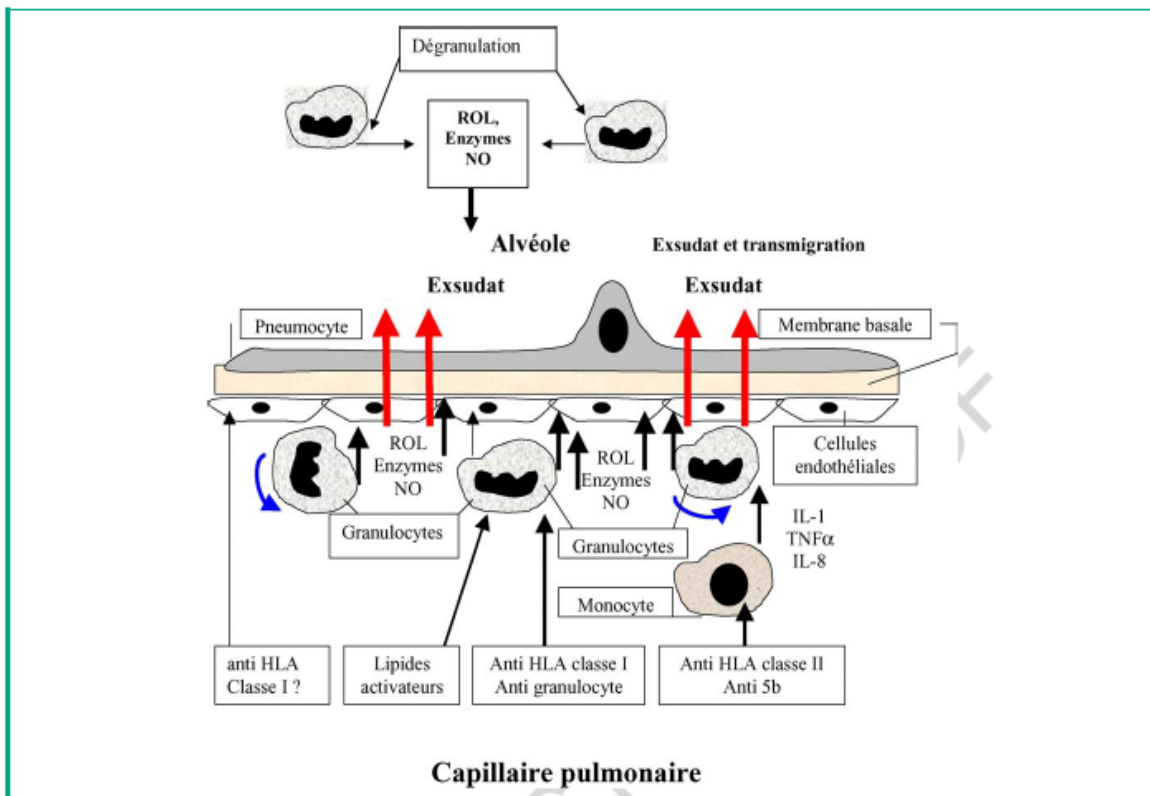


Figure 1 : Mécanismes des lésions des capillaires et des alvéoles pulmonaires dans le TRALI.

Les éléments suivants apportés par une transfusion peuvent déclencher un TRALI

1. Les anticorps anti granulocytes sont susceptibles d'activer les polynucléaires neutrophiles accumulés dans les capillaires pulmonaires et provoquent la libération d'enzymes, de radicaux oxygénés, de monoxyde d'azote (NO) lésant l'endothélium et la membrane basale alvéolaire.
2. Les anticorps anti HLA de classe I peuvent aggraver directement les polynucléaires neutrophiles ainsi que les cellules endothéliales, les monocytes/macrophages et éventuellement les pneumocytes.
3. Les lipides sont susceptibles d'activer les polynucléaires neutrophiles.
4. Les anticorps anti HLA de classe II peuvent réagir avec les monocytes qui, par le biais de la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-8, TNFα), activent les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales.

2. Données épidémiologiques

Auteurs, année	PFC	CPA	MCP	CGR	Cryoprécipité	Total
(Silliman 1999) [18]						1/5000
(Silliman, Boshkov et al. 2003) [19]	1/19411	1/1224		1/4410		1/1220
SHOT, cité in (Kleinman, Caulfield et al. 2004) [20]	1/74000	1/88000	1/88000	1/557000	1/500000	
Québec Hémovigilance, cité in (Kleinman, Caulfield et al. 2004) [20]	1/61006		1/9306	1/58279	1/25073	
(Wallis 2003) [21]						1/5000 à 1/10000
(Kopko, Marshall et al. 2002) [17]						1/25000
(Silliman, Ambruso et al. 2005) [2]						1/5000 à 1/1323
(Muller, Parpeix et al. 2004) [22]		1/14602				1/5000

Tableau 1. Incidence du TRALI selon les produits sanguins transfusés

Ce tableau récapitule les données épidémiologiques disponibles en 2006. Les produits sanguins labiles les plus souvent en cause sont les concentrés de plaquettes en premier lieu, mais aussi les plasmas, les concentrés de globules rouges ainsi que les cryoprécipités.

Quand suspecter un TRALI,
comment faire le diagnostic ?

Le TRALI est un œdème pulmonaire non hémodynamique (lésionnel) dû à la transfusion de produits sanguins labiles

1. Diagnostic positif

Le diagnostic de TRALI est clinique.

Il se caractérise par :

- ❖ **Une installation insidieuse et rapidement progressive**, [20,23-27]
 - débutant en général dans l'heure suivant la fin d'une transfusion.
 - la définition consensuelle du TRALI retient un délai de survenue maximum de 6 heures après la transfusion
 - de rares cas de TRALI ont été rapportés après ce délai [28]
- ❖ **Des signes cliniques :**
 - **Respiratoires :**
 - ✓ Dyspnée, tachypnée, cyanose, toux et expectoration mousseuse riche en protéines [2,19,21,22,26]. Lorsque la concentration en protéines du liquide d'expectoration peut être mesurée, le rapport protéines du liquide/protéines plasmatique est $\geq 0,6$ [26].
 - ✓ Râles crépitants diffus dans les deux champs pulmonaires, prédominant souvent dans les zones déclives [2,25,29].
 - ✓ SpO₂ (Saturation en O₂ de l'hémoglobine mesurée à l'oxymètre de pouls) inférieure à 90%, en air ambiant [20,26].
 - **Cardiovasculaires :**
 - ✓ Hypotension artérielle inconstante, ne répondant pas au remplissage vasculaire, tachycardie parfois, plus rarement hypertension [24,25,29-32].
 - **Signes généraux :**
 - ✓ Fièvre, quasi constante, [2,19,25,26,29-34], définie par l'élévation de 1°C ou plus de la température centrale par rapport à l'état antérieur.
- ❖ **Des signes radiologiques :**
 - ✓ Présence sur la radiographie thoracique en incidence frontale d'infiltrats pulmonaires bilatéraux formés d'opacités alvéolaires cotonneuses plus ou moins confluentes, pouvant aller jusqu'à l'aspect de "poumon blanc" bilatéral [18,22,32,35]. Cependant, il a été décrit quelques cas avérés de TRALI sans œdème pulmonaire évident [17,35].
- ❖ **Des signes biologiques :**
 - Neutropénie transitoire, évocatrice mais inconstante [26,31,36]. Elle doit être recherchée précocement. Son absence ne permet pas d'éliminer un TRALI [23,26,31].
 - La gazométrie artérielle confirme le tableau d'hypoxie. Dans ce qui suit, PaO₂ représente la pression partielle en O₂ du sang artériel et FiO₂ est la fraction d'oxygène du gaz inspiré.
 - ✓ Un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300 mmHg définit l' "Acute Lung Injury (ALI)" (Pas de traduction française)
 - ✓ Un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 200 mmHg signe le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA). (Dans la littérature Anglo-saxonne : ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome)
 - ✓ Ces deux valeurs un peu arbitraires ont été définies comme caractéristiques de stades évolutifs de l'atteinte pulmonaire [1].

