

# COMPLICATIONS RESPIRATOIRES DE LA TRANSFUSION : TRALI ET TACO

**Yves Ozier, Hadrien Reyre**

Service d'Anesthésie-réanimation Chirurgicale, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 7567 Paris Cedex 14

## INTRODUCTION

Les acronymes anglais TRALI (pour transfusion-related acute lung injury) et TACO (transfusion-associated circulatory overload) désignent respectivement l'œdème aigu pulmonaire (OAP) lésionnel, inflammatoire, et l'OAP de surcharge (ou OAP hydrostatique) induits par la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) [1]. Ces deux types d'OAP figurent aujourd'hui en tête des complications graves de la transfusion dans plusieurs pays, notamment la France [2, 3], alors même que leur incidence est sans doute largement sous-estimée. Très différents dans leur physiopathologie et leur signification, ils peuvent être confondus devant un tableau clinique de détresse respiratoire survenant, par définition, dans les six heures suivant une transfusion. Les différencier est pourtant essentiel, pour plusieurs raisons.

### 1. L'OAP TRANSFUSIONNEL DE SURCHARGE OU TACO

L'OAP de surcharge n'a pas de définition opérationnelle reposant sur un critère (ou une association de critères) pathognomonique. Il est défini par un mécanisme physiopathologique, l'excès de gradient de pression hydrostatique à travers la membrane microvasculaire pulmonaire favorisant la transsudation et l'accumulation dans les alvéoles de liquide d'origine plasmatique.

C'est une complication classique, bien connue, de la transfusion. Entre 200 et 250 incidents de « surcharge volémique » sont notifiés chaque année au réseau français d'hémovigilance [4]. Bien que le chiffre soit en hausse au cours des dernières années, il est probablement très inférieur au nombre réel de cas. Une soixantaine de ces événements sont classés comme fortement imputables à la transfusion et constituant une menace vitale pour le patient. L'OAP de surcharge transfusionnel serait responsable de 3 à 5 décès par an en France. Plus de 90 % d'entre eux font suite à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) [4].

En dépit de sa fréquence, l'OAP hydrostatique transfusionnel n'a pas été l'objet d'études spécifiques. L'opinion générale est que le surcroît de volume représenté par le(s) produit(s) transfusé(s) explique la constitution de l'œdème. On ne peut toutefois pas exclure le rôle d'autres facteurs, notamment des modifications rhéologiques particulières induites par les CGR conservés et accroissant la post-charge ventriculaire gauche (capture de monoxyde d'azote, augmentation de l'hématocrite). L'OAP cardiogénique ne résulte pas obligatoirement d'une augmentation du volume des liquides extra-cellulaires de l'organisme, mais peut être simplement lié à une redistribution de la circulation systémique vers la circulation pulmonaire [5]. La typologie des malades présentant un OAP hydrostatique transfusionnel a été peu étudiée, mais l'examen des cas notifiés au réseau d'hémovigilance retrouve très souvent des patients âgés, transfusés pour une anémie subaiguë ou chronique, et un nombre d'unités important en regard du poids du patient. L'altération de la fonction systolique ou de la fonction diastolique du ventricule gauche qui favorise cet OAP n'est souvent pas identifiée avant la transfusion. Les autres situations rencontrées sont les volumes transfusionnels importants et/ou rapides, notamment chez des insuffisants rénaux ou des petits enfants.

La prévention du risque d'OAP de surcharge passe d'abord par l'éducation des prescripteurs et des soignants pour éviter la transfusion de quantités de PSL inadaptées aux besoins et à la corpulence du patient, et/ou à un débit trop élevé. Cependant, si ces principes peuvent contribuer à la réduction du risque, des OAP de surcharge peuvent néanmoins survenir.

Le furosémide est utilisé en première ligne dans le traitement de l'OAP cardiogénique depuis des décennies, mais son usage préventif avant transfusion est aussi répandu, notamment chez les sujets âgés. Son mécanisme d'action a été peu étudié. Il entraîne une diminution rapide de la pression capillaire pulmonaire, en général en 10 à 15 min, avant qu'une action diurétique se soit concrétisée. Ceci serait lié à une action vasodilatatrice veineuse précoce. Dans les modèles expérimentaux, la diminution du débit cardiaque secondaire à la réduction de la volémie est limitée par la résorption du liquide d'œdème et est minime ou modérée. Elle serait plus importante en cas d'insuffisance cardiaque diastolique chez les patients âgés hypertendus qu'en cas d'insuffisance cardiaque systolique. En raison des effets veino-dilatateurs et diurétiques du furosémide, la pratique de l'injection systématique à titre préventif avant transfusion n'est pas anodine. Elle se solde parfois par une franche hypotension artérielle, notamment chez les sujets âgés ayant une dysfonction diastolique. De ce fait, elle mériterait d'être évaluée quant à son rapport bénéfice risque. Le traitement par furosémide en cas de doute diagnostique devant une détresse respiratoire post-transfusionnelle mal étiquetée peut se comprendre, mais peut aggraver la situation si la cause n'est pas un TACO. Cette pratique a été évaluée en contexte pré hospitalier de détresse respiratoire supposée liée à une OAP cardiogénique aux Etats-Unis. Ce traitement s'est avéré inapproprié dans 42 % des cas et potentiellement dangereux chez 17 % des patients [6]. Il peut être préjudiciable à un malade ayant en réalité un TRALI, pouvant entraîner ou aggraver une hypovolémie et, indirectement, une aggravation de l'hypoxémie et une hypotension artérielle.

