



**Inserm**

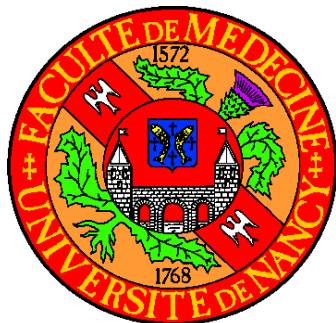
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

# Complications Respiratoires de la Transfusion (TRALI et TACO)

**PM Mertes**

Service d'Anesthésie Réanimation  
Chirurgicale- Hôpital Central, CHU de Nancy;  
U Inserm 684

*[pm.mertes@chu-nancy.fr](mailto:pm.mertes@chu-nancy.fr)*



# Historique

# Historique

- 1950 : œdème pulmonaire post-transfusionnel non cardiogénique.
- 1985 : Trali, « Transfusion-Related Acute Lung Injury » (Popovsky et Moore)
  - progrès dans la compréhension des mécanismes
  - Identification de facteurs étiologiques et des circonstances favorisantes
  - rôle central de la séquestration des PNN dans le lit capillaire pulmonaire et leur activation par la transfusion
  - plus dévolu exclusivement à un conflit antigène anticorps



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Transfusion and Apheresis Science 34 (2006) 243–244

---

---

TRANSFUSION  
AND APHERESIS  
SCIENCE

---

---

[intl.elsevierhealth.com/journals/tras](http://intl.elsevierhealth.com/journals/tras)

# Pulmonary consequences of transfusion: TRALI and TACO

Mark A. Popovsky \*

*Haemonetics Corporation Address, 400 Wood Road, Braintree, MA 02184, United States*

Received 6 January 2006; accepted 9 January 2006



# TRALI

- Transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload are important, life-threatening complications of transfusion.
- TRALI : indistinguishable from the adult respiratory distress syndrome, more favorable prognosis, mild form exists
- US FDA: TRALI second or third most frequent cause of death from transfusion
- Death rate of TRALI : 10%
- definitive pathogenesis for TRALI not established,
- The at-risk patient for TRALI has not been identified.

# TACO

TACO may be the most underrecognized and serious transfusion complication.

TACO occurs in 1–8% of patients undergoing hip or knee arthroplasty.

Patient at risk for TACO : <3 years or younger, or older than >60.

Respiratory distress and/or cyanosis associated with pulmonary edema within 2 h of transfusion.

Elevated blood pressure, tachycardia, and increased pulmonary wedge pressure

TACO can be precipitated by a single unit of RBC or other blood product.

TACO precipitated by positive fluid balance and high transfusion flow rates.

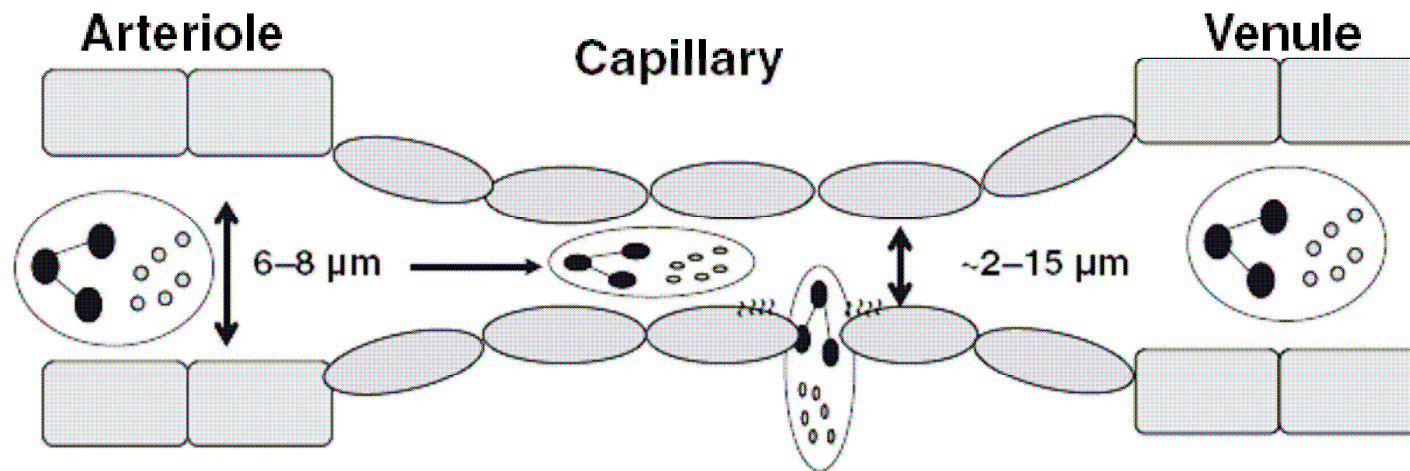
M.A. Popovsky / Transfusion and Apheresis Science 34 (2006) 243–244

# **Trali - Mécanismes Physiopathologiques**

# Trali - Mécanismes Physiopathologiques

- oedème pulmonaire inflammatoire aigu avec atteinte de la membrane basale alvéolaire (semblable oedèmes pulmonaires lésionnels d'autres causes):
  - accumulation de PNN dans les capillaires pulmonaires.
  - augmentation de la perméabilité capillaire,
  - Exsudation alvéolaire: liquide séreux riche en protéines (prot exsudées/prot plasm > 0,6)
  - formation de membranes hyalines et destruction du parenchyme pulmonaire normal

# Neutrophil transit



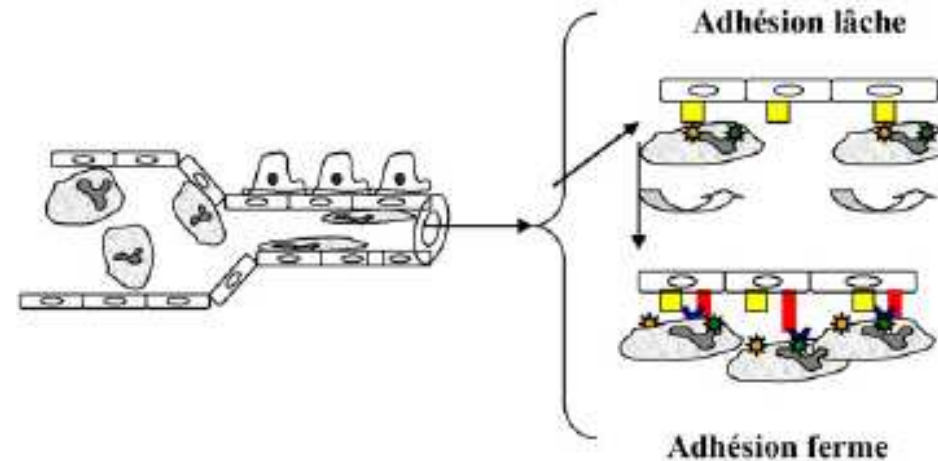
**Fig 1.** Neutrophil passage through pulmonary microvasculature. During passage of the pulmonary microvasculature, neutrophils have to pass more than 50 segments of the alveolar capillary bed. As the diameter of spherical neutrophil is larger than about 50% of the capillary segments, neutrophils, on their path from arteriole to venule, encounter many segments that require them to change shape in order to squeeze through. In contrast to the vasculature of many other organs, the principal site of neutrophil emigration in response to inflammation is the alveolar capillary bed.

# Mécanismes physiopathologiques

- coïncidence temporelle de leucostase pulmonaire et activation in situ des PNN séquestrés
- un même conflit immunologique ne déclenche pas systématiquement ce syndrome → situations favorisantes liées à la séquestration préalable des leucocytes.
- leucostase intrapulmonaire par adhérence des PNN à l'endothélium capillaire ou par rigidification.
- cellules endothéliales stimulées par une inflammation locale, exposeraient les molécules CD62P puis CD62E interagissant avec leurs ligands leucocytaires PSGL-1(CD162) ou sialyl-lewisX.
- cellules endothéliales sécrèteraient des chimiokines dont l'IL-8 →, activation des intégrines  $\beta$ 2 granulocytaires LFA-1 (CD11a/CD18) et Mac-1(CD11b/CD18) et expression des ligands ICAM-1 de ces intégrines → arrêt des granulocytes

## Ia. Situations favorisantes préalables

### 1) Leucostase par adhérence des PNN



## Leucostase capillaires pulmonaires: adhérence des PNN à l'endothélium

- stimuli inflammatoires → expression endothéliale des molécules d'adhérence CD62P puis CD62E → ralentissement du transit des PNN par interactions lâches avec leurs ligands leucocytaires PSGL-1 et Sialyl-lewis x.
- un degré de plus : PNN expression et activation des  $\beta$ 2-intégrines → liaisons stables avec ICAM-1 endothéliales → arrêt et leucostase durable.

