

# Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)

Réseau Hémovigilance Aquitaine Limousin

Jeudi 23 Novembre 2006

M. Puntous

*Sécurité Transfusionnelle et Hémovigilance*

*CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Sud*



C·H·U

Hôpitaux de Bordeaux



# TRALI - Incidence

- Première description : 1951
- Identification : 1985 (Popovsky, Transfusion, 25:573-7)
- **Québec** : de 1/100 000 à 1/ 10 000 transfusions  
(Robillard, 2004, Transfusion, 44(9S):23A)
- **USA** : 1/ 5000 à 1/1 323
- **Serious Hazards Of Transfusion (SHOT)**  
1,3 / 100 000 transfusions
- **AFSSAPS Rapport hémovigilance 2003**  
Risque évalué : 1 / 152 000 PSL

# Mortalité

- **SHOT** : en 5 ans, sur 50 TRALI confirmés, 18 DC et 49 cas graves
- **CBER (Center for Biologics Evaluation and Research)**  
Sur 4 dernières années TRALI= 13% des DC par complications post-transfusionnelles
- **AFSSAPS 2001-03** : 5 DC/26 (3 DC/17 en 2003)

# Description clinique

## Signes cliniques

- Dyspnée, polypnée, cyanose, tachycardie, hypotension et fièvre
- Au cours ou dans les 2 premières heures, maximum : 6 heures après la TS

## Signes gazométriques

- Désaturation :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  entre 200 et 300 : ALI
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  : SDRA

## Signes hémodynamiques :

Absence de surcharge vasculaire :  $\text{PAPO} < 18$  mm Hg, POG normale, pas d'IVG

Signes radiographiques : opacités diffuses bilatérales, poumon blanc, silhouette cardiaque normale

# Diagnostic différentiel

- **Surcharge volémique**
  - absence de signe d'insuffisance cardiaque,
  - pressions de remplissage normales (PVC < 15 mmHg)
  - dosage du BNP ou NT Pro-BNP plasmatique normal
- **Réactions anaphylactiques absentes**
  - bronchospasme, œdème laryngé,
  - manifestations cutanées
- **ALI / SDRA d'autres causes**

Conférence de Consensus, 1<sup>er</sup> et 2 avril 2004, Toronto

Proceedings of a consensus conference : towards an understanding of TRALI.

Goldman M. et al. Transfusion Medicine Reviews 19 n°1, 2005

---

TRALI certain :

- Acute Lung Injury (ALI)
- absence d'ALI avant la transfusion
- survenue dans les 6h
- pas d'autre facteur de risque d'ALI

Critères d'ALI :

- survenue aiguë
- hypoxie
- infiltrats bilatéraux
- pas de surcharge circulatoire

Conférence de Consensus, 1<sup>er</sup> et 2 avril 2004, Toronto  
Proceedings of a consensus conference : towards an understanding of  
TRALI.

Goldman M. et al. Transfusion Medicine Reviews 19 n°1, 2005

---

- TRALI possible :
- ALI
  - absence d'ALI avant la transfusion
  - survenue dans les 6h
  - autre facteur de risque d'ALI

---

Atteintes pulmonaires directes

Inhalation liquide gastrique  
Pneumopathies  
Inhalation pds toxiques  
Contusions pulmonaires  
Noyades

---

Atteintes pulmonaires indirectes

Syndromes infectieux sévères  
Brûlures étendues récentes  
Polytraumatismes  
États de choc  
Pancréatites aiguës  
CEC