## 2. L'OAP TRANSFUSIONNEL LÉSIONNEL OU TRALI

### 2.1. DÉFINITION ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES :

Une conférence de consensus euro-américaine (American-European Consensus Conference = AECC) a adopté en 1994 une définition largement utilisée de l'OAP lésionnel (ou ALI = Acute Lung Injury) [7]. Selon cette définition, l'OAP lésionnel associe une hypoxémie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg ou saturation  $< 90\%$  en air ambiant) à des anomalies radiologiques (infiltrats bilatéraux, homogènes ou non, symétriques ou non, orientant vers un œdème interstitiel ou alvéolaire) en l'absence d'éléments évoquant une hyperpression auriculaire gauche (notamment pression artérielle pulmonaire d'occlusion ou PAPO  $> 18$  mmHg, orthopnée, turgescence des jugulaires, bruit de galop). L'OAP lésionnel est donc ici défini « en négatif » de l'OAP hémodynamique. Un tableau plus sévère, défini par un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg, est appelé Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA). Ces définitions se sont avérées opérationnelles en recherche clinique et ont permis des progrès thérapeutiques. Elles restent actuelles, même si certains soulignent leurs limites, notamment une absence de spécificité [8-10]. En 2004, un groupe de travail du National Heart, Lung, and Blood Institute, puis la conférence de consensus internationale de Toronto en ont dérivé la définition du TRALI [11, 12] (Tableau I).

**Tableau I**

Définition du TRALI selon les critères de la Conférence de Consensus de Toronto [11, 12]

TRALI	TRALI possible
OAP lésionnel - survenue brutale - hypoxie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , $\text{SpO}_2 < 90\%$ ou hypoxie clinique - infiltrats bilatéraux radiologiques	OAP lésionnel - survenue brutale - hypoxie $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , $\text{SpO}_2 < 90\%$ ou hypoxie clinique - infiltrats bilatéraux radiologiques
Sans évidence d'insuffisance cardiaque congestive/d'hyperpression auriculaire gauche	Sans preuve d'insuffisance cardiaque congestive/d'hyperpression auriculaire gauche
Survenant au cours d'une transfusion ou dans les 6 h suivantes	Survenant au cours d'une transfusion ou dans les 6 h suivantes
Sans relation temporelle avec un autre facteur de risque d'OAP lésionnel identifié	Avec une relation temporelle claire avec un autre facteur de risque d'OAP lésionnel (sepsis, pneumopathie, inhalation.)

Le TRALI est donc défini comme un ALI/ARDS survenant dans les 6 heures suivant la fin de la transfusion d'un produit sanguin et dont toute autre cause a été écartée. Le diagnostic est donc purement clinique et radiologique, reposant sur la conjonction de trois éléments :

- Apparition d'un œdème pulmonaire.
- En l'absence d'évidence d'hyperpression auriculaire gauche.
- Survenant au cours ou au décours d'une transfusion.

Il n'existe pas de signe biologique ou radiologique pathognomonique permettant de l'établir. Il s'agit d'une définition large et clinique. Contrairement à une opinion très répandue, elle ne contient pas de référence à un mécanisme étiopathogénique authentifié par une enquête biologique [11]. La conférence de

consensus de Toronto a établi une distinction entre TRALI et possible TRALI selon la solidité du lien entre l'œdème lésionnel et la transfusion (Tableau I). L'avantage de cette définition est de s'appuyer sur des critères simples, facilement utilisables. Si elle néglige peut-être les formes mineures du syndrome [13], du moins permet-elle de retenir les formes cliniquement significatives. Un défaut de cette définition en « négatif » de l'OAP hydrostatique est l'ignorance des mécanismes intriqués. Or, les deux mécanismes physiopathologiques pouvant être à l'origine d'un OAP ne sont pas mutuellement exclusifs. La coexistence d'une augmentation du gradient de pression hydrostatique et d'une altération lésionnelle de la membrane microvasculaire est possible et probablement fréquente. Dans la démarche diagnostique, on est ainsi conduit à assurer une pré-éminence à un facteur hémodynamique avant d'envisager un facteur lésionnel. Certains cas de TRALI sont ainsi méconnus.

Le délai de 6 heures permet d'identifier la grande majorité des cas. Notons que, très récemment, des auteurs ont fait remarquer qu'existent des cas d'ALI plus tardifs survenant jusqu'à 72 heures après transfusion, notamment lorsque celle-ci a été massive. Ils ont proposé le terme de TRALI retardé (« delayed TRALI ») [14]. La difficulté de ces cas d'OAP lésionnels retardés compliquant des situations associées à plusieurs facteurs possibles d'ALI est d'affirmer un lien de causalité avec la transfusion. Cette conception a l'avantage d'intégrer le TRALI dans un ensemble plus vaste, celui des altérations fréquentes des échanges gazeux d'allure lésionnelle au décours d'une transfusion.