✓ Cette évaluation se fait sans tenir compte de la Pression Expiratoire Positive (PEP) utilisée si on ventile le malade [25,26,30,37,38].

NB : Dans cette pathologie, La PaO₂ est inférieure à sa valeur prédictible en fonction de la FIO₂ du mélange que respire le patient : en air ambiant, au niveau de la mer, la FiO₂ est de 0,21 et la PaO₂ est normalement de 100 mmHg environ. Un simple oxymètre de pouls peut permettre d'avoir une approximation du rapport PaO₂/FiO₂ : Si la SaO₂ est inférieure à 90%, la courbe de dissociation de l'hémoglobine adulte indique en effet que la PaO₂ est inférieure à 60 mmHg. Alors le rapport PaO₂/FiO₂ est inférieur à 60/0,21, donc à 300 mmHg.

2. Diagnostic Différentiel

❖ **Avec un œdème pulmonaire aigu (OAP) hémodynamique transfusionnel**, [18], (*Transfusion Associated Circulatory Overload ou TACO des auteurs Anglo-Saxons*), caractérisé par une augmentation de la pression capillaire pulmonaire et de la POG. Sont en faveur de ce diagnostic la notion d'antécédents et/ou de signes cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche.

Un électro-cardiogramme pathologique peut orienter vers une cause cardiogénique.

La radiographie thoracique en incidence frontale représente le premier examen d'orientation :

Le tableau suivant donne les critères différentiels des 2 types d'œdèmes :

Aspect radiologique	Œdème de surcharge	Œdème non cardiogénique (TRALI)
Silhouette cardiaque	Normale ou élargie	Habituellement normale
Taille des hiles	Élargie	Normale
Distribution vasculaire	Équilibrée ou redistribution vers les sommets	Normale
Distribution de l'œdème	Péri hilare	Cotonneux, périphérique
Epanchements pleuraux	Présents	Habituellement absents
Œdème péri bronchique	Présent	Habituellement absent
Lignes de Kerley	Présentes	Habituellement absentes
Bronchogramme aérique	Habituellement absent	Habituellement présent

Tableau I : Aspects radiologiques du diagnostic différentiel entre œdème de surcharge et TRALI [D'après 39] :

L'échocardiographie est devenu l'examen de référence : elle objective la présence ou l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche et/ou d'augmentation de la pression dans l'oreillette gauche, ainsi que des signes en faveur d'une surcharge vasculaire [39].

Biologiquement, il existe une augmentation du dosage du **Brain Natriuretic Peptide (BNP)** ou de son extrémité N Terminale (NT Pro-BNP) plasmatique. La sensibilité et la spécificité du BNP ont été récemment estimées respectivement à 81% et 89% pour le diagnostic de TACO [40,41,42].

Dans ce contexte, la **Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO)**, si elle était mesurée, serait supérieure à 18 mmHg, conformément à la définition de l'œdème hémodynamique, alors qu'elle serait normale dans le SDRA [37]. En pratique, elle est de moins en moins souvent évaluée.

L'élévation de la **pression veineuse centrale**, facile à mesurer, pour peu qu'on dispose d'une voie veineuse centrale, n'est pas reconnue comme un marqueur fiable de la tolérance au remplissage vasculaire ou du risque d'OAP de surcharge. Il existe cependant un accord professionnel pour affirmer qu'une valeur de pression veineuse centrale supérieure à 15 mmHg objective un risque de surcharge vasculaire [43,44].

Sur le plan **thérapeutique** : un OAP de surcharge répond en général rapidement au traitement vaso dilateur, aux diurétiques, (contrairement au TRALI), et, si besoin, à la ventilation en pression positive continue [2].

❖ **Avec un œdème lésionnel d'autre origine** dont les étiologies les plus fréquemment rencontrées sont résumées dans le tableau suivant [1,26,37,38] :

Tableau II : Etiologies des SDRA

Atteintes pulmonaires directes	Atteintes pulmonaires indirectes
Inhalation de liquide gastrique Inhalation de produits toxiques Contusions pulmonaires Infections pulmonaires diffuses, bactériennes, virales, mycotiques ou parasitaires Noyades Brûlures respiratoires	Infections sévères extra pulmonaires Etats de choc traumatiques ou infectieux Polytraumatismes sévères Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée, transfusions massives Embolies graisseuses Brûlures étendues récentes Pancréatites aiguës nécrotiques Circulations extra corporelles Autres causes : Eclampsie, causes toxiques, médicamenteuses

❖ ***Avec une réaction anaphylactique transfusionnelle grave :***

qui survient en règle précocement et sans délai par rapport à la transfusion. Ce qui domine ici le tableau respiratoire est un bronchospasme, avec tachypnée, sifflements expiratoires, stridor et cyanose. Des signes cutanéomuqueux, à type d'urticaire ou d'érythème dont le siège prédomine au niveau de la face, du cou et de la région antérieure du thorax confortent le diagnostic. Un œdème de Quincke peut atteindre la face et le cou et s'étendre au larynx dominant alors le pronostic avec le risque d'asphyxie. Un collapsus, voire un état de choc ou un arrêt cardiaque peuvent s'installer. Il n'y a pas en général d'œdème pulmonaire, du moins au début de l'évolution, dans ce tableau aigu [18,45].

❖ ***Avec un accident transfusionnel par contamination bactérienne :*** les manifestations comportent fièvre, frissons, marbrures cutanées, hypotension, et/ou collapsus vasculaire pouvant aller jusqu'au choc septique [18]. Le tableau peut comporter un ALI ou un SDRA. L'atteinte pulmonaire est cependant rarement présente, à la phase initiale, mais apparaît en général après quelques heures d'évolution [46].

❖ ***Avec un accident hémolytique par incompatibilité ABO*** [26] : ce diagnostic est facilement éliminé par le contexte clinique d'hémolyse intravasculaire aiguë et la vérification des documents transfusionnels, des poches de CGR transfusées et du contrôle ultime au lit du patient.

❖ ***En pratique, il existe des formes de diagnostic plus difficile :***

Ce sont des cas où coexistent chez le même patient, des facteurs lésionnels et hémodynamiques ou encore la survenue de cette complication chez un patient déjà victime d'un œdème lésionnel d'autre cause. Selon les cas rencontrés, l'anamnèse, les circonstances d'apparition, et notamment la relation chronologique établie avec l'épisode transfusionnel [20], l'absence d'une autre cause de SDRA, les examens cliniques et para cliniques (échographie, dosage du BNP ou NT-pro BNP, etc.), permettent souvent d'évoquer ou de réfuter un TRALI "possible". Dans ces cas litigieux, les examens immuno-hématologiques, s'ils ont un haut niveau de preuve, (voir plus loin), permettront d'affirmer un diagnostic de présomption clinique [22].