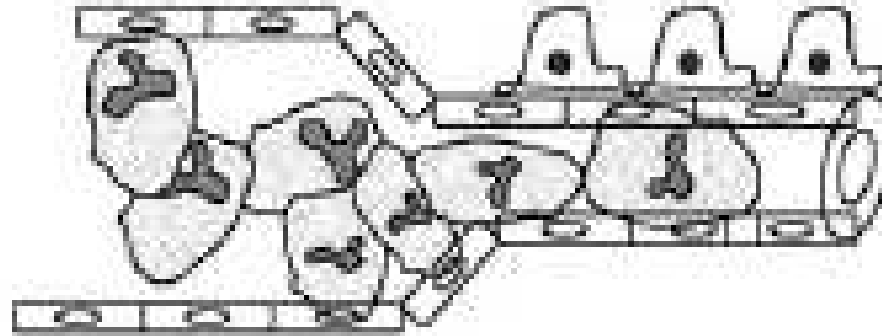
A. Cottureau et al. / La Revue de médecine interne 28 (2007) 463–470

# Mécanismes physiopathologiques

- stimulation des PNN par le C5a ou le PAF (platelet activating factor), → rigidification
- adhérence et rigidification insuffisant pour déclencher l'accident



## 2) Leucostase par rigidification des PNN



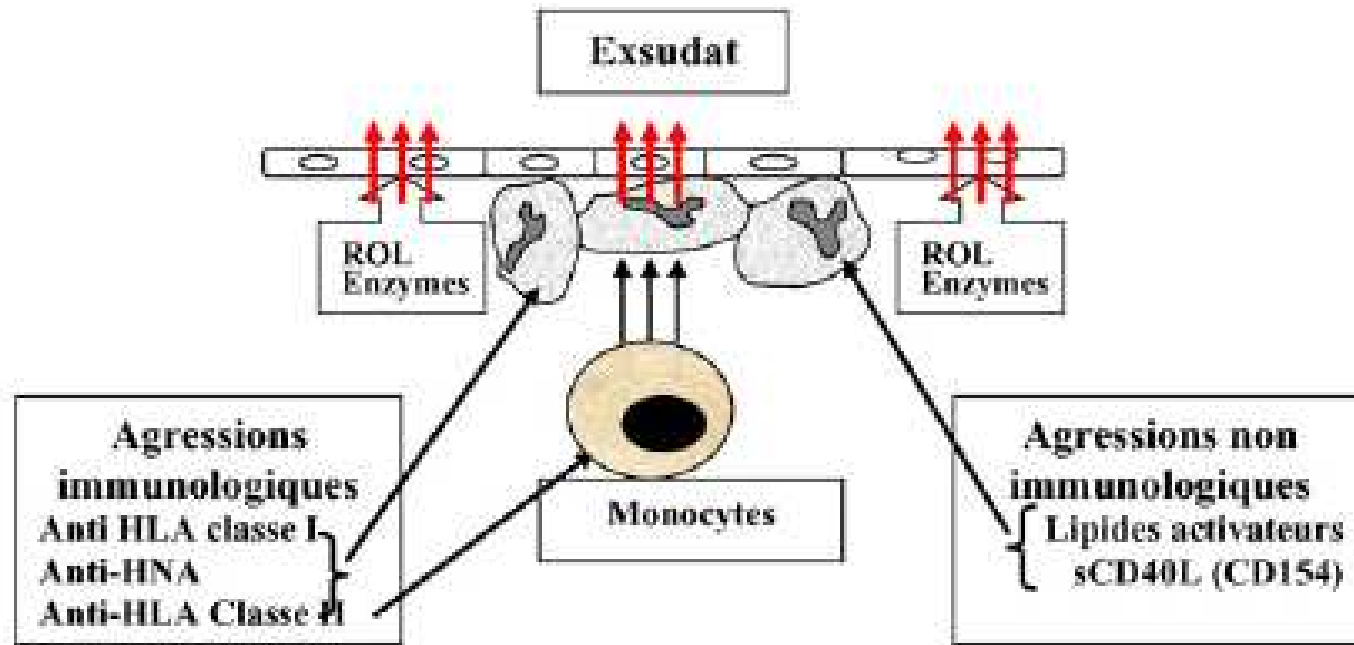
Leucostase capillaires pulmonaires par rigidification des PNN.

- leucostase par rigidification des PNN par différents médiateurs (C5a, PAF) → pas de déformation pour franchir les capillaires pulmonaires. rigidification.

# Mécanismes physiopathologiques

- activation, sous l'effet de la transfusion, des PNN séquestrés et libération de leur contenu granulaire au contact de la membrane alvéolocapillaire
- importance du trouble de la ventilation et de la diffusion dû à l'amputation de la capacité résiduelle fonctionnelle conditionne la gravité
- Deux grandes catégories de facteurs activateurs
  - activation des PNN par une réaction antigène–anticorps spécifique
  - transfusion d'activateurs des PNN sans spécificité immunologique

## Ib. Déclenchement par activation des PNN Au contact de l'endothélium



Activation des PNN séquestrés sous l'effet d'une transfusion déclenchante → libération des granules des PNN au contact des endothéliums → exsudation riche en protéines vers les alvéoles pulmonaires.

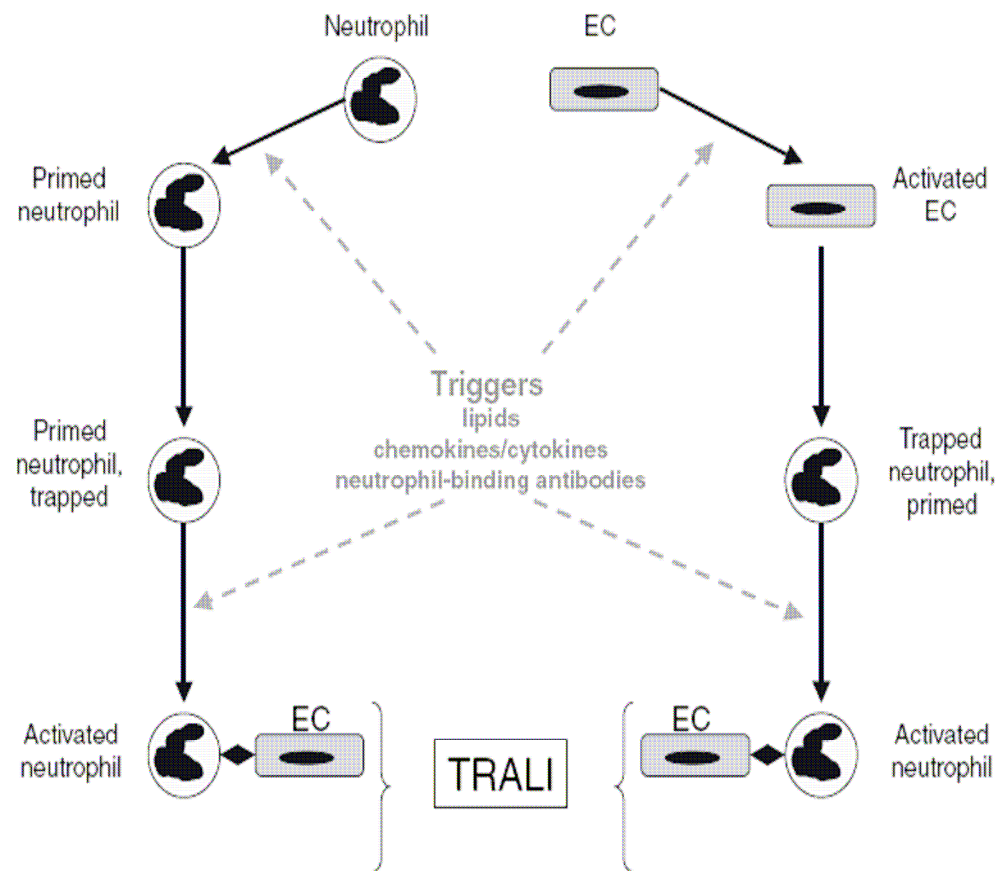


Fig 2. Possible pathomechanism of transfusion-related acute lung injury (TRALI). Neutrophils and pulmonary cells are key players in TRALI. Activation of each cell type may lead to TRALI. On the one hand, neutrophils may become primed, most probably as a result of endogenous triggers, such as those present during infections. Primed cells are trapped in the lungs' microvasculature, where they experience activation via substances present in the blood component, e.g. antibodies or bioactive lipids. On the other hand, an activated endothelial cell can induce neutrophil trapping within the lungs, where they are primed and finally activated because of triggers present in the blood component. In either case, neutrophil/endothelial cell interaction is necessary to finally induce TRALI.

# Mécanismes physiopathologiques

- **anticorps anti-HLA classe I :**
  - cible présente sur les PNN
  - série de 26/36 patients ayant reçu un produit sanguin labile contenant des anticorps anti-HLA classe I spécifique d'au moins un de leurs antigènes
  - rôle activateur de la fixation des anticorps sur les PNN documentée expérimentalement

# Mécanismes physiopathologiques

- **anticorps anti-HLA classe I :**
  - hypothèse d'une agression de l'endothélium pulmonaire et des pneumocytes par des anticorps anti-HLA classe I également suggérée
    - molécules de classe I présentes sur ces deux structures
    - un cas de Trali unilatéral survenu sur un poumon greffé, à la suite de l'injection de sang contenant un anticorps anti-HLA-B44, antigène qui n'était porté que par le poumon greffé
    - différents médiateurs, C5a, TNF $\alpha$ , IL-1 et IL-8 pourraient intervenir en créant une situation locale favorable à la survenue d'un Trali et offrir une explication aux rares cas de Trali observés chez des patients neutropéniques

# Mécanismes physiopathologiques

- **anticorps antineutrophiles**
  - plusieurs observations
  - démontré expérimentalement sur poumon de lapin ex vivo : lésion dans un délai de 2 à 6 h par injection simultanée d'anticorps humain anti-5b (HNA-3a), de polynucléaires cibles et de plasma de lapin apportant du complément
  - ces anticorps antigranulocytes, plus rares, sembleraient plus agressifs

# Mécanismes physiopathologiques

- **anticorps anti-HLA classe II :**
  - Rôle plus inattendu du fait de l'absence de la cible à la surface des neutrophiles.
  - mis en évidence dans plusieurs cas



# Mécanismes physiopathologiques

- **anticorps anti-HLA classe II :**
  - rôle physiopathologique des monocytes qui portent à leur surface les molécules HLA de classe II.
    - Étude : 1416 cas de Trali rapportés, des anticorps activateurs des monocytes ont été trouvés chez au moins un des donneurs ;
    - Étude : incubation in vitro de monocytes avec des anti-HLA classe II spécifiques conduit à une augmentation de la synthèse de médiateurs de l'inflammation, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  et de facteur tissulaire (TF)
    - libération de cytokines inflammatoires par activation des monocytes → attraction et activation des neutrophiles et expression de molécules de classe II sur les cellules endothéliales récemment montrée
    - un contexte inflammatoire pourrait occasionnellement conduire à une expression transitoire des molécules de classe II sur les PNN?