---

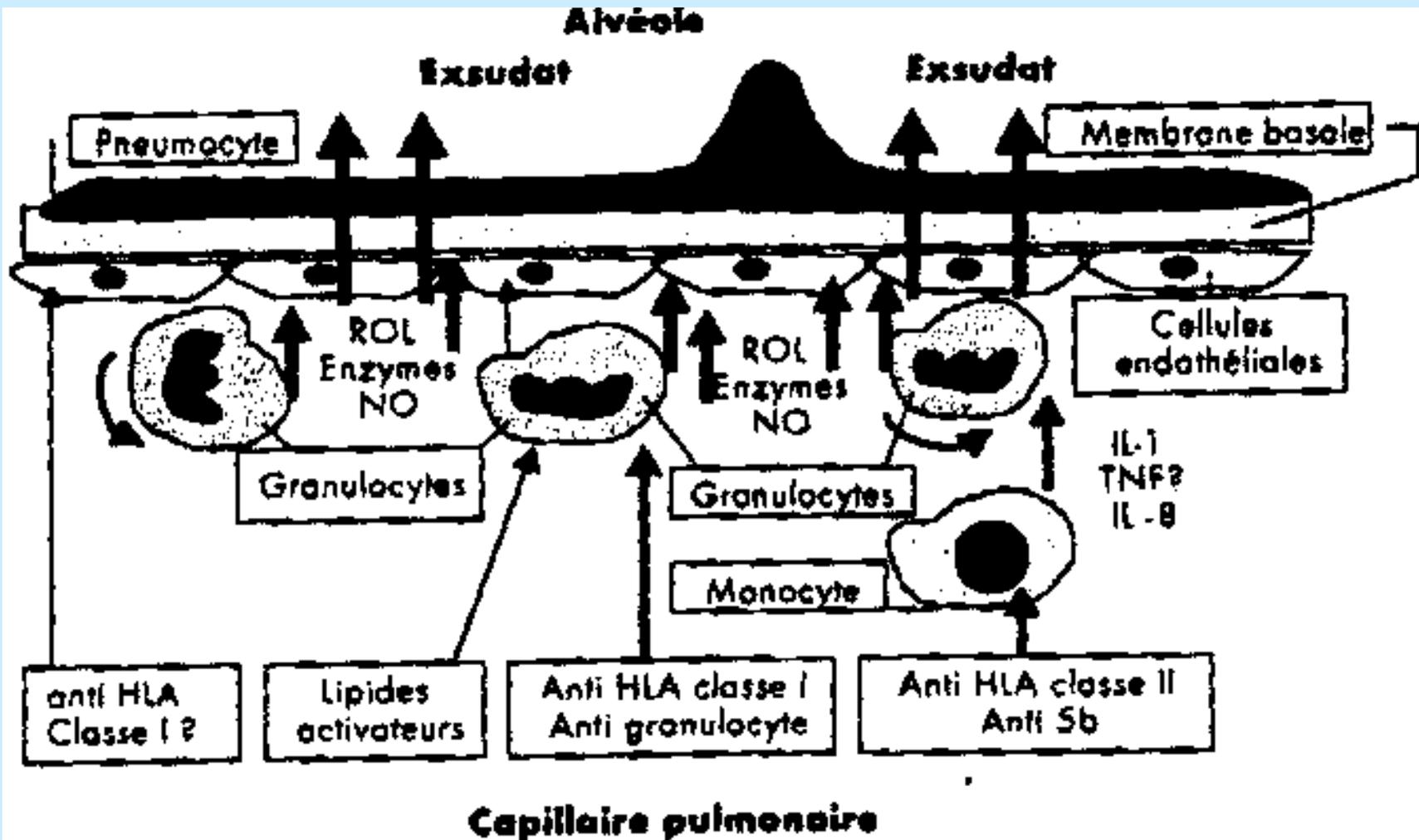
# Physiopathologie du TRALI

---

- Réaction inflammatoire majeure
  - Lésion des capillaires pulmonaires
  - ↗ de la perméabilité

Autopsies :

- accumulation de PNN
- cellules endothéliales lésées
- attraction et activation des PNN, monocytes, macrophages et plaquettes



1. Les anticorps antigranulocytes activent les polynucléaires neutrophiles accumulés dans les capillaires pulmonaires et provoquent la libération d'enzymes, de radicaux oxygénés, de NO lésant l'endothélium et la membrane basale alvéolaire.
2. Les anticorps anti-HLA de classe I agressent directement les polynucléaires neutrophiles ainsi que les endothéliums, les monocytes-macrophages et éventuellement les pneumocytes.
3. Les lipides sont susceptibles d'activer les polynucléaires neutrophiles.
4. Les anticorps anti-HLA classe II réagissent 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.

Le roulement des granulocytes sur la membrane basale a été préalablement ralenti par une surexpression des sélectines et des adhésines.

# Physiopathologie du TRALI

---

## Deux facteurs

1- ↗ adhérence des PNN (stimulation)

2- Activation des PNN : adhérence irréversible, libération des granules

**PATIENTS PREDISPOSES +++**

# Principales situations favorisant la survenue d'un TRALI

## Conditions chirurgicales

Anesthésie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Transfusion massive

## Conditions médicales

Hémopathies malignes  
Injections de cytokines  
Syndromes infectieux sévères

## Situations transfusionnelles particulières

Transfusion massive

# Physiopathologie

## Responsabilité des anticorps anti-granulocytes

---

- **AC anti-HLA (Popovsky, Transfusion, 1985)**
  - 36 TRALI
  - 26 (72%) ont reçu PSL avec **AC anti-HLA classe I** correspondant avec au moins un antigène du receveur
- **Poumon de lapin ex-vivo perfusé (Seeger, Blood, 1990)**
  - AC anti-5b
  - PNN portant l'Ag 5b
  - Complément