Cependant, chez un patient déjà victime d'un ALI, notamment d'origine infectieuse, la survenue d'une aggravation de l'état respiratoire (dégradation du rapport PaO_2/FiO_2), dans la période post transfusionnelle, doit évoquer un TRALI [25].

Quelle prise en charge
thérapeutique et quelle conduite à
tenir transfusionnelle ?

Conduite à tenir thérapeutique

- Elle est la même que celle d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'autre origine. En particulier le traitement utilise l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique (VM), qu'elle soit non invasive (VNI), ou par abord trachéal, l'application d'une pression expiratoire positive [38]. En dehors de formes légères ne nécessitant qu'une oxygénothérapie, ces moyens (VM ou VNI) sont mis en œuvre en milieu de réanimation.
- En l'absence de signes de surcharge vasculaire, le traitement diurétique ou vaso dilateur n'a pas d'intérêt [24,25,29]. Pour maintenir un état hémodynamique satisfaisant, l'utilisation de médicaments vaso-presseurs est parfois indispensable.
- Les traitements à visées immunologiques, comme la corticothérapie, n'ont pas fait la preuve de leur intérêt [24,25,29,35].

Conduite à tenir transfusionnelle

Le TRALI est peu fréquent et sa survenue est difficile à prévoir et donc à prévenir. Aucun des éléments déclenchants ne semble à lui seul suffisant pour provoquer l'accident qui presque constamment survient sur un terrain prédisposé. Le TRALI n'est donc pas l'issue obligatoire de l'injection d'un produit sanguin susceptible de le provoquer mais plutôt le résultat de la coïncidence d'au moins deux événements par ailleurs indépendants [26].

L'attitude vis à vis des donneurs en cause qui sont, lorsqu'il s'agit de la transmission d'anticorps, des femmes immunisées par des grossesses, est difficile à définir et demande une étude organisée des cas, un recueil homogène et exhaustif des données et une étude immunologique attentive des conflits antigènes-anticorps impliqués. Enfin les conditions d'apparition de médiateurs activateurs des cellules sanguines et des endothéliums, liées à la conservation, demandent également à être mieux précisées afin d'en proposer une prévention plus efficace.

A ce jour, pour les patients ayant présenté une suspicion de TRALI, les connaissances ne permettent pas de recommander des protocoles transfusionnels particuliers, mais des mesures sont à prendre.

Ainsi :

1- Vis à vis du receveur

Pour toute nouvelle transfusion après l'incident, seront exclus les produits issus des donneurs potentiellement impliqués dans l'incident, ces produits faisant l'objet d'une quarantaine permettant la réalisation des explorations biologiques.

En cas de nouvelle indication transfusionnelle les PSL d'autres donneurs peuvent être transfusés sans mesure spéciale.

2- Vis à vis des PSL

L'EFS réalise le blocage de tous les produits adjacents du donneur potentiellement impliqué, et destinés à usage thérapeutique direct.

3- Vis à vis des donneurs

Dès que l'incident est suffisamment documenté et que le diagnostic de TRALI est retenu : les donneurs de sexe féminin sont ajournés, dans l'attente des résultats immunologiques.

Evolution et pronostic

L'évolution peut parfois être favorable en quelques heures au prix d'une simple oxygénothérapie si l'œdème pulmonaire est modéré et peu hypoxémiant, [17]. Cette évolution est en général plus favorable que celle des SDRA d'autres origines où la mortalité est de 40 à 70%. Elle se fait dans plus de 80% des cas vers la résolution en 48 à 96 heures. Elle nécessite dans d'autres cas un traitement plus agressif, une prise en charge dans 72% des cas en réanimation par ventilation mécanique [34], et une hospitalisation plus prolongée, [24,32,34,47] Le décès peut survenir dans un tableau d'hypoxémie réfractaire. Le SDRA transfusionnel est actuellement selon les séries la deuxième ou troisième cause de mortalité transfusionnelle. Ces données sont susceptibles d'évoluer compte tenu de la relative méconnaissance et donc la sous-déclaration actuelle des cas de TRALI [32,35,48,49]. La mortalité relevée dans quelques publications est résumée dans le tableau suivant :

Tableau III : mortalité liée au TRALI

Auteurs, année	Mortalité du TRALI	/ N Trali	/ N décès
(AFSSaPS 2004) [33]	18 %	34	
(Popovsky 2000) [32]	5 à 8 %	NP	NP
(Popovsky 1985) [6]	13 %	46	
(Muller, Parpeix et al. 2004) [22]	5 à 10 %	NP	NP
FDA, (Zoon 2001) [50]	13 % décès transfusionnels	NP	NP
SHOT, 2004 cité in (Wallis) [21]	25 %	54	
(Holness, Knippen et al. 2002) [51]	14.1% décès transfusionnels		416
(Rebibo, Hauser et al. 2004) [52]	20 %	15	
(Looney, 2004) [34]	6 %		
(Shander 2005) [24]	5-10 %		

N : nombre de cas rapportés

NP : non précisé

AFSSaPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

FDA : Food and Drug Administration.

SHOT Serious Hazards Of Transfusion (système Britannique d'hémovigilance).

Quels prélèvements et quels tests
biologiques effectuer chez les
receveurs et chez le(s)
donneurs(s) ?

L'enquête immunologique concerne le receveur et le (s) donneur (s) incriminé (s).

Les laboratoires de référence, désignés dans chaque procédure régionale, auront à réaliser la recherche des anticorps anti-leucocytaires : anti-HLA de classe I et II, anti-granuleux, et si nécessaire les groupages et épreuves de compatibilité croisée dans les systèmes précédemment cités.

Le dépistage des anticorps sera réalisé d'emblée et systématiquement chez le receveur et chez le (s) donneur (s) impliqués en privilégiant l'exploration des donneurs de sang de sexe féminin. L'enquête immunologique sera ensuite complétée si le dépistage des anticorps anti-leucocytaires s'avérait positif chez le receveur et/ou chez au minimum un donneur impliqué dans l'incident.

1- Bilan immunologique et stratégie diagnostique

Dans un souci d'efficacité et afin de ne pas multiplier les examens et les coûts, la stratégie d'enquête immunologique suivante est proposée :

1a- Pour le (s) donneur (s)

1^{ère} étape

Seul le dépistage des anticorps anti-leucocytaires sera réalisé dans un premier temps.

Ce dépistage peut être fait sur un échantillon de la plasmathèque associée au don, soit le résidu du tube de plasma conservé 42 jours soit une paillette de 450 µl de plasma, disponible au niveau de la sérothèque-donneurs régionale. Ce volume de plasma est suffisant pour un premier screening des anticorps anti-leucocytaires au regard des techniques de dépistage utilisées aujourd'hui par les laboratoires.

Les laboratoires de référence devront s'assurer que leurs techniques sont validées pour le dépistage des anticorps anti-leucocytaires (anti-HLA de classe I et II, anti-granuleux) sur plasma.

La procédure régionale devra définir la structure destinataire du plasma (tube ou paillette). Celle-ci aura en charge la répartition de l'échantillon de plasma en 2 aliquots de volume adapté pour le dépistage des anti-HLA et des anti-granuleux et l'organisation du transport si les deux laboratoires sont distants.

2^{ème} étape

Les donneurs dont le résultat du dépistage s'avère positif, seront convoqués et leur sera prélevé un échantillon sanguin de 10 ml sur tube sec nécessaire au contrôle et à l'identification de l'anticorps, et aux épreuves de compatibilité croisée avec les cellules du receveur dans les systèmes correspondants (cf infra).