## **2.2. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES**

Le TRALI résulte de l'activation des polynucléaires neutrophiles au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires sous l'influence de facteurs présents dans un ou plusieurs PSL. Les mécanismes physiopathologiques du TRALI sont incomplètement connus et complexes [15-19]. Les observations cliniques, les études épidémiologiques et expérimentales permettent d'éclairer quelques voies. Le déclenchement d'un TRALI apparaît conditionné par des facteurs dépendants du donneur ou du produit, mais aussi du receveur [20, 21].

### **2.2.1. FACTEUR DÉPENDANT DU DONNEUR OU DU PRODUIT**

Le rôle d'un anticorps présent dans le plasma du donneur et trouvant sa cible spécifique sur les leucocytes du receveur a été identifié depuis longtemps [1]. Il peut s'agir d'anticorps anti-HLA de classe I ou II, plus rarement d'anticorps anti-neutrophiles (anti-HNA) [22]. Le donneur apportant cet anticorps est en règle une donneuse, sensibilisée à des antigènes fœtaux lors de grossesses antérieures. La prévalence des anticorps anti-HLA augmente avec le nombre de grossesses (de 11,2 % après une grossesse à 32,2 % après quatre ou plus). L'hypothèse du conflit immunitaire s'appuie aussi sur des modèles animaux [19, 23]. Elle est aussi très étayée par la mise en évidence, dans de nombreux cas de TRALI, d'un anticorps anti-HLA ou anti-HNA dans le plasma d'un produit transfusé associé à l'antigène correspondant chez le receveur [24, 25]. Des données épidémiologiques laissent penser qu'un mécanisme de ce type est souvent impliqué dans les formes graves de TRALI [26]. L'origine féminine du plasma et la multiparité des donneuses sont des facteurs de risque établis de développer un TRALI [21]. Les anticorps dirigés contre les antigènes HNA-3a seraient plus particulièrement impliqués dans certains cas sévères suivis de décès. Dans le cas d'anticorps anti-HLA de classe I ou d'anti-HNA, on peut imaginer qu'une activation directe

des polynucléaires soit en cause dans la genèse du TRALI. En revanche, le mécanisme est inconnu dans le cas d'anticorps dirigés contre des antigènes HLA de classe II qui ne sont normalement pas exprimés par les neutrophiles. Ils le sont toutefois par les cellules de la lignée monocyto-macrophagique dont la stimulation, par le biais d'une libération de cytokines pro-inflammatoire, pourrait conduire à l'activation secondaire des neutrophiles [27]. Enfin, dans de rares cas, une situation « inversée » de conflit a été observée, avec présence d'un anticorps du receveur reconnaissant un antigène présent sur des cellules du donneur. Ce mécanisme immunologique explique la nécessité pour les cliniciens de déclarer tout cas de TRALI.

Dans environ 30 % des cas de TRALI, on ne retrouve aucun conflit immunitaire impliquant un anticorps du donneur [20]. L'hypothèse d'agents « modificateurs de la réponse biologique » est alors avancée. Parmi ces facteurs non spécifiques, le rôle de lipides « bio actifs » (notamment des lysophosphatidylcholines) s'accumulant progressivement dans les poches de produits sanguins cellulaires au cours du stockage, est étayé par des arguments expérimentaux [28]. Dans une étude récente, la présence de ces lysophosphatidylcholines a été identifiée comme un facteur de risque de survenue de TRALI [21]. Enfin d'autres mécanismes sont évoqués, tel le rôle de médiateurs solubles pro-inflammatoires comme le sCD40L que l'on peut retrouver dans des concentrations importantes dans les produits sanguins cellulaires après quelques jours de stockage [29]. Il est habituellement considéré que ces facteurs non spécifiques génèrent des TRALI moins sévères que certains anticorps spécifiques, mais cette notion mérite d'être nuancée en fonction de l'état clinique du receveur de PSL.

### 2.2.2. FACTEUR DÉPENDANT DU RECEVEUR

Une prédisposition acquise ou congénitale module la constitution et/ou la sévérité d'un TRALI. En témoigne la gravité variable des manifestations cliniques induites par les dons issus d'une même donneuse porteuse d'un anticorps chez des receveurs différents porteurs de l'antigène leucocytaire correspondant [30]. Il a été observé que certaines situations cliniques étaient plus volontiers associées à la survenue de cet accident transfusionnel. Il en est ainsi de la chirurgie cardiaque avec CEC, des hémopathies malignes, des états septiques. Il est vraisemblable qu'au-delà de ces circonstances favorisantes non-spécifiques liées à la maladie sous-jacente, des facteurs individuels peuvent intervenir dans la genèse des TRALI d'origine immunologique. Ainsi, il a été montré qu'un même type de PSL issu d'une même donneuse porteuse d'anticorps anti-HNA-3a était à l'origine de TRALI récidivants chez un même receveur n'ayant pas de pathologie prédisposante (ni infection, ni affection maligne), mais pas chez d'autres receveurs alors que 90 % de la population présentent des antigènes HNA-3a.

### 2.2.3. MODÈLES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Il en existe trois : le modèle de l'agression unique (« antigen-antibody hypothesis »), le modèle de la double agression (« two hits model » ou « two-event hypothesis »), et le modèle du seuil de déclenchement (« threshold model »). Le premier permet d'expliquer qu'un anticorps puisse à lui seul déclencher un TRALI chez un receveur de PSL n'ayant pas de facteur prédisposant.