# Mécanismes physiopathologiques

- mécanismes déclenchants non immunologiques :
  - médiateurs activateurs des PNN apparaissent et s'accumulent lors de la conservation des produits sanguins cellulaires.
  - relation entre présence de ces lipides liée à la durée de conservation du produit et pathogénicité établie dans un modèle de perfusion de poumon isolé de rat
  - modèle expérimental la cytotoxicité de PNN stimulés in vitro par des Lyso-Pc sur des cellules endothéliales HMVEC (human pulmonary microvascular endothelial cell) en culture
    - cytotoxicité conditionnée par la stimulation préalable de l'adhérence des PNN à ces cellules par un activateur non spécifique
    - Illustration de nécessité des 2 événements : **adhérence** et **activation** dans le déclenchement de l'agression de l'endothélium

# Mécanismes physiopathologiques

- rôle du CD154 soluble ligand de CD40 soulevé récemment.
  - 12 patients ayant développé un Trali avaient une élévation post-transfusionnelle de leur taux de CD154.
  - concentration de CD154 plus élevée dans les concentrés plaquettaires impliqués que dans les concentrés témoins
  - ce médiateur libéré au cours du temps lors de la conservation des plaquettes est susceptible d'activer les PNN sur lesquels une expression constitutive de CD40 a été établie

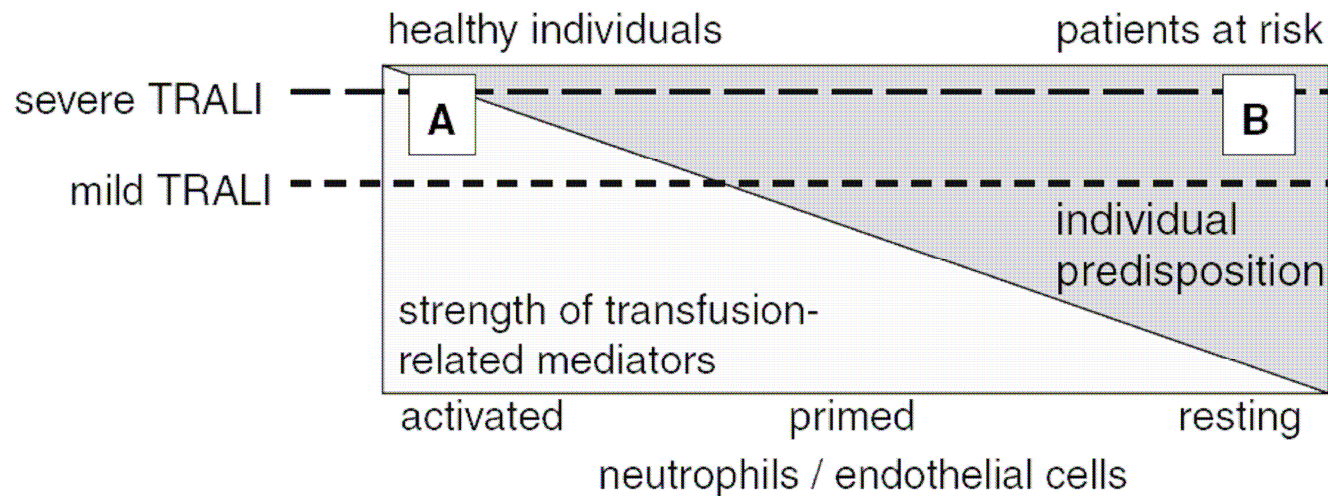
# Other factors

- CD40-ligand (CD40L) :
  - platelet-derived proinflammatory mediator found in cell-associated and soluble (sCD40L) forms.
  - CD40L binds to CD40 on the surface of monocytes, macrophages and neutrophils
  - CD40L primes neutrophils through CD40,
  - CD40L a possible co-factor in TRALI
  - because its concentration in transfused
  - In vitro, human microvascular endothelial cells (HMVECs) preincubated with LPS experienced severe damage when sCD40L-primed neutrophils are added
- Activation of neutrophils by immune complexes (ICs) activate neutrophils (speculation : antibodies may present in form ICs with their corresponding soluble HNA or HLA antigens in the recipient's circulation?)

## ‘Inverse TRALI’: transfusion of neutrophils

- TRALI has also been described in alloimmunised patients receiving blood components which contain neutrophils.
- HLA antibodies should interact directly with the transfused cells, and not with autologous endothelial cells to commence the pathological cascade
- Popovsky and Moore (1985) reported that 6% of all TRALI cases were a result of antibodies present in the recipient.
- leucocyte depletion may prevent these TRALI

# a threshold model of TRALI



A certain threshold must be overcome to induce a TRALI reaction. The threshold of mild TRALI, is lower than that of severe TRALI requiring mechanical ventilation

The strength of transfused mediators depends on their neutrophil/endothelial priming or activating capacity (light box) . The individual predisposition covers both constitutive (genetic) and co-morbidity-related factors (grey box).

A transfused strong neutrophil antibody can induce a TRALI reaction even if the individual predisposition is low (A).

In an individual 'at risk' (patient with a comorbidity-related activation of the pulmonary endothelium) transfusion of mediators with a relatively low neutrophil-priming activity will be sufficient to overcome the threshold (B).

# **Epidémiologie**

# TRALI

- incidence of TRALI unknown.
- 1 in 5000 plasma-containing transfusions to other investigators have 1:100 ?
- lack of a standard definition and differences in methods of surveillance?



# Épidémiologie

- Incidence réelle difficile à estimer
  - confusion fréquente avec TACO
  - évaluée en 1983 à un cas pour 5000 produits sanguins transfusés, soit 0,02 % par unité transfusée ou 0,16 % par patient transfusé
  - études plus récentes : 1/5000 à 1/500000 produits transfusés
  - étude prospective menée dans une institution, 46 réactions respiratoires sévères ont été observées en 2 ans pour 14 602 concentrés de plaquettes non compatibles transfusés (0,32 %)

# **Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study**

*Rimki Rana, Evans R. Fernández-Pérez, S. Anjum Khan, Sameer Rana, Jeffrey L. Winters, Timothy G. Lesnick, S. Breannan Moore, and Ognjen Gajic*

**TRANSFUSION** 2006;46:1478-1483.

# Classification

- 1. Suspected TRALI:
  - a. ALI acute : hypoxemia with a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg or  $\text{SpO}_2 < 90\%$  ( $\text{FiO}_2$  21%), bilateral infiltrates without evidence of left atrial hypertension.
  - b. No existing pulmonary edema before transfusion.
  - c. During or within 6 hours of transfusion.
- 2. Possible TRALI: similar with another underlying risk factor for acute lung injury.
- 3. TACO:
  - a. hypoxemia with a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg or  $\text{SpO}_2 < 90\%$  ( $\text{FiO}_2$  21%), bilateral infiltrates with left atrial hypertension.
  - b. No existing pulmonary edema before transfusion.
  - c. During or within 6 hours of transfusion.

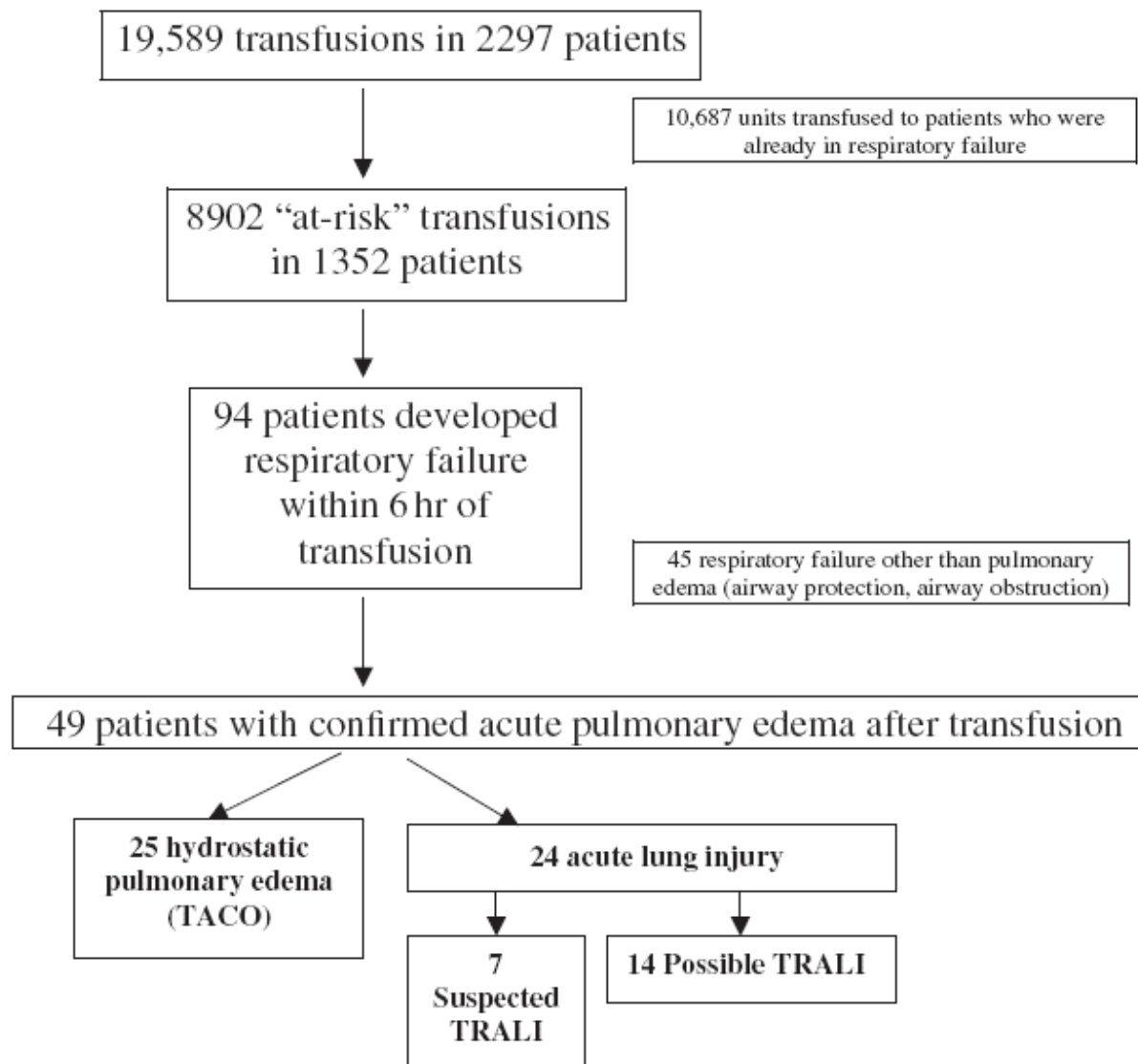


Fig. 1. Outline of the study.