1b- Pour le receveur

La nature et les volumes des prélèvements sanguins, les conditions de conservation sont précisés dans le Tableau 1.

Les prélèvements sanguins sont réalisés chez le receveur au décours de l'incident et doivent être acheminés vers les laboratoires dans les délais requis. Cependant, si pour des raisons d'ordre logistique les échantillons ne pouvaient être acheminés dans ces délais (cas d'un incident survenant une veille de week-end), il est totalement concevable de différer la réalisation des prélèvements sanguins de 24 ou 48 heures afin de garantir la qualité des échantillons à réception au laboratoire. En

effet, l'évolution du TRALI étant généralement favorable et la prise en charge thérapeutique non liée aux résultats des tests immunologiques, la réalisation des prélèvements sanguins n'est pas urgente. Lorsque les prélèvements sanguins du receveur ne peuvent être différés (en cas de décès par exemple) ou que l'acheminement ne peut être effectué dans les délais, les laboratoires devront en être avertis. Ils devront privilégier la réalisation des groupages par des techniques de biologie moléculaire. La conservation des cellules en vue d'une éventuelle épreuve de compatibilité croisée ne sera pas réalisée.

Tableau 1- Nature et volumes des prélèvements sanguins nécessaires pour le receveur

Prélèvements (1)	Délai et conditions d'acheminement	Tests
Sang total sur tube sec 2 x 5 ml	24 h à température ambiante sérum décanté < 7 jours à + 4°C sérum décanté > 7 jours à - 20°C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recherche des anticorps anti-leucocytaires anti-HLA classe I et II (5 ml) ▪ anti-granuleux (5 ml) ▪ Epreuve de compatibilité
Sang total sur EDTA 2 x 7 ml	24 h à température ambiante	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Typage HLA par PCR (7 ml) ▪ Typage granuleux et épreuve de compatibilité (7 ml)
Sang total sur Citrate ou Héparine 20 ml	24 h à température ambiante	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Typage HLA par lymphocytotoxicité ▪ Epreuve de compatibilité HLA

(1) La nature et les volumes des prélèvements seront précisés par chaque procédure régionale en fonction des techniques pratiquées par les laboratoires de référence. A titre d'exemple, plusieurs techniques sont aujourd'hui validées pour la détermination des groupages HLA. La plupart des laboratoires en France utilisent soit la technique de lymphocytotoxicité à partir des lymphocytes du sang prélevé sur citrate ou héparine soit une technique de biologie moléculaire (PCR) à partir de l'ADN extrait du sang prélevé sur EDTA.

Traitement des prélèvements sanguins du receveur

1^{ère} étape

Les tests et manipulations suivants seront réalisés systématiquement :

- Dépistage des anticorps anti-leucocytaires (anti-HLA de classe I et II, anti-granuleux) dans le sérum et identification en cas de dépistage positif.
- Phénotype granulocytaire par les techniques sérologiques (granulo-agglutination et immunofluorescence). Ce test doit être réalisé à réception des échantillons sanguins au laboratoire en raison de la courte viabilité des polynucléaires neutrophiles. La détermination du phénotype granulocytaire est cependant possible pour certains antigènes (antigènes HNA1a, HNA1b, HNA1c) par des techniques de biologie moléculaire ce qui permet pour les laboratoires qui les pratiquent de différer le traitement du prélèvement.
- Séparation et congélation des lymphocytes en vue d'une éventuelle détermination du phénotype HLA par des techniques sérologiques ou d'une épreuve de compatibilité croisée.
- Préparation d'un culot de globules blancs en vue de l'extraction d'ADN pour la réalisation éventuelle du phénotype HLA ou granulocytaire par des techniques de biologie moléculaire (PCR).

Les lymphocytes congelés et l'ADN du receveur seront conservés jusqu'à la fin de l'enquête chez les donneurs.

2^{ème} étape

Les tests suivants seront réalisés en 2^{ème} intention

- En cas de recherche d'anticorps positive chez un donneur, le bilan sera complété par :
 - la détermination du phénotype du receveur dans le système correspondant à partir du matériel biologique qui aura été conservé (lymphocytes congelés, ADN).
 - une épreuve de compatibilité croisée dans le système correspondant entre le sérum du donneur immunisé et les cellules du receveur (lymphocytes congelés).

- En cas de recherche d'anticorps positive chez le receveur, les donneurs impliqués seront convoqués, un échantillon de sang total sur anticoagulant leur sera prélevé pour la détermination du groupage et la réalisation d'une épreuve de compatibilité croisée dans le système correspondant.

2- Remarques

- Les épreuves de compatibilité croisée seront réalisées en utilisant une méthode de sensibilité équivalente à celle utilisée pour la recherche de l'anticorps.

- Compte tenu de la fragilité des granulocytes (durée de vie ex vivo d'environ 24 h), si le groupage ou l'épreuve de compatibilité croisée granulocytaire n'était pas réalisable ou non interprétable, un raisonnement en terme de probabilité en fonction de la fréquence des phénotypes dans la population sera effectué.

3- Résultats de l'enquête immunologique

La procédure régionale devra définir le circuit des résultats.

Comment organiser l'enquête
étiologique au niveau de l'ETS et
quelles mesures de précaution
faut-il prendre ?

- 1. Devant une suspicion de TRALI il est nécessaire qu'un coordinateur unique de l'enquête, interlocuteur des différents intervenants et clairement identifié au niveau de chaque région soit désigné.** Il devra assurer la coordination de l'enquête au sein de sa région. Le correspondant d'hémovigilance de l'Etablissement de Transfusion Sanguine sera ce coordinateur régional de l'enquête (CRE). A ce titre il devra d'une part, informer le correspondant d'hémovigilance de l'ES et le CRH de l'avancement de l'enquête, et d'autre part, leur transmettre les résultats des examens immuno-hématologiques dont il aurait été seul destinataire.

L'enquête étiologique de l'ETS s'inscrit dans le cadre d'une procédure régionale qui devra être organisée par le CRH, définissant d'une part les conditions et les circuits de prélèvement, et d'autre part les modalités techniques jusqu'à la diffusion des rendus de résultats. Cette procédure précisera :

- les modalités des prélèvements pour examens immunologiques :
 - tubes,
 - circuit de transport avec les laboratoires impliqués (les prélèvements du malade ou du donneur doivent être acheminés dans un laboratoire le plus vite possible et au plus tard dans les 24 heures (à l'arrivée au laboratoire, les lymphocytes sont congelés systématiquement),
 - formulaire spécifique de demande d'analyse,
 - conservation du prélèvement,
 - conditions de transport (les prélèvements doivent être conservés dans l'attente du transport et pendant ce dernier à température ambiante).
- La réalisation des prélèvements du patient en général dès que le diagnostic d'œdème lésionnel post-transfusionnel est suspecté : 20 ml de sang prélevés sur citrate, 10 ml de sang prélevés sur EDTA et 10 ml de sang prélevés sur tube sec.
- L'acheminement de ces prélèvements de sérum et de cellules du malade dans les plus brefs délais au laboratoire d'histocompatibilité et d'immunologie granulocytaire, accompagnés d'une demande de réalisation d'anticorps anti HLA classe I et II, anti granuleux, typage et cross match qui seront effectués en fonction des résultats immunologiques chez le donneur. La notion de suspicion de TRALI devra figurer sur la demande d'examens accompagnant les prélèvements du receveur.