Le deuxième fait une large place à un état prédisposant. Selon cette théorie, le déclenchement d'un TRALI requiert la conjonction séquentielle de deux facteurs [31]. Le premier est une stimulation (ou « priming ») des polynucléaires

et/ou une activation endothéliale pulmonaire avec expression de molécules d'adhésion générant une leucostase intra-pulmonaire, le second est l'agression de l'endothélium capillaire par la libération de radicaux oxydants et d'enzymes lysosomiaux des polynucléaires neutrophiles déjà stimulés. Le premier de ces deux événements successifs (mais indépendants) est une circonstance clinique de séquestration intra-pulmonaire de polynucléaires neutrophiles : intervention chirurgicale majeure, infection, hémopathie maligne, traumatisme grave... Cette phase ne s'accompagne pas de lésion de la membrane alvéolo-capillaire mais constitue simplement une situation à risque de développer un TRALI. Sur cet état prédisposant, la transfusion d'un ou de produit(s) sanguin(s) va induire le facteur activant les polynucléaires et déclencher l'agression de la membrane microvasculaire pulmonaire. Ce second facteur n'est pas univoque, conflit immunitaire ou agent non spécifique [32].

Le modèle du seuil de déclenchement permet de concilier les deux précédents. Il stipule que le déclenchement d'un TRALI suppose un seuil minimal d'activation des polynucléaires [18]. Ce seuil est franchi lors de la sommation de facteurs variables de prédisposition et des facteurs plus ou moins agressifs apportés par la transfusion.

### **2.3. EPIDÉMIOLOGIE**

L'incidence réelle du TRALI est mal connue. Les estimations du risque varient dans de larges proportions. Des chiffres de 1/5000 PSL ont été initialement avancés [33]. La plupart des informations proviennent des systèmes d'hémovigilance qui chiffrent le risque entre  $10^{-4}$  et  $10^{-5}$  [34-36]. D'une façon générale, il est bien connu que ce type de systèmes passifs reposant sur le signalement par des acteurs médicaux (qu'ils soient obligatoires ou volontaires) produit des informations inexactes en raison d'une sous-déclaration massive. En France, l'absence de mention de l'item TRALI sur la fiche d'incident transfusionnel (FIT, actuellement dénommée fiche d'événement indésirable receveur = FEIR) jusqu'en septembre 2001 témoigne de la sous-estimation du problème et a contribué à son entretien. Depuis lors, l'incidence de la déclaration de cette complication est en hausse. Les estimations du risque de TRALI issues des systèmes déclaratifs de vigilance sont très inférieures aux chiffres issus d'études visant la recherche active systématique des cas ou issus de systèmes court-circuitant les acteurs humains. Ainsi, une étude s'appuyant sur l'analyse systématique de traces dans les dossiers électroniques et les supports contenant de l'information (automates de biologie, traces administratives) dans un centre nord-américain relève une incidence de 1 cas pour 1000 à 2400 unités de PSL (tous confondus) [37]. Utilisant les critères de la conférence de consensus de Toronto, une étude effectuée à la Mayo Clinic chez des patients de réanimation estime le risque voisin de 1 pour 1300 unités de PSL [38]. Une autre étude prospective d'une cohorte de 901 patients transfusés dans une unité de réanimation médicale retrouve même 8 % de cas de TRALI selon les mêmes critères [21].

Les causes de la sous-déclaration sont nombreuses. La première est la méconnaissance du TRALI. La seconde est la difficulté à le distinguer des autres causes possibles et fréquentes d'OAP lésionnel, ou à le distinguer d'un OAP de surcharge. La troisième est une définition trop exclusive fondée sur la mise en évidence d'un conflit immunitaire. En indiquant clairement que le diagnostic de TRALI est clinique et n'est nullement assujéti à la preuve biologique d'un méca-

nisme immunologique, la conférence de consensus de Toronto constitue une avancée importante dans ce domaine [11]. La quatrième est que, le traitement du malade étant essentiellement symptomatique, la déclaration n'a pas d'implication thérapeutique directe, en oubliant qu'elle peut en avoir pour d'autres receveurs. Enfin, il est possible que la charge de travail représentée par la convocation des donneurs, le coût des investigations immuno-hématologiques complètes et la perte de donneurs soient un frein à la déclaration par les établissements de transfusion, notamment en cas de transfusion massive [33].

Le TRALI survient après transfusion de plasma, ou de produits contenant du plasma. Les PSL les plus vecteurs de risque sont les PSL mono donneurs riches en plasma. Les données de la Croix-Rouge américaine suggèrent une relation entre le risque de TRALI, le volume de plasma transfusé et la proportion de plasma d'origine féminine [26]. En France, l'incidence des cas impliquant un CP d'aphérèse ou un PFC mono donneur est 6 fois plus élevée que les cas impliquant un CGR. Les mélanges de CP (MCP) sont rarement impliqués. Du fait qu'il est obtenu par mélange d'un grand nombre de dons, le plasma thérapeutique viro-atténué par solvant-détergent (PVASD) suppose une dilution d'éventuels anticorps anti-leucocytes spécifiques d'un antigène donné, et donc un risque moindre ou nul de TRALI [40]. Ces spéculations sont confortées par l'absence de cas de TRALI en lien avec la transfusion de ce produit, très utilisé en France à la différence d'autres pays. Il n'existe pas de raison de redouter la survenue d'un TRALI dans les suites de la transfusion de médicaments dérivés du sang, bien qu'un cas potentiellement lié à l'injection d'une préparation d'immunoglobulines ait été décrit [41].