TABLE 1. Characteristics of patients who developed pulmonary edema after transfusion (acute lung injury and TACO) and matched controls

Variable	Acute lung injury (suspected or possible TRALI), n = 24	Hydrostatic edema (TACO), n = 25	Matched controls, n = 125
Age (years)	69 (59-80)	66 (49-79)	69 (54-79)
Female sex	15 (63%)	15 (60%)	63 (50%)
Sepsis	11 (46%)*	5 (20%)	10 (8%)
Aspiration	1 (4%)	1 (4%)	4 (3%)
Trauma	1 (4%)	1 (4%)	6 (5%)
Postoperative	5 (22%)	8 (33%)	49 (38%)
Disseminated intravascular coagulation	3 (13%)	0 (0%)	1 (1%)
Pneumonia	4 (17%)	5 (20%)	11 (9%)
Hematologic infusancy	6 (25%)*	0 (0%)	3 (2%)
24-hr fluid balance (L)	4.8 (1.6-7.7)*	5.9 (2.0-7.2)*	2.0 (0.9-4.5)
Any RBCs	19 (79%)	24 (96%)	112 (95%)
Any FFP	12 (50%)*	10 (40%)*	16 (14%)
Any PLTs	10 (42%)*	8 (32%)*	8 (7%)
Any cryoprecipitate	0 (0%)	4 (16%)	4 (3%)
Median number of units	6 (3-10)*	6 (4-10)*	2 (2-4)
RBCs	3 (1-6)	4 (2-7)*	2 (1-4)
FFP	1 (0-5)†	0 (0-4)†	0 (0)
PLTs	0 (0-2)†	0 (0-1)†	0 (0)
Cryoprecipitate	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RBC storage (days)			
Mean	18.6 (14-25)	22.7 (19-27)	19.5 (15-27)
Maximum	23.7 (14-31)	25.8 (20-36)†	21.9 (15-29)
PLT storage (days)			
Mean	4.0 (3.7-4.3)	4.9 (3.6-4.9)	4.9 (3.7-4.9)
Maximum	4.6 (3.8-4.9)	4.9 (4.8-5.0)	4.9 (4.1-4.9)
Female donors			
Proportion	0.6 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0-0.8)
Number	3 (2-4)†	3 (1-6)†	1 (0-2)
Median amount plasma (L)			
Female	0.53 (0.13-1.0)*	0.17 (0.1-0.9)*	0.04 (0-0.1)
Male	0.47 (0.10-0.8)*	0.33 (0.06-1.0)*	0.07 (0.07-0.2)
Hospital mortality	16 (67%)*	5 (20%)	14 (11%)
ICU length of stay (days)	4.7 (3-10)†	7.1 (5-11)†	1.6 (1-4)

\* p < 0.01 compared to matched controls.

† p < 0.05 compared to matched controls.

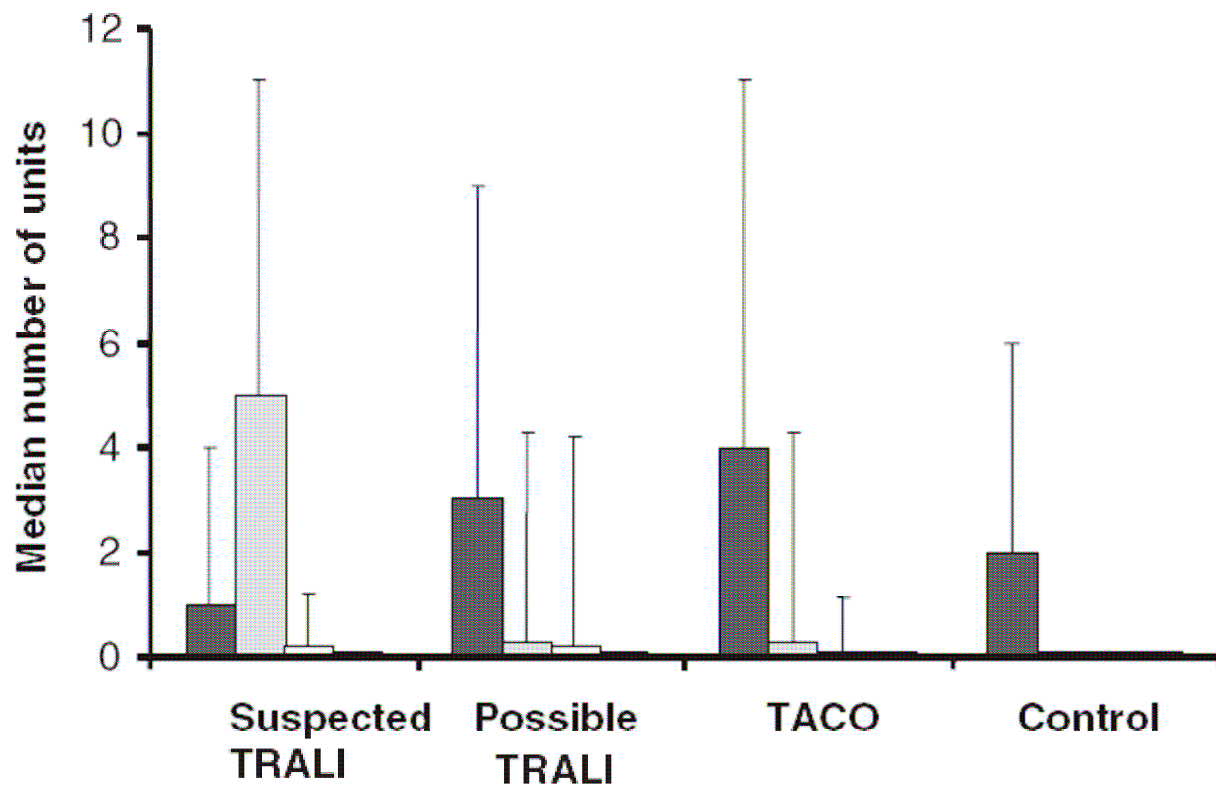


Fig. 2. Median number of specific product transfusions according to diagnostic group. (■) RBCs; (□) FFP; (□) PLTs; (■) cryoprecipitate.

**TABLE 2. Characteristics of patients who developed acute lung injury after transfusion: suspected or possible TRALI**

Variable	Suspected TRALI (n = 7)	Possible TRALI (n = 17)
Age (years)	70 (53-81)	68 (54-80)
Female sex	4 (57%)	5 (29%)
Sepsis	3 (43%)	8 (50%)
Aspiration	0 (0%)	1 (6%)
Trauma	0 (0%)	1 (6%)
Disseminated intravascular coagulation	1 (14%)	2 (12%)
Pneumonia	0 (0%)	4 (24%)
Hematologic malignancy	0 (0%)	6 (35%)
Median 24-hr fluid balance (L)	3.1 (0.8-7.3)	5.5 (1.9-8.0)
Any RBCs	5 (71%)	14 (82%)
Any FFP	5 (71%)	7 (41%)
Any PLTs	2 (29%)	8 (47%)
Any cryoprecipitate	0 (0%)	0 (0%)
Number of units	6 (3-7)	6 (3-10)
RBCs	1 (0-3)	3 (2-6)
FFP	5 (0-6)	0 (0-4)
PLTs	0 (0-1)	0 (0-4)
Cryoprecipitate	0 (0)	0 (0)
RBC storage (days)		
Mean	21.9 (9-25)	18.1 (10-28)
Maximum	26.7 (9-41)	21.2 (14-30)
PLT storage (days)		
Mean	4.0 (3.9-4.1)	3.9 (3.4-4.3)
Maximum	4.5 (4.1-4.9)	4.6 (3.4-4.9)
Female donors		
Proportion	0.62 (0.4-0.8)	0.53 (0.3-0.7)
Number	4 (2-4)	2 (1-5)
Median amount plasma (L)		
Female	0.82 (0.3-1.5)	0.50 (0.1-0.9)
Male	0.51 (0.36-1.4)	0.40 (0.09-0.86)
Hospital mortality	4 (57%)	12 (71%)
ICU length of stay (days)	4.4 (3-6)	4.9 (2-11)

**TABLE 3. Predictors of acute lung injury (suspected and possible TRALI combined) in a stepwise multivariate conditional logistic regression analysis when total plasma (A), female plasma (B), or male plasma (C) was entered in the model**

Component	Odds ratio (95% CI)	p Value
(C) Total plasma	3.4* (1.2-10.2)	0.026
24-hr fluid balance	1.3* (0.9-1.9)	0.093
Sepsis	24.1* (1.1-530)	0.043
(A) Female plasma	25.6* (1.3-499)	0.032
24-hr fluid balance	1.3* (0.8-2.1)	0.213
Sepsis	41.8 (0.9-1779)	0.051
(B) Male plasma	2.7* (0.7-10.1)	0.134
24-hr fluid balance	1.2* (0.9-1.6)	0.271
Sepsis	11.4* (1.1-114)	0.039