Pour plus de précisions voir « Quels prélèvements et quels tests biologiques ? »

2. Conduite à tenir à l'ETS

2.1. A la réception de l'information "suspicion de TRALI" et de la liste des PSL transfusés en provenance de l'ES, seront immédiatement établis :

- La liste des donneurs correspondants aux PSL impliqués. Cette liste sera traduite, par le correspondant d'hémovigilance de l'EFS, en liste de donneurs de sexe féminin (dont le nombre de grossesses et de fausses couches seront indiqués si possible dès le début de l'enquête et dans tous les cas de donneurs convoqués).
- La liste des prélèvements à envoyer sera transmise au responsable de la sérothèque-"donneur" régionale correspondante qui après accord du laboratoire d'immunologie leuco-plaquettaire et granuleux concerné, fera acheminer une paillette par donneur accompagnée d'une demande de réalisation d'anticorps anti HLA I et II, anti granuleux.
- Sur le document qui accompagne l'envoi des échantillons au laboratoire devront figurer :
 - Lors du premier envoi pour le dépistage des donneurs
 - la notion de suspicion de TRALI,
 - le nom du receveur,
 - les numéros des dons incriminés.

- Lors de la reconvoication d'un donneur pour prélèvement de cellules et de sérum afin de confirmer la présence d'anticorps, les identifier et réaliser des **typage et cross match éventuels**, devront figurer

- la notion de suspicion de TRALI,
- le nom du receveur,
- le numéro du don incriminé, qui sert à faire le lien avec les examens de dépistage,
- le numéro du nouveau prélèvement pour contrôle d'identification.

(Si le numéro du donneur propre à l'ETS est utilisé, il devra être complété du numéro du don incriminé car seul le numéro de don est unique).

Sur un document portant le nom du receveur, le nom du donneur ne devra jamais être apposé et vice versa.

- La procédure régionale est appliquée. La stratégie immunologique suivie est schématisée en annexe

2.2. Mesures de précaution : Conduite à tenir par l'EFS vis à vis des PSL et des donneurs impliqués dans un TRALI . Conseil transfusionnel.

2.2.1. Vis à vis des PSL

- Dès la réception de l'information de la survenue d'une suspicion de TRALI, l'EFS réalise le blocage de tous les produits adjacents des donneurs potentiellement impliqués, et destinés à usage thérapeutique direct, y compris d'éventuels plasmas sécurisés potentiellement en stock, (donc à l'exception des plasmas pour préparation de médicaments dérivés du sang), quels que soient le grade et l'imputabilité de l'incident.
- Si la suspicion de TRALI clinique est confirmée, les PSL issus de donneurs masculins seront libérés, et la mesure conservatoire n'est pas levée pour les PSL issus de donneurs féminins.
 - Les PSL issus de donneurs féminins ne seront libérés que si la recherche d'Anticorps est négative.
 - Les PSL issus de donneurs féminins ne seront pas libérés si la recherche d'anticorps est positive.
- Si la suspicion de TRALI clinique n'est pas confirmée, tous les PSL sont libérés.

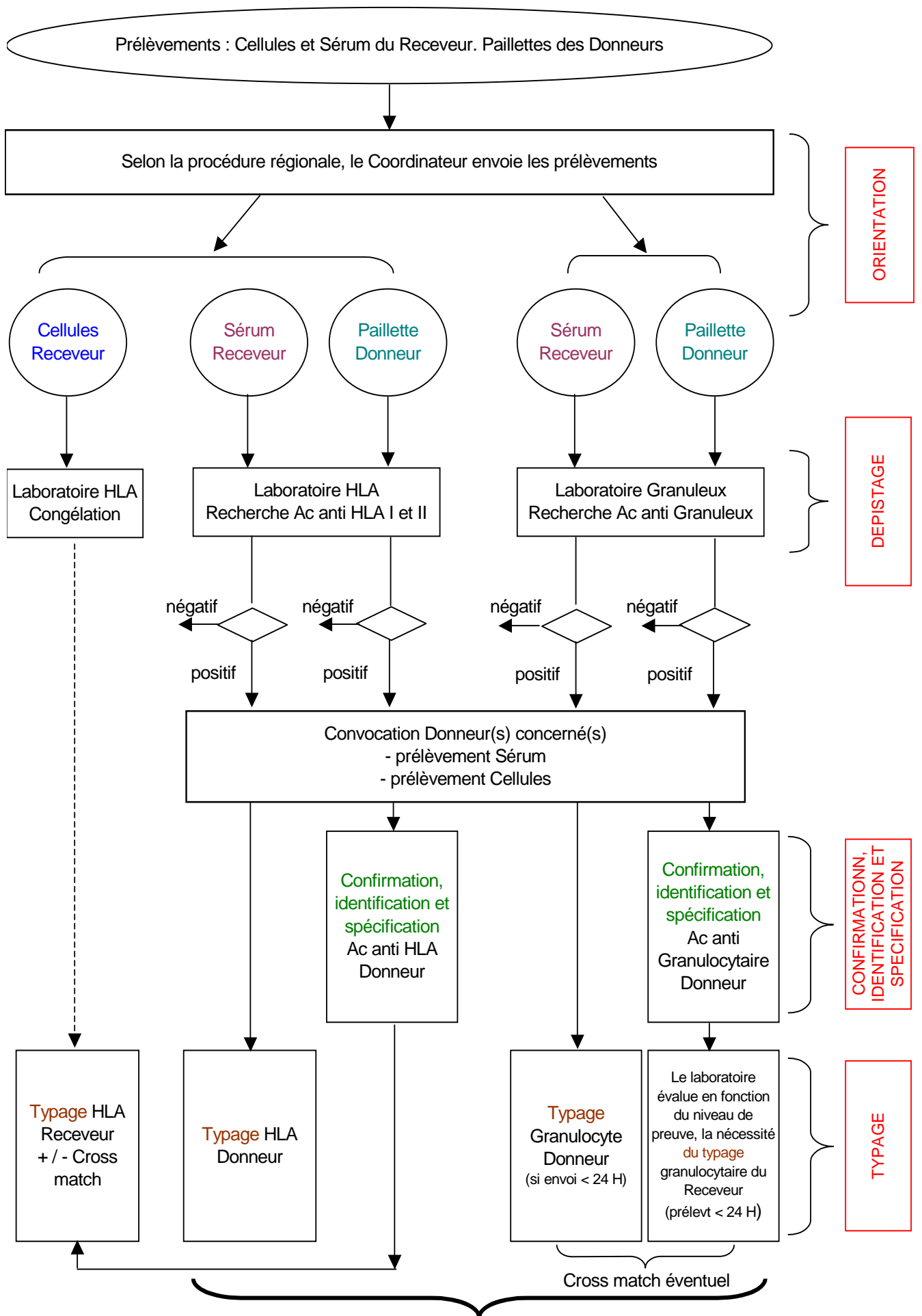
2.2.2. Vis à vis des donneurs

- Dès que l'incident est suffisamment documenté et que le diagnostic de TRALI est retenu : les donneurs de sexe féminin sont ajournés, dans l'attente des résultats immunologiques. Si le bilan immunologique permet de suspecter un lien de cause à effet entre la donneuse et l'incident transfusionnel, cette donneuse sera exclue définitivement du don, (quel que soit le niveau d'imputabilité, en sachant qu'il s'agit plus souvent d'une mesure de précaution notamment pour certains anticorps anti-HLA. La présence d'anticorps anti granuleux est la seule qui soit un argument biologique fort pour l'exclusion).
- Si le bilan immunologique ne permet pas de suspecter un lien de cause à effet entre la donneuse et l'incident transfusionnel, la donneuse est réintégrée.