œdème lésionnel en 2 à 6 heures

# Physiopathologie du TRALI

---

## Immunologique :

- 90% des cas : AC donneur → AG receveur
  - .. Anti HLA-I (PNN, cell. endothéliales, pneumocytes)
  - .. Anti HLA-II
  - .. Anti neutrophiles (anti-5b++)
- 10% : AC receveur → AG donneur

# Physiopathologie

## Autres mécanismes invoqués

---

- **Agression directe par les AC anti-HLA**

Dykes, 2000, Br. J. Haematol. :

TRALI unilatéral sur poumon greffé après transfusion d'un anticorps anti-HLA B44.

Seul le poumon greffé était porteur de l'AG HLA B44

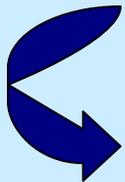
**Agression directe des cellules endothéliales et des pneumocytes par l'AC**

# Physiopathologie

## Autres mécanismes invoqués

---

- **Lipides activateurs (lysophosphatidylcholines)**
  - accumulation pendant la conservation des composés cellulaires et activation des PNN (Silliman, Transfusion, 1997)
  - PSL conservés vs PSL frais : ↗ leucotriène et œdème pulmonaire
    - avec PSL 5 jours et pré-injection de LPS (endotoxine)
    - pas avec PSL frais (malgré l'injection de LPS) (modèle animal, Silliman, Transfusion, 2003)



**Nécessité de 2 co-facteurs :**

**LPS (état clinique du patient)**

**Facteur déclenchant (lipides activés ou anticorps)**

# Physiopathologie

## Autres mécanismes invoqués

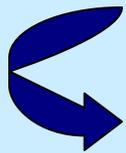
---

- **AC anti-HLA Classe II**

Kopko, 1999 : TRALI sévère avec un PFC (pas de lipides activateurs)

AC anti-HLA classe I : pas d'AG correspondant

AC anti-HLA classe II avec AG correspondant



Kopko, 2001, Transfusion

- 11 donneurs testés : - 7 (64%) AC anti-HLA classe II  
dont 5 avec AC anti-HLA classe I
- 2 AC anti-HLA classe I uniquement
  - 1 AC anti-granuleux
  - 1 sans AC

# Physiopathologie-Prédisposition du patient

---

La mise en évidence d'AC anti-leucocytes ne provoque pas obligatoirement un TRALI

- Facteur spécifique au patient ? (Siliman Transf Med Rev 1999)
- Catalyseur (substances membranaires lipidiques ou leucocytes eux-mêmes) ou situation catalytique (état inflammatoire, CEC, sepsis, ...)

# Physiopathologie-Prédisposition du patient

---

- Étude rétrospective 10 patients (Silliman, 97)

Groupe TRALI :10/10 pts « first event » antécédent

- chirurgie majeure (< 72h)
- infection évolutive
- transfusion massive
- facteurs de croissance

Groupe contrôle (fièvre, urticaire) : 2/10 ( $p < 0,05$ )

# Physiopathologie-Prédisposition du patient

---

- **Kopko et al (2002)**

36 receveurs de PSL porteurs d'un anti-5b (HNA-3a)

13/36 : réactions transfusionnelles (8 sévères)

97% possédaient l'antigène

- **Étude cas-contrôle (Silliman, Blood, 2003)**

46 TRALI / 225 contrôle (aucune réaction)

2 groupes à risque : - Chimiothérapie d'induction ( $p < 0,0004$ )  
- Chirurgie cardio-vasculaire ( $p < 0,0006$ )

# TRALI - Traitement

---

- Oxygénothérapie avec ventilation invasive pour 70% des cas
- Diurétiques (mais résistance)
- Remplissage vasculaire (pressions de remplissage cardiaques normales)
- Vasopresseurs
- Corticoïdes ?
- Suppléance d'organes ? (Hémofiltration)



# TRALI - Évolution

---

- DC : 5-25%
- Amélioration majorité des cas en 48-96 heures
- 20% : infiltrats pulmonaires avec difficultés de sevrage ventilatoire jusqu'à 7 jours
- La plupart du temps aucune séquelle

# Produits sanguins responsables

---

- **TOUS** (60 ml de plasma, moins ?)
- Plaquettes, plasma
- Effet de la déleucocytation non prouvé
- Ig IV : 1 cas
- Cellules souches hématopoiétiques : 1 cas
- Parité des donneuses
- Durée de conservation
- Produits cellulaires : ↗ risque x 17 (Silliman Blood 2003)