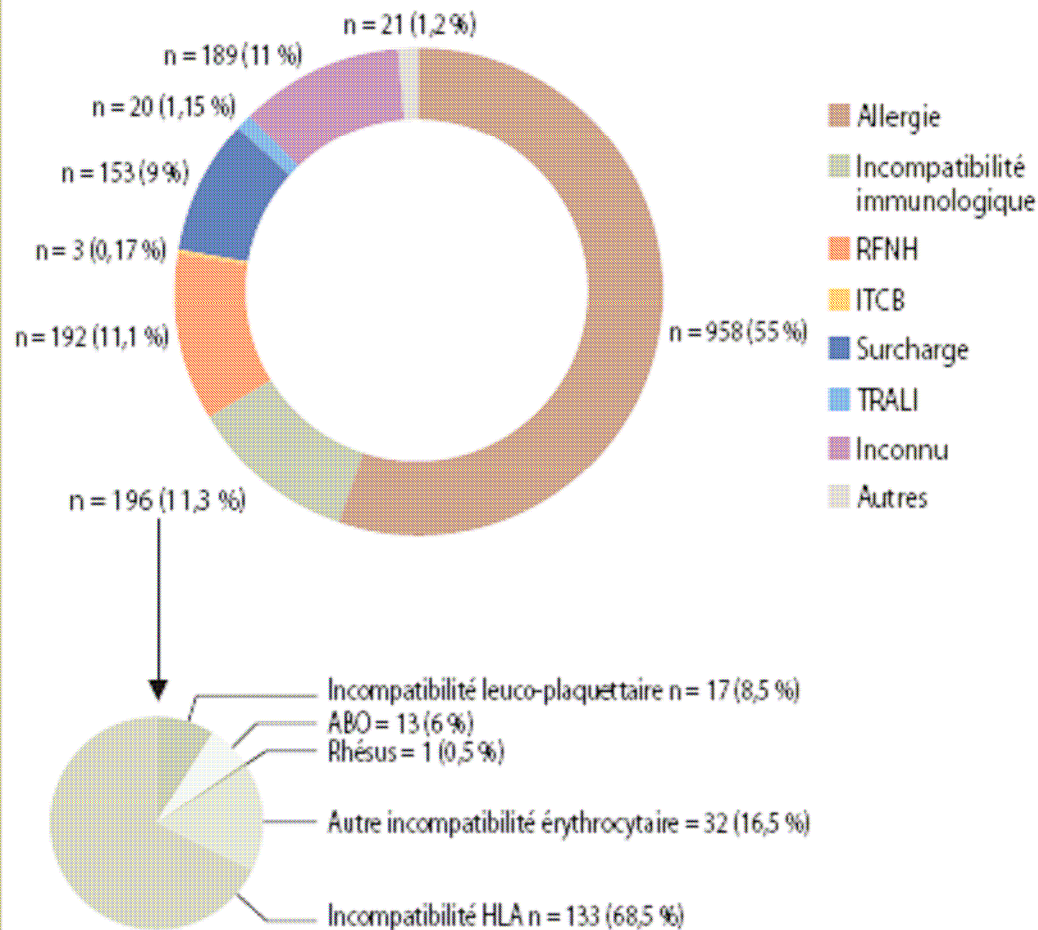
\* For each L of plasma or positive fluid balance.



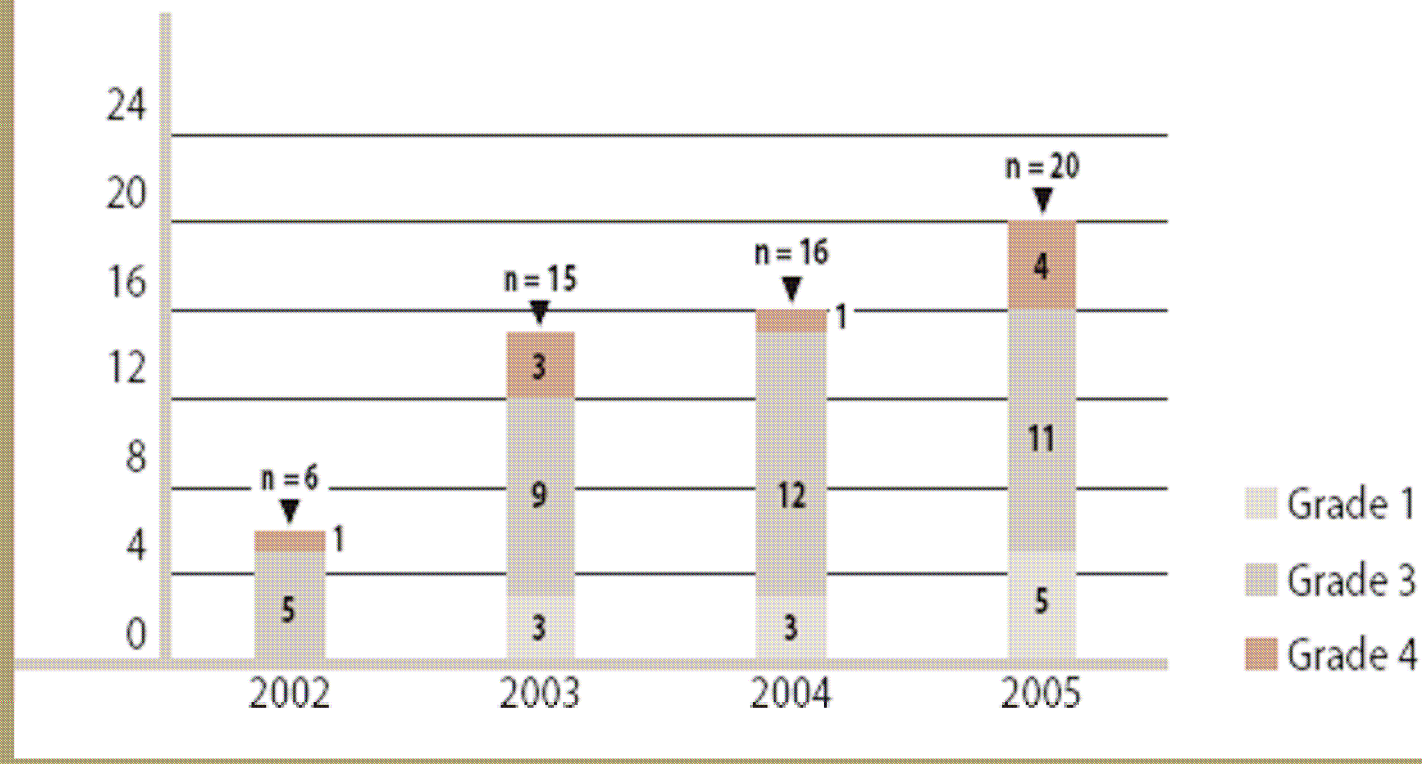
# Results

- incidence :
  - suspected TRALI : 1 in 1271 per unit transfused;
  - possible TRALI : 1 in 534 per unit transfused;
  - TACO : 1 in 356 per unit transfused.
- suspected or possible TRALI received larger amount of plasma (odds ratio 3.4, 95%, CI: 1.2-10.2, for each liter infused;  $p = 0.023$ ) (adjusted for sepsis and fluid balance )

### 1> Étiologie des incidents immédiats - n = 1 732 (année 2005)



## 9> Évolution des TRALI - période 2002-2005



## Évolution des TRALI

# Syndrome de détresse respiratoire aiguë transfusionnel (TRALI) - 2005

- 35 TRALI déclarés :
  - 1 cas imputabilité 0,
  - 14 imputabilité faible (imputabilité 1 ou 2) ,
  - 20 cas TRALI d'imputabilité forte (imputabilité 3 ou 4)

# Syndrome de détresse respiratoire aiguë transfusionnel (TRALI) - 2005

- bilan immunologique :
  - > 10 cas origine immunologique prouvée; présence d'anticorps chez le donneur ou le receveur (HLA I ou II ou granulocyte) et présence de l'antigène correspondant chez le donneur ou le receveur / ou cross match (CM) positif
  - > 5 cas origine immunologique suspecte : présence d'anticorps chez le donneur ou le receveur, mais absence de recherche de l'antigène correspondant ou CM non réalisé ;
  - > 2 cas avec origine immunologique inconnue : 1 ou plusieurs anticorps non testés ;
  - > 2 cas absence d'origine immunologique : recherche d'anticorps effectuée et toute négative (HLA I ou II ou granulocyte) ; recherche d'anticorps positive avec absence d'antigène correspondant ou CM négatif.

# Épidémiologie

- Pathologies favorisantes :
  - hémopathies malignes sous chimiothérapie d'induction
  - chirurgie cardiovasculaire et plus généralement les situations chirurgicales
  - syndromes infectieux aigus
  - transfusions massives
  - traitements cytokiniques( facteurs de croissance granulocytaires)
- taux de mortalité :
  - troisième rang des causes rapportées de décès post-transfusionnels en France
  - Première cause aux États- Unis depuis 2003
  - 5 % ( 25 % dans certaines séries).
  - nettement inférieur à celui observé dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'autres causes où la mortalité peut atteindre 30 à 50 %.
- age et le sexe du receveur ne semblent pas associés à un risque particulier
- des cas pédiatriques ainsi qu'un cas associé à une transfusion dirigée d'une mère à son enfant ont été rapportés

# produits sanguins en cause

- Les produits sanguins labiles (PSL) contenant du plasma ont tous été mis en cause :
  - concentrés de plaquettes, concentrés globulaires et plasma.
  - les cryoprécipités, les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes, les concentrés de granulocytes et l'injection de cellules–souches hématopoïétiques n'ont été qu'exceptionnellement suspectés
- Depuis l'éviction des sujets antérieurement transfusés, la grossesse reste le seul facteur d'allo-immunisation chez les donneurs.

# produits sanguins en cause

- La proportion de femmes immunisées contre ces antigènes augmente avec le nombre de grossesses
  - 15 % des donneuses par aphérèse ayant eu une ou deux grossesses avait une immunisation anti-HLA
  - 26 % à partir de trois grossesses
  - suivi systématique des gaz du sang chez 100 patients ayant reçu au moins deux unités de plasma provenant de donneuses multipares pour la moitié d'entre eux
    - 4/5 réactions cliniques identifiables concernaient les receveurs de plasma de femmes multipares
    - diminution statistique significative du rapport Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> dans ce groupe
- La déleucocytation systématique précoce des PSL, réalisée en France depuis 1998, n'a pas été évaluée
  - Probable réduction du risque, au moins pour les « Trali inversés » dans lesquels des anticorps du receveur dirigés contre les leucocytes transfusés ont été impliqués.