2.2.3. Vis à vis du receveur (conseil transfusionnel)

- A ce jour, les connaissances ne permettent pas de recommander pour ces patients des protocoles transfusionnels particuliers. Pour toute nouvelle transfusion après l'incident, seront exclus les produits issus des donneurs potentiellement impliqués dans l'incident, ces produits faisant l'objet d'une quarantaine permettant la réalisation des explorations biologiques.
- En cas de nouvelle indication transfusionnelle les PSL d'autres donneurs peuvent être transfusés sans mesure spéciale.

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE IMMUNOLOGIQUE



La positivité d'un test de recherche Ac anti granuleux impose la centralisation sur laboratoire(s) HLA / Gr étudiant les réactions sur cellules identiques

Bibliographie

1. Chiche, J., G. Deby-Dupond, and M. Lamy, *Syndrome de détresse respiratoire aigu*. Encyclopédie Médico Chirurgicale. Vol. Traité d'anesthésie-réanimation. 1997, Paris: Encyclopédie Médico Chirurgicale, Elsevier Ed. 39-969-A-10. 1-22.
2. Silliman, C.C., D.R. Ambruso, and L.K. Boshkov, *Transfusion-related acute lung injury*. Blood, 2005. **105**(6): p. 2266-2273.
3. Dry, S.M., et al., *The pathology of transfusion-related acute lung injury*. Am. J. Clin. Pathol., 1999. **112**(2): p. 216-221.
4. Silliman, C.C. and M. Kelher, *The role of endothelial activation in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury*. Transfusion, 2005. **45**(2 Suppl): p. 109S-116S.
5. Seeger, W., et al., *Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model*. Blood, 1990. **76**(7): p. 1438-44.
6. Popovsky, M.A. and S.B. Moore, *Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury*. Transfusion, 1985. **25**(6): p. 573-7.
7. Bian, H. and E.F. Reed, *Alloantibody-mediated class I signal transduction in endothelial cells and smooth muscle cells: enhancement by IFN-gamma and TNF-alpha*. J. Immunol, 1999. **163**: p. 1010-1018.
8. Ward, P.A., *Role of complement, chemokines and regulatory cytokines in acute lung injury*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1996. **796**: p. 104-112.
9. Davoren, A., et al., *TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities*. Transfusion, 2003. **43**(5): p. 641-5.
10. Kopko, P.M., et al., *HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury*. Transfusion, 2001. **41**(10): p. 1244-8.
11. Varela, M., et al., *TRALI associated with HLA class II antibodies*. Transfusion, 2002. **42**(8): p. 1102.
12. Kopko, P.M., et al., *TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs*. Transfusion, 2003. **43**(2): p. 177-84.
13. Kao, G.S., et al., *Investigations into the role of anti-HLA class II antibodies in TRALI*. Transfusion, 2003. **43**(2): p. 185-91.
14. Dykes, A., et al., *Transfusion-related acute lung injury (Trali) in a patient with a single lung transplant*. Br J Haematol, 2000. **109**(3): p. 674-6.
15. Silliman, C.C., et al., *The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study*. Transfusion, 1997. **37**(7): p. 719-26.
16. Silliman, C.C., et al., *Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model*. Transfusion, 2003. **43**(5): p. 633-40.
17. Kopko, P.M., et al., *Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation*. Jama, 2002. **287**(15): p. 1968-71.

18. Silliman, C.C., *Transfusion-Related Acute Lung injury*. Transfusion Medicine Review, 1999. **13**(3): p. 177-186.
19. Silliman, C.C., et al., *Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors*. Blood, 2003. **101**(2): p. 454-62.
20. Kleinman, S., et al., *Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel*. Transfusion, 2004. **44**(12): p. 1774-89.
21. Wallis, J.P., *Transfusion-related acute lung injury (TRALI)- Under-diagnosed and under-reported*. British Journal of Anaesthesia, 2003. **90**(5): p. 573-576.
22. Muller, J.Y., et al., *Le TRALI, syndrome de détresse respiratoire aigüe post-transfusionnelle*. Hématologie, 2004. **10**(4): p. 297-304.
23. Brander, L., et al., *Severe transfusion-related acute lung injury*. Anesth Analg, 2005. **101**(2): p. 499-501, table of contents.
24. Shander, A. and M.A. Popovsky, *Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury*. Chest, 2005. **128**(5 Suppl 2): p. 598S-604S.
25. Silliman, C.C. and N.J. McLaughlin, *Transfusion-related acute lung injury*. Blood Rev, 2006. **20**(3): p. 139-59.
26. Toy, P., et al., *Transfusion-related acute lung injury: definition and review*. Crit Care Med, 2005. **33**(4): p. 721-6.
27. Muller, J.Y., *Le TRALI un accident transfusionnel méconnu*. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, 2004. **23**: p. 1131-1132.
28. Goldman, M., et al., *Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI*. Transfus Med Rev, 2005. **19**(1): p. 2-31.
29. Bux, J., *Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion*. Vox Sang, 2005. **89**(1): p. 1-10.
30. Muller, J.Y., *Le TRALI: du diagnostic à la prévention*. Transfus Clin Biol, 2005. **12**(2): p. 95-102.
31. Nakagawa, M. and P. Toy, *Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases at one hospital*. Transfusion, 2004. **44**(12): p. 1689-94.
32. Popovsky, M.A., *Transfusion-related acute lung injury*. Current Opinion in Hematology, 2000. **7**: p. 402-407.
33. Afssaps, *Analyse descriptive des incidents transfusionnels: TRALI*. Bulletin Afssaps, 2004(8): p. 6.
34. Looney, M.R., M.A. Gropper, and M.A. Matthay, *Transfusion-related acute lung injury: a review*. Chest, 2004. **126**(1): p. 249-58.
35. Webert, K.E. and M.A. Blajchman, *Transfusion-Related acute lung Injury*. Transfusion Medicine review, 2003. **17**(4): p. 252-262.
36. Nicolle, A.L., et al., *Transfusion-related acute lung injury caused by two donors with anti-human leucocyte antigen class II antibodies: a look back investigation*. Transfusion Medicine, 2003. **64**: p. 225-230.
37. Bernard, G.R., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 818-24.
38. Kollef, M.H. and D.P. Schuster, *The Acute Respiratory Distress Syndrome*. The New England Journal of Medicine, 1995. **332**(1): p. 27-37.
39. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *Clinical practice. Acute pulmonary edema*. N Engl J Med, 2005. **353**(26): p. 2788-96.
40. Ray, P., et al., *Intérêt du dosage du peptide natriurétique de type B en médecine d'urgence*. Réanimation, 2003. **12**(7): p. 475-481.