# Comment faire le diagnostic ?

---

- Éléments cliniques
- Identifier les composants transfusés et le délai depuis la transfusion (jusqu'à la 24<sup>ème</sup> heure)
- Echantillons sanguins : sur receveur et donneurs
  - Recherche d'AC Anti-HLA classe I et II,
  - et Anti-granulocytes

Chez le receveur : 20 ml sur tube citraté, 10 ml sur EDTA  
et 10 ml sur tubes secs

# Diagnostic biologique

---

- Recherche AC anti-granulocytes et HLA
  - Test anti-HLA classe I et II
  - AC anti-granulocytes : doit rechercher AC anti-HNA-1a, b, c, HNA-2a et 3a
- Identification des anticorps
- Cross-match ou identifier l'AG correspondant chez le receveur (sur sang frais ou à partir de lymphocytes congelés)

# Crossmatch

---

- Si allo-spécificité AC donneur et AG receveur identique : crossmatch possible mais non indispensable
- AC de spécificité non déterminée (à faire impérativement)
  - Crossmatch sérum donneur et GB receveur
  - Prélèvement frais <24h
  - Une transfusion < 10j n'ayant pas été à l'origine du TRALI contre indique le crossmatch (activation leucocytaire) → faux positifs
- **Crossmatch OUI** mais limites méthodologiques

# Prévention

## Pour le receveur :

- contre-indication des produits issus des donneurs impliqués
- les PSL d'autres donneurs peuvent être transfusés sans précaution particulière
- déplasmatisation ?

## Pour le donneur : ajournement des donneuses et exclusion définitive si AC identifié

- Exclure les femmes multipares ?
- Rechercher les AC après chaque grossesse ?
- Utiliser des produits « frais » ?



# Conclusion

---

- TRALI = SDRA: sous-estimation
- Présentation clinique de sévérité variables
- Mortalité non négligeable mais évolution de plus courte durée que le SDRA, pronostic meilleur
- Identification de l'allo-AC indispensable mais étiologie non immunologique possible
- Détermination de la spécificité de l'AC

# Conclusion

---

- **Identification du donneur**
  - Facteurs de risque: antécédent de transfusion et multiparité
  - Crossmatch
- **Eviction du don ?**
  - Déficit de don du sang
  - Problème de santé publique (rapport coût bénéfice)
- **Registre national ?**

# CAS CLINIQUES

# Cas clinique 1

---

Femme 23 ans, leucémie aiguë myéloblastique

A reçu 4 CGR et 1 CPA entre le 25 et 27 février 2006

27 février : fébrile à 13 h Perfalgan

Départ au bloc (pose VVC) avec un CPA T-Sol  
à transfuser

Pendant la transfusion, frissons fièvre, hypoTA

Retour du bloc à 16h :

- Frissons-fièvre 40°C
- Dyspnée, toux
- Hypotension artérielle à 8
- Désaturation 72%

# Cas clinique 1

---

Anti-histaminiques, corticoïdes, O<sub>2</sub> à 9 l/mn

Amélioration clinique

22h30 :  
- frissons fièvre 39°C  
- désaturation à 80% sous 6 l O<sub>2</sub>  
- RP : syndrome alvéolo-interstitiel des bases

Transfert en réanimation :  
- 40°C  
- SaO<sub>2</sub> : 93% sous 8l O<sub>2</sub>  
- VG normal, pas d'HTAP  
- VNI  
- Sevrage le 06 mars

# Cas clinique 1

---

- AC négatifs chez la receveuse
- AC anti-HLA positif chez la donneuse : anti B8
- AG correspondant présent chez la receveuse (HLA B8 B14)
- Parité de la donneuse : ?
- Choc septique secondaire (ou concomitant ?)
- Hémodcultures et bactériologie CPA négatives

# Cas clinique 2

---

- Homme 70 ans, chirurgie cardiaque (valve et aorte),  
Transfusion de 4 PFC-Sec

2h30 après :

- détresse respiratoire aiguë
- Sao2 : 40%, PaO2 : 30 mm Hg
- sécrétions pulmonaires+++
- TA : 60/30
- Fonction cardiaque normale
- Troponine : 0,99 ng/ml
- RP : opacités alvéolo-interstitielles  
bilatérales diffuses

BNP (le lendemain) : 76 pg/ml

# Cas clinique 2

---

- Évolution favorable en 12h après oxygénothérapie
- Absence d'immunisation du patient
- 3 PFC-Sec négatifs
- 1 PFC : AC anti-HLA et anti-granuleux  
Identification en cours