## Répartition des PSL impliqués par type de gravité

	CGR	CGR et CPA	CPA	MCP	Plasma	Total
Grade 1	1		4			5
Grade 3	3	1	5	1	1	11
Grade 4	2		2			4
Total	6	1	11	1	1	20

**Clinique**

Comparisons

## TRANSFUSION REACTIONS LEADING TO PULMONARY EDEMA

	Respiratory Distress			
<b>1. Respiratory distress</b>	edema due to endothelial cell damage, capillary leak, and tissue damage; hypoxemia severe	distress: due to bronchospasm and laryngeal edema, NOT pulmonary edema	pulmonary edema secondary to congestive heart failure ("fluid overload")	distress: not as frequent; rare vascular collapse in severe reactions
<b>2. Blood Pressure</b>	Hypotension, mild-to-moderate, occurring within 1-6 hrs. (hypertension in 15% of cases)	Hypotension, severe occurring within 1-45 minutes	Hypertension, usually acute onset or occurring within several hours (engorged neck veins)	Hypotension, onset of symptoms within 1-2 hours; if reaction severe, shock/DIC

<b>3. Temperature</b>	Fever increase of 1-2°C	No fever	No fever	Fever usually >2°C rise; violent rigors
<b>4. Skin presentation</b>	Absence of redness, rash, or flushing of skin	Redness/rash on trunk, face, and neck	Presacral edema	Flushing of skin, gastrointestinal symptoms
<b>5. Usefulness of diuretic therapy</b>	Diuretics play no role (microvascular injury not fluid overload); responds to O2 support, recovery within 2-4 days	Treatment as per clinically required	Responds rapidly to diuretics and respiratory support	Treatment as per clinically required
<b>6. Components implicated</b>	Plasma containing components; most deaths associated with fresh frozen plasma	Plasma protein containing component or derivative	Any blood component	Any component; most frequently platelet(plt) concentrates or apheresis plt products

**Table 1**

Transfusion reaction comparison.

# TRALI

- mild forms exist
- severe presentation is best understood
- respiratory distress, hypoxemia and pulmonary edema
- 90% within 1–2 h, 100% within 6 h
- hypotension and fever also frequent .
- pulmonary wedge pressure is normal to low.
- RBC, fresh frozen plasma, apheresis platelets and whole blood-derived platelets.



# TRALI

- clinical course : bimodal distribution.
- all patients require oxygen support
- 72% also need mechanical ventilation
- pulmonary infiltrates and physiologic abnormalities:
  - resolve in less than 96 h in 80% of cases
  - a week or more in 17%
- Death rate: 6– 23% of cases.
- No permanent sequelae.

# Aspects cliniques

- diagnostic de Trali est clinique.
- oedème pulmonaire aigu entre 30 minutes et deux heures et au plus tard dans les six heures après la mise en oeuvre d'une transfusion sanguine.
- tachypnée avec cyanose, toux, expectoration mousseuse riche en protéines, élévation thermique supérieure ou égale à 1 °C, tachycardie inconstamment associée à une hypotension, râles crépitants bilatéraux

# Aspects cliniques

- RP:
  - infiltrats pulmonaires bilatéraux formés d'opacités alvéolaires cotonneuses plus ou moins confluentes, pouvant aller jusqu'à l'image de poumon blanc,
  - index cardiothoracique normal
  - désaturation en oxygène du sang artériel, avec une saturation en oxygène inférieure ou égale à 90 % et un rapport  $PAO_2/FIO_2$  inférieure ou égale à 300 mmHg
- absence de défaillance cardiaque = critère indispensable au diagnostic
  - échocardiographie
  - dosage du pro-BNP
  - mesure de la pression veineuse centrale ou cathétérisme cardiaque avec mesure des pressions.
- neutropénie transitoire précoce décrite mais est inconstamment retrouvée



## **TABLEAU 1. Critères recommandés dans les cas de TRALI et de TRALI possible**

### **1. TRALI certain :**

- a. Syndrome respiratoire aigu (ALI)
  - i. Apparition soudaine
  - ii. Hypoxémie :  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  ou  $SaO_2 < 90\%$  à l'air ambiant (ou autres données cliniques d'hypoxémie)
  - iii. RP: Infiltrats bilatéraux (vue de face)
  - iv. Aucune constatation d'hypertension auriculaire gauche (c.-à-d. surcharge circulatoire)
- b. Absence d'ALI préexistant avant la transfusion
- c. Réaction survenant au cours de la transfusion ou dans les 6 heures suivant la transfusion
- d. Aucun lien temporel clair avec un autre facteur de risque d'un ALI

## **TABLEAU 1. Critères recommandées dans les cas de TRALI et de TRALI possible**

### **2. Critères – TRALI possible**

- a. Syndrome respiratoire aigu (ALI)
- b. Absence d'ALI préexistant avant la transfusion
- c. Réaction survenant au cours de la transfusion ou dans les 6 heures suivant la transfusion
- d. Lien temporel clair avec un autre facteur de risque d'un AL

# Aspects cliniques

- L'oedème pulmonaire lésionnel aigu qui peut survenir au décours d'un épisode de transfusion massive doit être considéré, en raison de ces critères, comme un Trali possible.
- La gravité de l'atteinte respiratoire est évaluée par le rapport  $PAO_2/FIO_2$ .
  - œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel lorsque le rapport  $PAO_2/FIO_2$  est inférieur ou égal à 300 mmHg
  - syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) à partir d'un rapport  $PAO_2/FIO_2$  inférieur ou égal à 200 mmHg

# Diagnostic différentiel

- TACO :
  - répond à un traitement par vasodilatateurs et diurétiques
  - importance de la recherche des critères de défaillance circulatoire
- choc toxi-infectieux:
  - brutalité de son installation
  - hypotension artérielle, pic fébrile avec frissons, marbrures.
  - un oedème pulmonaire lésionnel peut néanmoins s'associer au choc toxi-infectieux et il est impossible de déterminer la part de l'infection et celle de la transfusion dans la nosologie de cet oedème pulmonaire ;

# Diagnostic différentiel

- choc anaphylactique post-transfusionnel:
  - Précocité
  - Brutalité
  - association à d'autres signes allergiques notamment cutanés et bronchospasme ;
- choc hémolytique:
  - généralement plus précoce
  - douleurs lombaires
  - stigmates cliniques et biologiques d'hémolyse
  - constatation de l'erreur transfusionnelle.

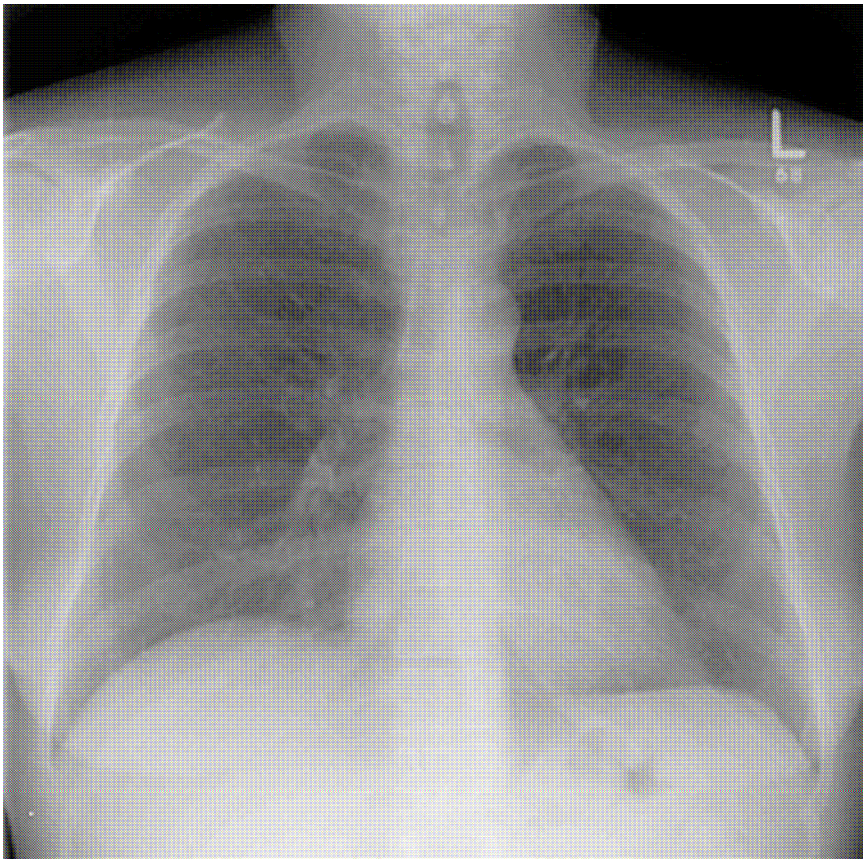
**De nombreuses réactions fébriles non hémolytiques post-transfusionnelles pourraient s'apparenter par leur physiopathologie à des formes incomplètes de Trali, notamment en raison de l'absence totale ou partielle des critères pulmonaires ou oxymétriques?**