## 2.4. PRONOSTIC

La gravité des manifestations cliniques est extrêmement variable, allant de la détresse respiratoire rapidement fatale à des manifestations mineures. Classiquement, la mortalité directement liée au TRALI est de 5 à 10 % [24], estimation que l'on retrouve dans la série de l'hémovigilance française. Dans environ 75 % des cas, une ventilation mécanique est nécessaire et, en cas d'évolution favorable, la guérison est acquise en 3 à 4 jours [24]. Les taux de mortalité rapportés sont évidemment très dépendants de la part respectivement faite au TRALI, à la maladie et aux comorbidités sous-jacentes dans l'issue fatale. Les constatations d'autres systèmes européens d'hémovigilance estiment que le TRALI a contribué au décès du patient dans environ 20 % des cas [34-36]. Deux études récentes donnent une idée plus claire de l'impact d'un TRALI survenant en réanimation sur la mortalité [42, 43]. Elles montrent que, après ajustement sur les facteurs confondants, la mortalité à 3 et 6 mois est de 20 à 30 % plus élevée en cas de TRALI [42, 43]. Il apparaît clair que deux éléments interviennent dans la notion de gravité d'un TRALI. Le premier est le facteur inhérent à la transfusion : c'est, par exemple, la quantité apportée et la dangerosité d'un anticorps spécifique ou d'un facteur non spécifique de stimulation des polynucléaires. Le deuxième est le facteur inhérent au receveur : c'est le problème de l'impact sur le devenir d'un patient en état déjà critique d'une altération, même peu profonde, de sa fonction respiratoire.

## 2.5. TRAITEMENT

Le TRALI ne présente pas de spécificité thérapeutique au sein des OAP lésionnels (oxygénothérapie, ventilation invasive ou non invasive selon la gravité de la situation). La corticothérapie n'a pas d'intérêt établi. En revanche, la distinction entre un TRALI et un TACO a évidemment des implications thérapeutiques, le traitement de ce dernier pouvant aggraver l'état circulatoire fréquemment compromis en cas d'OAP inflammatoire. La transfusion de PSL peut être poursuivie, la seule précaution étant évidemment d'exclure d'éventuels autres PSL du même donneur, ce qui implique une déclaration au correspondant d'hémovigilance et au site de transfusion.

## 2.6. PRÉVENTION

A l'heure actuelle, en France, il n'existe pas de recommandations ou de mesures systématiques ciblant spécifiquement la réduction du risque de TRALI, en dehors de la déclaration au réseau national d'hémovigilance qui diligente une enquête. L'information des médecins, l'amélioration du recueil des données, la déclaration des cas et leur exploration systématique contribuent à écarter du don d'éventuelles donneuses vectrices d'anticorps susceptibles de déclencher un TRALI. L'instauration de mesures ciblant les PSL délivrés à l'échelon national est en cours de réflexion. Les mesures envisagées ici sont donc purement indicatives, leur efficacité demandant souvent à être évaluée, de même que leur impact sur le coût, la qualité et la disponibilité des produits.

Une mesure générale de bon sens est de limiter la transfusion de PSL à leurs indications reconnues. Le PFC, produit le plus souvent impliqué dans des cas graves de TRALI, est parfois utilisé de façon abusive dans le traitement de valeurs biologiques chez un patient sans saignement actif. L'indication de tels produits doit être réfléchie à la lumière des connaissances acquises récemment sur le risque de TRALI.

L'utilisation du PVASD peut permettre de réduire le risque de TRALI du fait de la dilution d'un anticorps [40]. Il a été écarté a priori au Royaume-Uni en raison du risque de dissémination du variant de la Maladie de Creutzfeld-Jakob. La diffusion d'un agent pathogène résistant à ce type de traitement et non sensible à l'effet de dilution est, avec la dégradation de certaines protéines de la coagulation, une des limites à considérer dans l'utilisation préférentielle de ce produit. La diminution de la durée de conservation des produits cellulaires, CGR ou CP, vise à réduire l'accumulation de lipides bio actifs dans le plasma résiduel des poches. Il n'y a pas de démonstration de l'efficacité clinique de cette mesure à l'heure actuelle. Une telle mesure ne serait évidemment pas sans soulever un problème de disponibilité des produits. Le lavage des produits cellulaires a été proposé pour réduire les concentrations résiduelles de facteurs générateurs de TRALI. Toutefois, il entraîne une altération de la qualité des produits, du rendement transfusionnel, et une augmentation du coût et du délai à la transfusion.