41. McDonah, T.A., et al., *NT-ProBNP and the diagnostic of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies*. *European Journal of Heart Failure*, 2004. **6**(3): p. 269-273.
42. Zhou, L., et al., *Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload*. *Transfusion*, 2005. **45**(7): p. 1056-63.
43. Michard, F. and J. Teboul, *Evaluation de la volémie chez les patients de réanimation*, in *Conférences d'actualisation 2002*, SFAR, Editor. 2002, Elsevier: Paris. p. 747-758.
44. Teboul, J., *Recommandations d'experts de la SRLF: "Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire"*. *Réanimation*, 2004. **13**(4): p. 255-267.
45. Laxenaire, M. and P. Mertes, *Accidents anaphylactiques*. *Encyclopédie Médico Chirurgicale. Vol. Traité d'Urgences*. 2003, Paris: Encyclopédie Médico Chirurgicale, Elsevier Ed. 24-119-A30. 24-119-A30.
46. Dhainaut, J. and N. Marin, *Choc septique*. *EMC. Vol. Traité d'anesthésie-réanimation*. 1998, Paris: Encyclopédie Médico Chirurgicale, Elsevier Ed. 36-840-D-10. 36-840-D-10.
47. Goldsmith, W.W. and P.P. Pandharipande, *Transfusion-related acute lung injury-- does the anesthesiologist need to worry about this?* *J Clin Anesth*, 2005. **17**(5): p. 366-8.
48. Rouillet, S., et al., *Etiologie des oedèmes pulmonaires lésionnels transfusionnels. A propos d'un cas. Transfusion-related acute lung injury. A case report*. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 2004. **23**: p. 1175-1178.
49. Odent-Malaure, H., et al., *Transfusion related acute lung injury (TRALI) caused by red blood cell transfusion involving residual plasma anti-HLA antibodies: a report on two cases and general considerations*. *Clin Dev Immunol*, 2005. **12**(4): p. 243-248.
50. Zoon, K. *Transfusion related acute lung injury*. <http://www.fda.gov/cber/ltr/trali101901.htm>. 2001 [cited 2001; Available from: <http://www.fda.gov/cber/ltr/trali101901.htm>].
51. Holness, L., M. Knippen, and L. Simmons, *Transfusion Related Acute Lung Injury: An Update*, in *2002 FDA Science Forum*, FDA, Editor. 2002, FDA: Rockville.
52. Rebibo, D., et al., *The French Haemovigilance System: organization and results for 2003*. *Transfus Apheresis Sci*, 2004. **31**(2): p. 145-53.

Annexe 1

Quelle procédure régionale décrit les circuits de l'information et des prélèvements ?

La rédaction, sous l'égide du Coordonnateur régional d'hémovigilance, d'une procédure décrivant le circuit de l'information et la gestion des prélèvements dans le cadre d'une enquête étiologique d'un cas de TRALI est **obligatoire**. Cette proposition de procédure est destinée à servir de modèle pour les régions qui désirent s'en inspirer et l'adapter à leurs spécificités propres. Les modes opératoires (ES, ETS, enquête immunologique et Laboratoire) cités dans cette procédure devront également être rédigés, ainsi que les documents annexes prévus par la procédure régionale.

	Procédure régionale	
	Circuit de l'information et de la gestion prélèvements en cas d'IT de type TRALI	

1- Liste des destinataires

ES / ETS			

2- Historique des révisions

Référence	Date	Modifications	Résumé des modifications

	Rédacteur	Vérificateur	Approbateur
Noms Fonctions			
Visa			
Dates			

	<p>Procédure régionale</p> <p>Circuit de l'information et de la gestion prélèvements en cas d'IT de type TRALI</p>	
--	--	--

3- Objet et domaine d'application

Objet :

- La procédure régionale sur le circuit de l'information et la gestion prélèvements en cas de suspicion d'effet indésirable de type TRALI.

Domaine d'application :

- Les services des ES :
 - Les Médecins des unités de soins
 - Le correspondant d'hémovigilance
- Les services de l'EFS :
 - Le service de distribution
 - Le correspondant d'hémovigilance
 - Laboratoires des Sites transfusionnels
 - Les coordinateurs de l'enquête TRALI
- Les laboratoires HLA et Granuleux référents
- Le coordonnateur régional d'hémovigilance
- L'AFSSaPS

4- Critères de désignation des Laboratoires Référents

Les laboratoires de référence qui effectuent les analyses HLA devront être accrédités par l'European Federation of Immunogenetics (EFI) garantissant qu'ils travaillent dans des conditions standardisées et qu'ils appliquent les bonnes pratiques.

Il n'existe pas d'instance équivalente pour l'immunologie granulocytaire. En revanche, un workshop européen est organisé tous les deux ans contribuant à une standardisation dans ce domaine. Les laboratoires de référence qui effectuent les analyses d'immunologie granulocytaire devront justifier de leur participation régulière à ce workshop et pratiquer au minimum les techniques de granuloagglutination, granuloimmunofluorescence et le MAIGA.

5- Référentiels et documentation

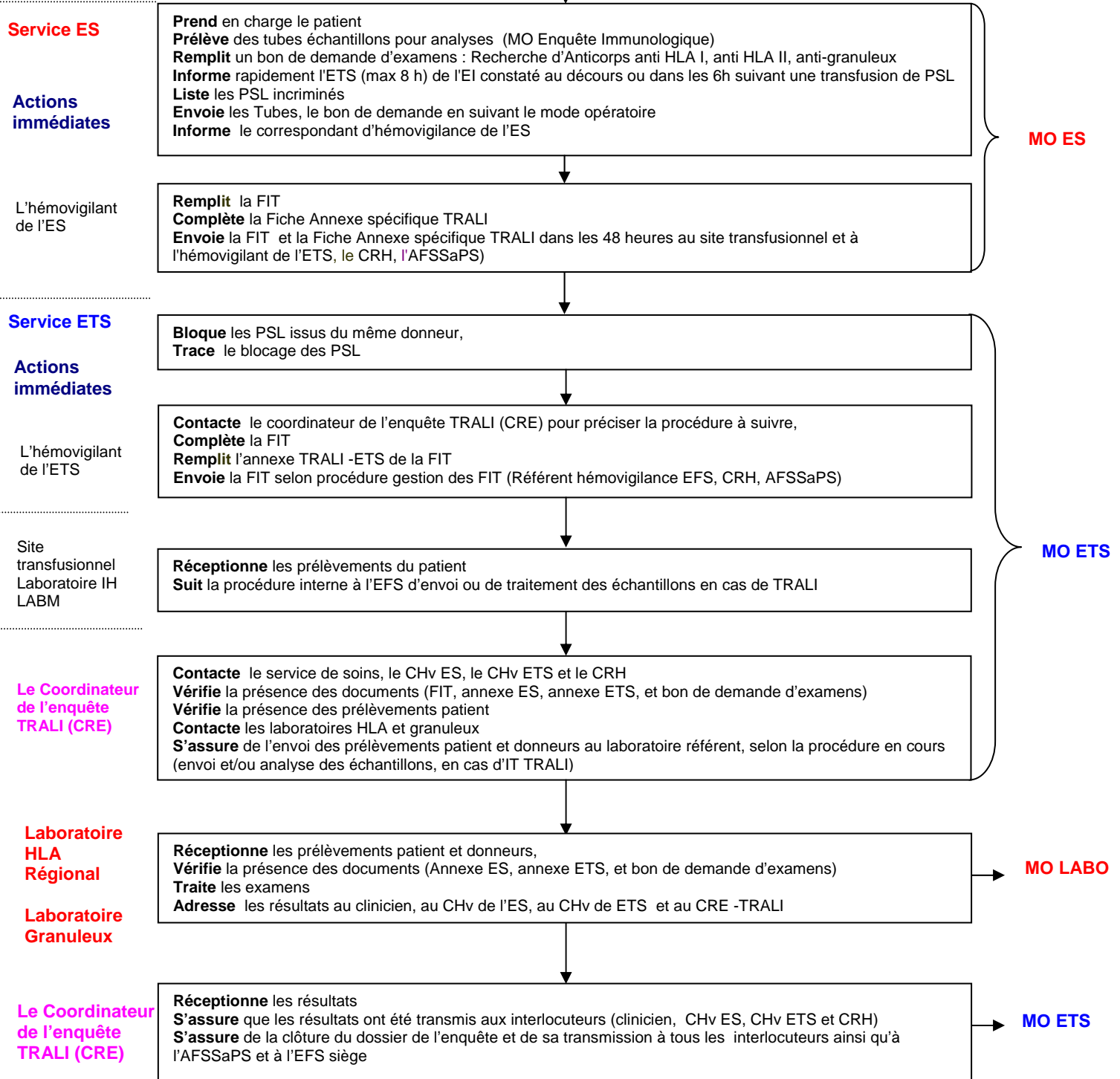
Envisager une classification thématiques (textes de lois, documents ES, documents ETS, référentiels, bibliographie,.....)