# Cas clinique

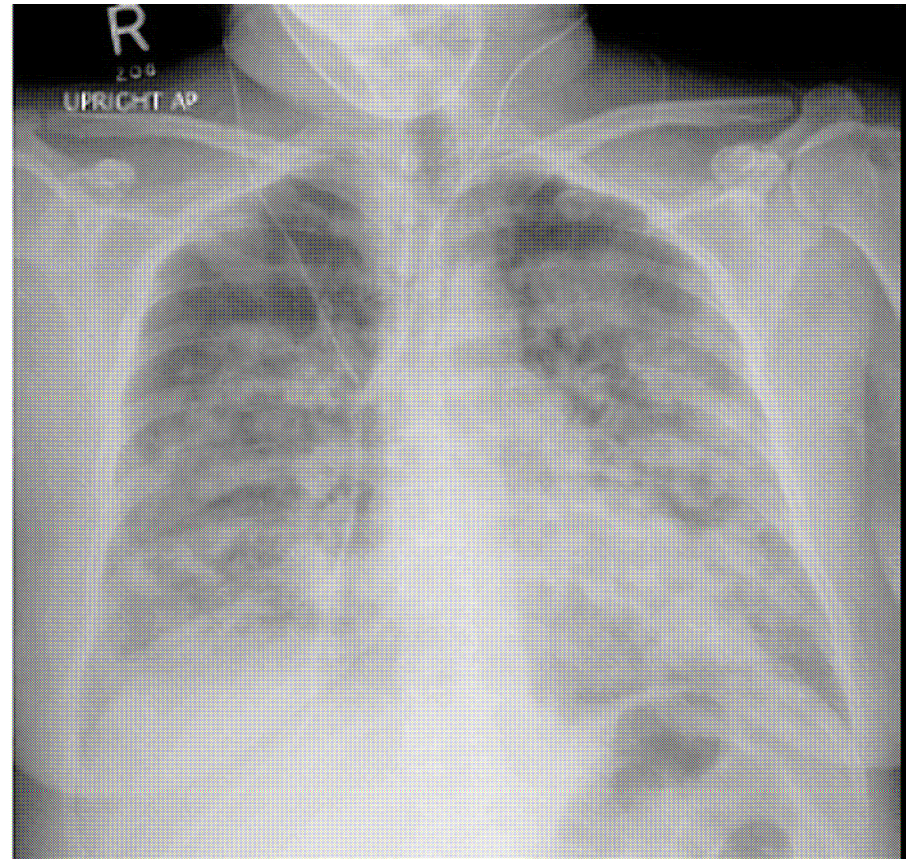
- femme 37 ans, AVP:
  - Urgence :2 unités de globules rouges O Rh D négatif
  - TDM : lacération du foie et de la rate, fracture du fémur.
  - Bloc : Six CGR et 4 PFC
- Soins intensifs : extubation, O2 2 l/min, SaO2S 99 %, RP normale, T°37
- J2 : numération plaquettaire 68 → transfusé 5 unités de plaquettes
- H+2 après la transfusion : toux sèche, besoin accru en oxygène,
- H+6 intubée pour insuffisance respiratoire hypoxique, fièvre de 39,1 °C, tachycardie 120-140, TA systolique de 90 mm Hg, PVC normale



# SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU POST-TRANSFUSIONNEL



*Avant la transfusion*



*Après la transfusion*



# Cas clinique

- RP : pulmonaires bilatéraux compatibles avec un SDRA, TDM pas d'embolie pulmonaire.
- Après 72 heures, amélioration et extubation
- un des cinq donneurs de plaquettes positif pour l'anticorps anti-HLA A25 et la patiente, un test positif pour HLA A25

**→ TRALI**



**Generation of inflammatory cytokines and chemokines  
from peripheral blood mononuclear cells by HLA Class  
II antibody-containing plasma unit that was associated  
with severe nonhemolytic transfusion reactions**

*Hisako Sakagawa, Toru Miyazaki, Mitsuhiro Fujihara,  
Shinichiro Sato, Miki Yamaguchi,  
Kanji Fukai, Masanobu Morioka, Toshiaki Kato, Hiroshi  
Azuma, and Hisami Ikeda*

# CASE REPORT

- 81-year-old man with non-Hodgkin's lymphoma (Clinical Stage IIIA)
- plateletpheresis unit containing at least  $4 \times 10^{11}$  platelets
- 30 min : chills, tachycardia, dyspnea, lumbago, and abdominal pain and fever (40.3°C).
- SaO<sub>2</sub> 70 %.
- transfusion discontinued immediately.
- Evolution favourable (oxygen, corticosteroid and aminophylline)
- chest X-ray showed no sign of pulmonary edema.

# Results

- donor serum sample : HLA-DR antibodies against multiple DR antigens including DR13, the recipient's HLA-DR type.
- cross-match between patient's lymphocytes and donor serum positive.

# Results

- treatment of PBMC from healthy subjects bearing DR13 antigen with donor plasma caused the secretion of inflammatory cytokines (i.e., interleukin [IL]-1b, IL-6, and tumor necrosis factor-a) and neutrophil-activating chemokines (i.e., IL-8 and CXCL1/GRO-a) in a cognate antigen-antibody
- the secretion of inflammatory cytokines appeared to require the involvement of CD32 and/or CD16.

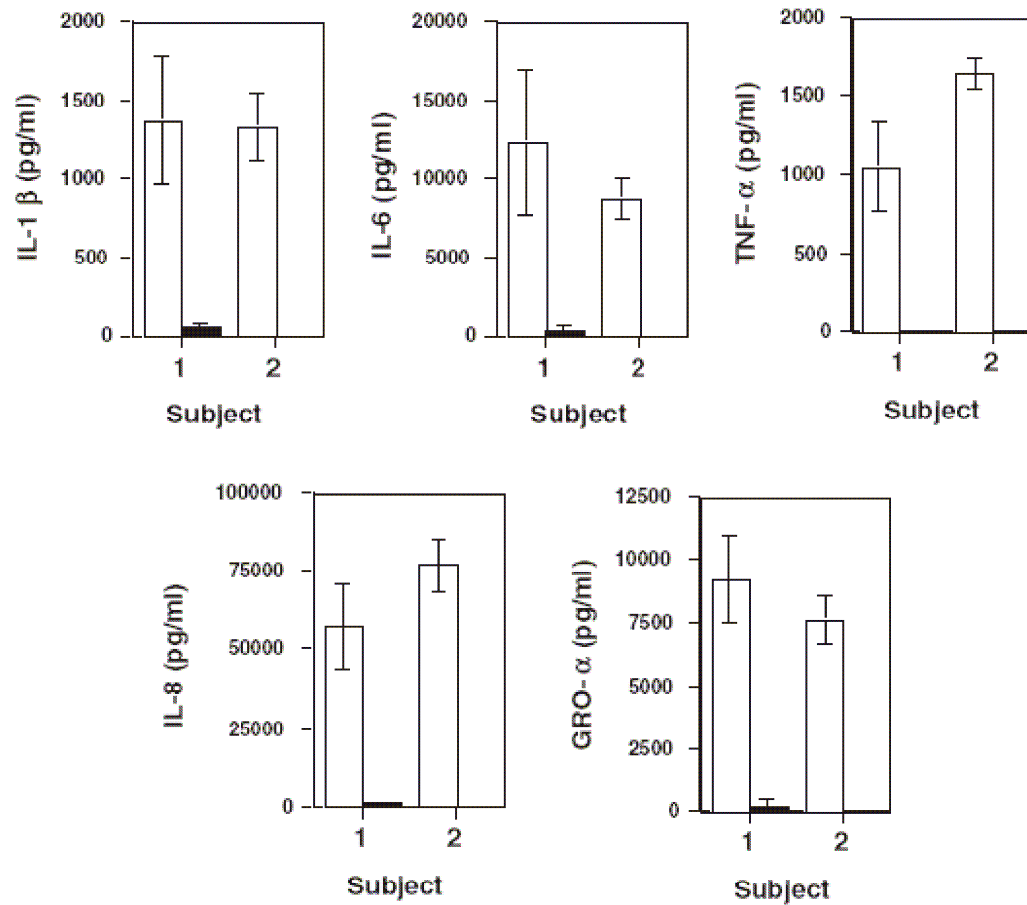


Fig. 2. Production of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, and GRO- $\alpha$  by PBMNCs of two healthy subjects having the HLA-DR13 antigen in response to the donor plasma. PBMNCs derived from two subjects having HLA-DR13 antigen were incubated with 20 percent (v/v) of the donor plasma ( $\square$ ) or pooled AB plasma ( $\blacksquare$ ) for 20 hours. The data are expressed as the mean  $\pm$  SE of three to five independent experiments. The HLA-DR types of Subjects 1 and 2 were [DR13, DR15] and [DR4, DR13], respectively. The blood groups of subjects 1 and 2 were O and A, respectively.

# CONCLUSION

- HLA-DR antibodies had biologic functions to induce production of inflammatory cytokines and neutrophil attractant chemokines in vitro,
- This which could contribute to the etiology of severe nonhemolytic transfusion reactions.

**The transfusion of neutrophil-specific  
antibodies causes  
leukopenia and a broad spectrum of  
pulmonary reactions**

*Emmanuel A. Fadeyi, Maria De Los Angeles  
Muniz, Alan S. Wayne, Harvey G. Klein,  
Susan F. Leitman, and David F. Stroncek*

Volume 47, March 2007 **TRANSFUSION**

# CASE REPORT

- A single-apheresis PLT component was divided and transfused into two patients.
- Recipients 1: 13-year-old girl with acute lymphocytic leukemia. H+2 : chills, rigors, dyspnea, WBC count decreased from  $1.760 \times 10^9$  to  $0.456 \times 10^9$  per L.
- Recipient 2: 26-year old man with non-Hodgkin's lymphoma. H+15 mi : chills and headache, WBC count decreased from  $1.670 \times 10^9$  to  $0.425 \times 10^9$  per L.



# CASE REPORT

- Donor : 63-year-old woman, five pregnancies, five live births, transfused at age 8 during an appendectomy.
  - antibodies to HLA Class I antigens –
  - antibody specific for neutrophil antigen HNA-2a + (granulocyte agglutination, granulocyte immunofluorescence, and monoclonal antibody immobilization of neutrophil antigens)
  - 26 other apheresis PLT components over 27 months.
  - neutrophils from 95 to 97 percent of healthy subjects express HNA-2a,
- recipients likely expressed HNA-2a and may have experienced transfusion reactions?

# RESULTS

- 27 donations → 39 separate transfusions and 12 transfusion reactions in 9 patients.
- 5 reactions occurred immediately, 10 within 1 hour, and all within 2.5 hours.
- 9 reactions involved mild to moderate symptoms or signs of pulmonary dysfunction.
- Recipient white blood cell (WBC) counts were measured within 8 hours after 38 of 39 transfusions.
- Leukopenia occurred in 9 of 12 (75%) transfusions with reactions and in 9 of 26 (35%) transfusions without.