Il n'existe pas de schéma universel de pratiques dans la gestion des donneurs en cas de TRALI, tant pour les critères d'exploration que pour la conduite à tenir. Quelques arbres décisionnels ont été proposés [44]. La conduite à tenir pour les explorations immuno-hématologiques, coordonnée par le correspondant d'hémovigilance du site transfusionnel, ainsi que l'attitude vis-à-vis des donneurs ont fait l'objet d'un schéma directeur dans la récente mise au point de l'AFSSaPS [45]. Les variables intervenant dans la décision sont, notamment, l'unicité ou la multiplicité



des donneurs, la solidité du diagnostic de TRALI, la relation du donneur avec un cas antérieur de TRALI, les résultats des investigations immunologiques. Un donneur clairement en lien avec un cas de TRALI est définitivement écarté du don. En cas de multiples donneurs (> 4), la liste des donneurs faisant l'objet d'investigations immuno-hématologiques est en règle traduite en liste de donneuses. La présence d'anticorps anti-HNA spécifiques constitue un argument biologique fort pour l'exclusion du don. La présence d'anticorps anti-HLA, très fréquente, ne conduit pas nécessairement à une exclusion du don.

Enfin, à l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie claire de prévention concernant les TRALI d'origine non-immunologique qui peut revêtir une gravité particulière chez des malades étant déjà en état critique.

### 3. DISTINCTION DU TYPE D'OAP TRANSFUSIONNEL

Le tableau clinique du TACO et du TRALI est une détresse respiratoire de survenue rapidement progressive, par définition dans les six heures suivant le début d'une transfusion.

Les éléments cliniques de l'OAP (désaturation, râles crépitants) ne diffèrent pas dans les deux entités, de même que l'aspect radiologique pulmonaire (images d'infiltrats alvéolaires ou interstitiels, bilatéraux plus ou moins symétriques). La distinction ne repose que sur des éléments d'orientation, qu'ils soient cliniques ou paracliniques.

#### 3.1. ELÉMENTS CLINIQUES

C'est le contexte hémodynamique qui peut orienter le diagnostic. Ainsi le TACO se présentera plus volontiers comme un classique OAP de surcharge avec :

- Un contexte de cardiopathie sous jacente (ischémique, valvulaire, hypertensive) avec altération de la fonction ventriculaire gauche et/ou des signes d'insuffisance cardiaque droite.
- La présence concomitante d'une HTA.
- Un bilan hydrosodé positif ou un remplissage vasculaire rapide.
- Une orthopnée.

Enfin, une réponse favorable nette et rapide au traitement diurétique et/ou vasodilatateur est aussi en faveur d'un TACO. A contrario, une hypotension artérielle, un syndrome inflammatoire avec fièvre, une leucopénie transitoire, sont des éléments plutôt en faveur d'un TRALI [25, 46]. En pratique, la présentation des cas est rarement typique. Aussi faut-il avoir recours à certains outils paracliniques spécifiques pour affiner l'orientation.

#### 3.2. ELÉMENTS PARACLINIQUES

##### 3.2.1. MARQUEURS BIOCHIMIQUES NEURO-HORMONAUX : PEPTIDE NATRIURÉTIQUE DE TYPE B (BNP) ET SON EXTRÉMITÉ N-TERMINALE (NT-PROBNP)

Le BNP est synthétisé par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse à l'étirement. Il est sécrété sous forme d'un précurseur biologiquement inactif (ProBNP) clivé en peptide actif (BNP) et en peptide inactif (NT-proBNP). L'action globale du BNP, similaire à celle du peptide natriurétique de type A (ou facteur natriurétique auriculaire), est de s'opposer à la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque : Il a des effets diurétique, natriurétique et vasodilatateur. Il diminue l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système sympathique.

Les concentrations plasmatiques de NT-proBNP et de BNP sont toutes deux de bons marqueurs d'insuffisance cardiaque congestive et leur utilisation en pratique courante s'est rapidement imposée, notamment dans l'enquête diagnostique urgente afin d'aider à distinguer une dyspnée d'origine cardiaque d'une dyspnée d'une autre origine [47-49]. Cependant bien que les dosages soient rapides et relativement bien corrélés entre eux, certaines particularités sont à noter car, en pratique, souvent un seul des deux dosages sera disponible dans l'hôpital. Le BNP a une demi-vie plasmatique de 20 min et une stabilité in vitro brève (4 h) du fait d'une dégradation par des endopeptidases neutres (en plus de l'élimination rénale). Le NT-proBNP a une demi-vie de 120 min et une stabilité in vitro de 72 h du fait d'une élimination uniquement rénale. Du fait de ces différences, ce dernier possède une réputation de meilleure fiabilité mais pourrait être moins informatif que le BNP dans le suivi des modifications du statut hémodynamique du patient et donc dans le suivi à court terme des thérapeutiques dans l'insuffisance cardiaque [50]. Par ailleurs, différentes situations liées aux patients peuvent également augmenter les taux de ces peptides alors qu'il n'y a pas d'insuffisance cardiaque congestive (insuffisance rénale, sexe féminin, âge avancé, sepsis, trauma crânien, anémie, voire simplement hypoxie...). L'obésité, a contrario, diminue les taux de NT-proBNP et de BNP [50]. En raison de ces fréquents éléments de variabilité étrangers à la surcharge volémique, l'utilité diagnostique est probablement moindre dans les situations de malades hospitalisés et transfusés, notamment en péri-opératoire ou en réanimation. Une étude souvent citée a porté sur une cohorte de 204 malades présentant un OAP en réanimation [51]. Elle conclut que des valeurs de BNP inférieures à 250 pg.ml<sup>-1</sup>, avec une spécificité de 90 %, rendent très probable le diagnostic d'OAP lésionnel (Valeur Prédictive Positive : 75 %). De même, des valeurs supérieures à 950 pg.ml<sup>-1</sup> sont, avec une spécificité de 87 %, très en faveur d'un OAP hémodynamique. Cependant, chaque seuil est associé à une faible sensibilité (environ 40 %) et il existe une large plage de chevauchement de valeurs entre les deux types d'OAP. Dans une étude récente portant sur la situation particulière de l'OAP post-transfusionnel, les performances diagnostiques du BNP et du NT-proBNP dans la discrimination TACO-TRALI en milieu de réanimation se sont avérées très décevantes [52]. Cette enquête prospective s'est déroulée dans quatre centres nord-américains et a porté sur 115 patients (50 classés en TACO, et, selon les définitions du consensus de Toronto, 34 TRALI et 31 TRALI possibles). Les valeurs retrouvées sont significativement plus élevées dans les cas de TACO mais les spectres de valeurs se recouvrent largement [52]. Que peut-on finalement retenir de l'aide diagnostique de ces marqueurs neuro-hormonaux dans la distinction TACO-TRALI ? Il est souhaitable d'obtenir des résultats précoces (et éventuellement répétés pour le BNP). Les valeurs seuils en faveur d'un TACO sont > 1000 pour le BNP (VPP 78 %) et > 11200 pour le NT-pro BNP (VPP 74 %) [52] ; les valeurs basses seuils en faveur d'un TRALI sont < 250 [51] pour le BNP, et < 1000 pour NT-pro BNP. Ce sont des éléments d'orientation à confronter aux autres (Tableau II). Les valeurs dans les zones « grises » intermédiaires ne donnent pas d'orientation fiable pour le diagnostic.