6- Définitions et abréviations

	<h2 style="color: blue; margin: 0;">Procédure régionale</h2> <h3 style="color: blue; margin: 0;">Circuit de l'information et de la gestion prélèvements en cas d'IT de type TRALI</h3>	
--	--	--

7 - Description

Incident Transfusionnel de type TRALI



8 - Archivage

Annexe 2

Fiches de recueil complémentaire à la FIT

Fiche de recueil complémentaire à la FIT destinée à l'ETS
Ne pas verser au dossier transfusionnel du receveur

FIT N°

Date : / /

Nom du RECEVEUR :

Prénom :

Date de naissance : / /

Document rempli par :

Qualité :

ES :

ETS :

A/ remplir par le CRE

1. LISTE DES PSL INCRIMINÉS (ajouter ou supprimer des lignes si nécessaire)

	Type	Volume transfusé	Âge du PSL (J)	Sexe du donneur (M/F)	Âge du donneur	Donneur précédemment impliqué dans un TRALI
PSL 1						
PSL 2						
PSL 3						

B/ remplir par le laboratoire

2. RECEVEUR : Résultats du bilan immunologique

ANTICORPS	Anti-HLA classe I	Anti-HLA classe II	Anti-HNA
Dépistage (négatif/positif)			
Identification (spécificités)			

GROUPAGES

HLA classe I		HLA classe II		HNA						
HLA-A	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ	HNA1a	HNA1b	HNA1c	HNA2a	HNA3a	HNA4a	HNA5a

3. DONNEUR(S) : Résultats du bilan immunologique

*ajouter ou supprimer des lignes si nécessaire

DEPISTAGE DES ANTICORPS*	Anti-HLA classe I	Anti-HLA classe II	Anti-HNA
Don N°			
Don N°			
Don N°			

IDENTIFICATION DES ANTICORPS*	Anti-HLA classe I	Anti-HLA classe II	Anti-HNA
Don N°			
Don N°			

GROUPAGES*

Donneur PSL	HLA classe I		HLA classe II		HNA					
	HLA-A	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ	HNA-1a, 1b, 1c, 2a, 3a, 4a, 5a					
N°										
N°										

4. EPREUVES DE COMPATIBILITÉ CROISÉE (ajouter ou supprimer des lignes si nécessaire)

Identité du sérum testé	Identité des cellules testées	Résultat du cross-match
.....	
.....	

Fiche de recueil complémentaire à la FIT pour l'ES

- Age /_/_/_/_/
- Antécédents cardiovasculaires OUI NON NON PRÉCISÉ
(*valvulopathie, insuffisance cardiaque, préciser*)
- Antécédents rénaux OUI NON NON PRÉCISÉ
(*insuffisance rénale*)
- Antécédents respiratoires OUI NON NON PRÉCISÉ
(*BPCO ou Insuffisance respiratoire chronique d'autre origine : préciser*)
-
- Thérapeutique en cours au moment de l'incident :
- Heure de début de l'épisode transfusionnel:
- Heure de fin de l'épisode transfusionnel:
- Heure de début des symptômes observés :

Symptomatologie

- Signes respiratoires

- Rythme respiratoire (cycles/min) : /_/_/
- Dyspnée : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Cyanose : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Toux : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Expectoration (*caractéristiques*) : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Auscultation :
- (*préciser : râles bronchiques ou râles crépitants, stridor, assourdissement des bruits etc*).
- SpO₂ :
- Gazométrie artérielle (*si elle est réalisée*) :
 pH /_/_/ , /_/_/_/_/ PaO₂ (mmHg) /_/_/_/_/
 SaO₂ (%) /_/_/_/_/_/ Rapport PaO₂/FiO₂ (mmHg) /_/_/_/_/

.....

- Données de la radiographie en incidence frontale : (*décrire les lésions et leur situation dans les 4 quadrants pulmonaires, volume de la silhouette cardiaque et index cardio-thoracique s'il est mesuré, faire un schéma*).

- Signes généraux

- Poids : (kg) /_/_/_/_/_/
- Taille : (cm) /_/_/_/_/_/
- Température au moment de l'incident : (°C) /_/_/_/_/ , /_/_/
- élévation de température par rapport à l'état de base avant l'incident : (°C) /_/_/_/_/ , /_/_/
- Troubles de conscience : OUI NON

- Signes cardiovasculaires et hémodynamiques

- TA en mmHg :
- Variation de TA : (mmHg) /_/_/_/_/_/ (*en plus ou en moins par rapport à l'état de base avant l'incident*)
- Pression Veineuse Centrale (mmHg) /_/_/_/
- Pression pulmonaire d'occlusion (PAPo en mmHg) : /_/_/_/ (*si elle est mesurée*)
- Données de l'échocardiographie (*si elle est réalisée*) : notamment fonctions systolique et diastolique du VG, estimation de la POG, PAP systolique (*préciser*)
-
- présence d'une valvulopathie : OUI NON NON PRÉCISÉ
(gradient, en mmHg) /_/_/_/_/

- Signes évoquant une autre étiologie

- Rash cutané : OUI NON NON PRÉCISÉ
(notamment au niveau de la face, du cou, de la face antérieure du thorax)
- Marbrures (genoux en particulier) : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Frissons : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Hypotension sévère : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Bronchospasme, Laryngospasme : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Ictère, douleurs lombaires : OUI NON
- (signes d'hémolyse)
- Oedèmes, hypertension, turgescence des jugulaires (surcharge hydrosodée):
OUI NON NON PRÉCISÉ

- Signes biologiques

- Dosage du BNP ou du N-T pro BNP (préciser les unités) : /_/_/_/_/_/_/
- NFP, si possible avant et au moment de l'incident (préciser les heures) (leucopénie ?)
.....
- Créatinine : (µmol/L) /_/_/_/_/_/
- Bilan d'hémolyse (résultat) :
- Hémocultures (résultat) :
- Dosage de la tryptase plasmatique (préciser les unités et l'heure du dosage par rapport à l'incident) :
.....
- Autres données (texte libre) :

- Résultats du traitement

- Simple oxygénothérapie : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Amélioration : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Ventilation non invasive: OUI NON NON PRÉCISÉ
- Amélioration : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Ventilation mécanique après abord trachéal : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Amélioration : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Résultat du traitement diurétique ou vaso dilateur : OUI NON NON PRÉCISÉ
- (s'il a été prescrit)
- Amélioration : OUI NON NON PRÉCISÉ
- Délai d'amélioration : (préciser heures h, ou jours j) /_/_/_/_/

- En cas de décès

- Une autopsie : OUI NON NON PRÉCISÉ
- si oui : résultats (copie du compte rendu)