**Tableau II**

Éléments d'orientation diagnostique vers un TRALI ou un TACO

	TRALI	TACO
Fièvre	+	
Antécédent/présence d'une cardiopathie		+
Pression artérielle systémique	Normale ou abaissée	Elevée
Faible volume de PSL transfusé/ poids du patient	+	
Réponse rapide au traitement diurétique/vasodilatateur		+
Conflit immunitaire donneur/receveur	+	
Apparition leucopénie	+	
BNP	< 250 pg.ml <sup>-1</sup>	> 1000 pg.ml <sup>-1</sup>
NT-pro BNP	< 1000 pg.ml <sup>-1</sup>	> 4000 pg.ml <sup>-1</sup>
PAP0	< 18 mmHg	> 18 mmHg
Ratio de concentration protéines liquide d'œdème/plasma	< 0,65	> 0,65
Echographie cardiaque : - Fe < 45 % - Dysfonction diastolique		+ +

### 3.2.2. CATHÉTER ARTÉRIEL PULMONAIRE

En théorie, c'est la mesure des pressions hydrostatiques dans la circulation pulmonaire par un cathéter artériel pulmonaire (ou cathéter de Swan-Ganz) qui fournit l'argument diagnostique souverain : la PAP0 est assimilée à la pression capillaire pulmonaire, une PAP0 > 18 mmHg étant classiquement en faveur d'un OAP hémodynamique [7]. Inversement des valeurs basses sont en faveur d'un OAP lésionnel. Cependant, cette technique manquera d'autant plus de sensibilité et de spécificité qu'on s'éloignera de la phase de constitution de l'œdème, l'élévation de la PAP0 pouvant avoir été gommée par le traitement. Par ailleurs, après son heure de gloire, le cathétérisme artériel pulmonaire est de moins en moins utilisé et son interprétation moins enseignée aux jeunes réanimateurs au profit de techniques d'explorations hémodynamiques moins invasives.

### 3.2.3. ECHOCARDIOGRAPHIE

Lors d'un TACO, on retrouvera théoriquement des arguments en faveur d'un trouble de la fonction systolique avec baisse de la fraction d'éjection (< 45 %), d'une surcharge volémique ou encore d'un trouble isolé de la fonction diastolique. Là encore, l'examen a ses limites de par sa disponibilité en urgence, l'agitation éventuelle du patient et surtout l'interprétation des résultats. En effet, les modifications hémodynamiques survenues entre l'épisode aigu et l'examen peuvent modifier l'interprétation des données de cet examen.

### 3.2.4. MESURE DE LA CONCENTRATION PROTÉIQUE DU LIQUIDE D'ŒDÈME.

Le rapport des concentrations protéiques liquide d'œdème/plasma peut caractériser en théorie la nature exsudative ou transsudative de l'OAP. Ainsi, un rapport inférieur ou égal à 2/3 est en faveur d'un OAP de surcharge, un rapport

proche de 1 en faveur d'un OAP lésionnel. Cet examen n'est réalisable que chez un patient intubé aux sécrétions abondantes et n'a encore une valeur indicative que si elle est effectuée précocement. La résorption de l'eau se fait plus rapidement que celle des protéines, tendant ainsi à augmenter progressivement ce rapport lors de la résolution de l'OAP.

## **CONCLUSION**

Actuellement les premières complications mortelles de la transfusion, le TACO et le TRALI sont probablement sous-estimés et nécessitent de diffuser largement une habitude de notification au réseau d'hémovigilance. Cette dernière peut revêtir une dimension de prévention en cas de TRALI.

La distinction entre un TACO et un TRALI peut être difficile et aucun critère n'offre actuellement un couple sensibilité/spécificité suffisant pour permettre un diagnostic de certitude. Ce diagnostic repose actuellement sur l'agrégation de plusieurs signes évocateurs qui doivent être recherchés et documentés. Au-delà des traitements symptomatiques non spécifiques, les prises en charge cliniques initiales diffèrent. Un diagnostic erroné pouvant entraîner une aggravation de la situation et une détérioration du pronostic du patient, il faut s'attacher à réunir des arguments diagnostiques discriminants.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:185-9.
- [2] Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 2004;18:184-8.
- [3] Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006;20:273-82.
- [4] AFSSaPS. Rapport annuel Hémovigilance 2008. <http://afssaps.sante.fr/>.
- [5] Cotter G, Kaluski E, Moshkovitz Y, et al. Pulmonary edema: new insight on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:159-63.
- [6] Jaronik J, Mikkelson P, Fales W, Overton DT. Evaluation of prehospital use of furosemide in patients with respiratory distress. *Prehosp Emerg Care* 2006;10:194-7.
- [7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- [8] Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004;141:440-5.
- [9] Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008;36:2912-21.
- [10] Faruqi I, Patel S, Simpson S. Acute respiratory distress syndrome: time to entertain a change but not to make one. *Crit Care Med* 2008;36:2926-8.
- [11] Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774-89.
- [12] Goldman M, Webert KE, Arnold DM, et al. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.
- [13] Davis A, Mandal R, Johnson M, et al. A touch of TRALI. *Transfusion* 2008;48:541-5.
- [14] Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 2008;36:3080-4.
- [15] Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review. *Chest* 2004;126:249-58.

- [16] Muller JY. Le trali. *Transfus Clin Biol* 2005;12:230-5.
- [17] Silliman CC, McLaughlin NJ. Transfusion-related acute lung injury. *Blood Rev* 2006;20:139-59.
- [18] Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007;136:788-99.
- [19] Logdberg LE, Vikulina T, Zimring JC, Hillyer CD. Animal models of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2009;23:13-24.
- [20] Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101:454-62.
- [21] Gajic O, Rana R, Winters JL, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:886-91.
- [22] Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 2006;34:S118-23.
- [23] Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, et al. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood* 2006;107:1217-9.
- [24] Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-7.
- [25] Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, Chapman CE. Single hospital experience of TRALI. *Transfusion* 2003;43:1053-9.
- [26] Eder AF, Herron R, Strupp A, et al. Transfusion-related acute lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion* 2007;47:599-607.
- [27] Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003;43:177-84.
- [28] Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, et al. Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion* 2003;43:633-40.
- [29] Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2006;108:2455-62.
- [30] Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002;287:1968-71.
- [31] Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34:S124-31.
- [32] Silliman CC, Curtis BR, Kopko PM, et al. Donor antibodies to HNA-3a implicated in TRALI reactions prime neutrophils and cause PMN-mediated damage to human pulmonary microvascular endothelial cells in a two-event in vitro model. *Blood* 2007;109:1752-5.
- [33] Popovsky MA, Chaplin HC, Jr., Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992;32:589-92.
- [34] Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 2009;49:440-52.
- [35] van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study. *Transfusion* 2010;50:213-20.
- [36] Keller-Stanislawski B, Reil A, Gunay S, Funk MB. Frequency and severity of transfusion-related acute lung injury - German haemovigilance data (2006-2007). *Vox Sang* 2010;98:70-7.
- [37] Finlay HE, Cassorla L, Feiner J, Toy P. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 2005;124:601-9.
- [38] Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion* 2006;46:1478-83.
- [39] Toy P, Lowell C. TRALI - definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:183-93.
- [40] Sachs U, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion* 2005;45:1628-31.
- [41] Rizk A, Gorson KC, Kenney L, Weinstein R. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41:264-8.

- [42] Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al. Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: A nested case-control study. *Crit Care Med* 2010;38:771-8.
- [43] Li G, Kojjic M, Reriani MK, et al. Long-term Survival and Quality of Life after Transfusion Associated Pulmonary Edema in Critically Ill Medical Patients. *Chest* 2010;137:783-9.
- [44] Insunza A, Romon I, Gonzalez-Ponte ML, et al. Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfus Med* 2004;14:157-64.
- [45] AFSSaPS. Mise au point : Le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel ou TRALI. [http://afssaps.sante.fr/htm/10/trali/sommaire\\_trali.htm](http://afssaps.sante.fr/htm/10/trali/sommaire_trali.htm)2006: [http://afssaps.sante.fr/htm/10/trali/sommaire\\_trali.htm](http://afssaps.sante.fr/htm/10/trali/sommaire_trali.htm).
- [46] Fadeyi E, De Los Angeles Muniz M, Wayne A, et al. The transfusion of neutrophil-specific antibodies causes leukopenia and a broad spectrum of pulmonary reactions. *Transfusion* 2007;47:545-50.
- [47] Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
- [48] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
- [49] Ray P, Arthaud M, Lefort Y, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med* 2004;30:2230-6.
- [50] Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. *Int J Cardiol* 2008;129:5-14.
- [51] Rana R, Vlahakis NE, Daniels CE, et al. B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2006;34:1941-6.
- [52] Li G, Daniels CE, Kojjic M, et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion* 2009;49:13-20.