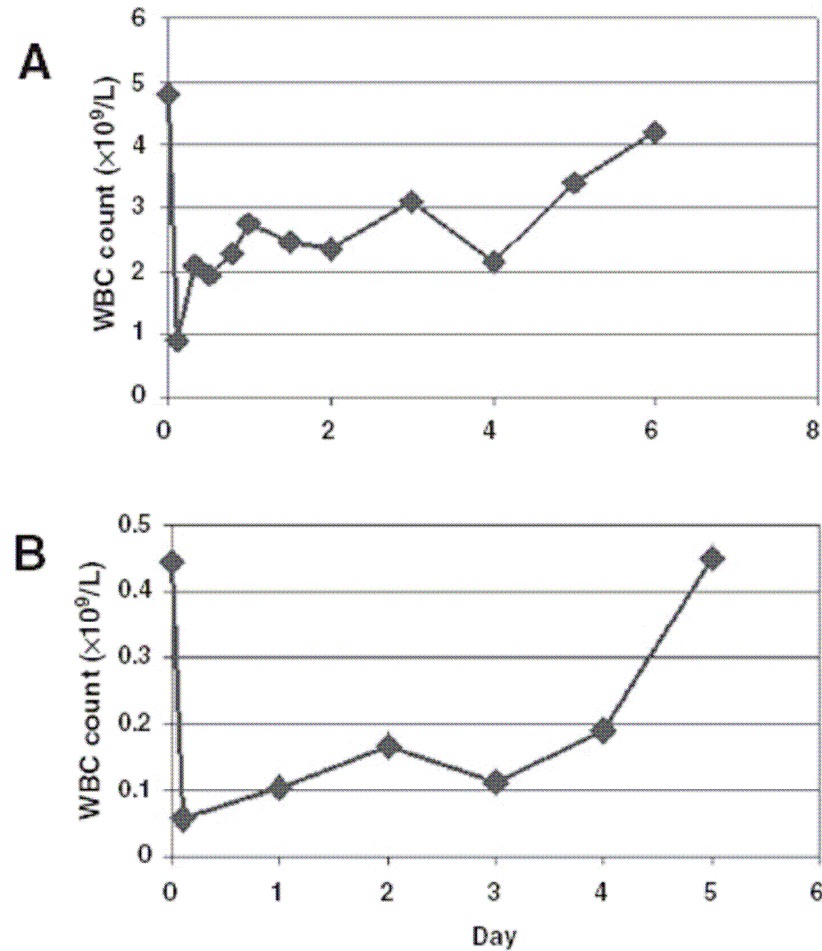


Fig. 1. WBC counts in two patients after the transfusion of an apheresis PLT component from a donor with anti-HNA-2a. A 65-year-old man with prostate cancer, Patient 2 (A), and a 20-year-old woman with sickle cell anemia, Patient 7 (B), were transfused with the PLT component with anti-HNA-2a (Day 0), and blood counts were measured over 5 or 6 days.

# CONCLUSIONS

- Neutrophil antibodies cause a wide variety of transfusion reactions that do not necessarily meet the definition of TRALI.
- Donors of blood products causing even mild pulmonary reactions or leukopenia should be tested for neutrophil-specific antibodies.

**CAT**

# Traitement

- Symptomatique
- assistance respiratoire par oxygénothérapie au masque, et ventilation mécanique si nécessaire.
- remplissage vasculaire et amines vasoactives est parfois indispensable.
- corticothérapie : pas d'intérêt validé.
- diurétiques potentiellement délétères par risque d'hypovolémie.
- évolution, dans les autres cas se fait vers la guérison sans séquelles en 72 heures environ

# Bilan étiologique

- n'entre pas dans le diagnostic positif du Trali
  - compréhension
  - conforter le diagnostic
  - prévention secondaire par éviction des donneurs à risque.
- Le diagnostic immunologique :
  - anticorps antigranulocytes anti-HNA (pour Human Neutrophil Antigen) ou anti-HLA de classe I ou II chez le ou l'un des donneurs
  - plus rarement chez le receveur.

# Bilan étiologique

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé :
  - liste des PSL transfusés au patient dans les six heures ayant précédé l'accident établie et transmise à l'établissement de transfusion sanguine ayant distribué les produits.
  - recherche, chez les donneurs concernés de l'existence d'une allo-immunisation antileucocytaire.
  - recherche chez le malade d'anticorps antileucocytaires dans l'éventualité d'un Trali inversé et au besoin groupage dans les systèmes HLA et granulocytaires.
  - déclaration comme un accident transfusionnel : fiche d'incident transfusionnel et fiche complémentaire spécifique du Trali.



# Prévention

- Absence de recommandations consensuelles pour réduire l'incidence du Trali.
- Les mesures théoriques à prendre devraient cibler : le produit, le donneur, le receveur.
- En pratique, seule l'enquête immunologique chez les donneurs est réalisable:
  - utilisation des PSL issus de leur don suspendue pendant la réalisation des examens
  - lorsqu'un lien immunologique pourra être établi → une éviction définitive devra être considérée.
- patients ayant développé un Trali:
  - aucune mesure particulière pour les transfusions ultérieures en dehors de l'élimination des PSL provenant des donneurs potentiellement impliqués dans l'accident
  - utilisation de PSL provenant de donneurs sans antécédents d'allo-immunisation?
- En l'état actuel, les connaissances encore incomplètes sur les situations à risque n'ont pas conduit à recommander que des mesures transfusionnelles particulières soient systématiquement prises.

# Misconceptions about TRALI Risk Reduction Recommendations

- America's Blood Centers and the American Red Cross have received inquiries from the media and the public concerning blood center use of plasma according to the gender of the donor.
- A recent *AABB Association Bulletin* suggested that in order to reduce the incidence of transfusion-related acute lung injury (TRALI), plasma from female donors would be preferable for use in the preparation of life saving medications, while plasma for transfusion should come predominantly from male donors.

# Misconceptions about TRALI Risk Reduction Recommendations

- Unfortunately, some press articles have misinterpreted these recommendations. Such articles have given the impression that blood donations by women are not as vital as donations made by men. These statements are incorrect because they do not emphasize that **women blood donors are just as essential for the maintenance of a healthy blood supply as are donations from male donors.** The fact is that donations made by women account for half of the blood supply and save as many lives as donations made by men.

# Misconceptions about TRALI Risk Reduction Recommendations

- In order to fulfill the recent AABB recommendation and reduce the risk of TRALI, **each blood center** in the United States will need to determine the best way to ensure that appropriate units of blood and components are selected for transfusion.

# Misconceptions about TRALI Risk Reduction Recommendations

- TRALI is most commonly caused by a reaction to leukocyte antibodies present in the plasma component of blood products. These antibodies can activate granulocytes that cause plasma leakage into the lungs, resulting in acute pulmonary edema. According to the Food and Drug Administration, TRALI is a leading cause of transfusion-related deaths in both male and female patients. The implicated components in TRALI reactions are usually associated with female donors who have had one or more pregnancies or any donor who has been previously transfused.
- Women are more likely than men to have antibodies to leukocytes due to exposure to fetal antigens during pregnancy. There is currently **no screening test for the prevention of TRALI** and there is no single intervention that can eliminate the risk of TRALI.



# Mise au point sur le TRALI

ARGUMENTAIRE

[http://afssaps.sante.fr/htm/10/trali/trali\\_argu\\_mentaire.pdf](http://afssaps.sante.fr/htm/10/trali/trali_argu_mentaire.pdf)

Bon usage

Mise au point

Le syndrome  
de détresse respiratoire aiguë  
post-transfusionnel ou TRALI  
(Transfusion-Related Acute Lung Injury)

Juillet 2006

Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé

afssaps 





**Merci**

**de votre**

**Attention**



# The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI)

Jürgen Bux and Ulrich J. H. Sach

British Journal of Haematology, 2007, 136, 788–799

# Summary

- Clinical definition of TRALI based on acute respiratory distress, noncardiogenic, lung oedema temporal association with transfusion and hypoxaemia.
- Histology of the lung: oedema, capillary leucostasis and neutrophil extravasation.
- Leucocyte antibodies in fresh frozen plasma and platelet concentrates from multiparous donors, and neutrophil priming agents released in stored cellular blood components have been considered to be causative.
- neutrophils and endothelial cells are pivotal in the pathogenesis of TRALI
- A threshold model was established to try to unify the various reported findings on pathogenesis.
  - priming of neutrophils and/or endothelium by patient's co-morbidity,
  - neutrophil and/or endothelial cell activation by transfused blood component

**Table I.** Criteria for the clinical diagnosis of transfusion-related acute lung injury (TRALI).

---

TRALI Consensus Conference Committee 2004 and European Haemovigilance Network

Acute respiratory distress

Bilateral lung infiltrations in the chest radiograph

Occurrence during or within 6-h after completion of transfusion

No evidence of transfusion-associated circulatory overload/cardiogenic lung oedema

Hypoxaemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHg or  $\text{O}_2$  saturation  $< 90\%$  or other clinical evidence)

New acute lung injury (ALI) and no other ALI risk factors present (aspiration, multiple trauma, pneumonia, cardiopulmonary bypass, burn injury, toxic inhalation, lung contusion, pancreatitis, drug overdose, near drowning, shock, severe sepsis)

If one or more ALI risk factors are present, possible TRALI should be diagnosed.

---

# Neutrophil sequestration and retention

- the principal site of leucocyte emigration in the lung is the capillary bed
- neutrophils do not roll in lung capillaries, the conventional model of neutrophil tethering, rolling and arrest on inflamed endothelium is not applicable to lung capillaries
- The stimulus-induced decrease in deformability is thought to be important for neutrophil sequestration in the lung and probably replaces the role of selectin-mediated rolling in stopping neutrophils within capillaries  
The role of

# Neutrophil sequestration and retention

- following the initial sequestration, retention and transendothelial migration, are influenced by adhesion molecules.
- conformational change of  $\beta 2$ -integrins from nonadhesive to adhesive, physical trapping goes along with neutrophil attraction to the endothelial surface.
- Intercellular adhesion molecule 2 (ICAM-2; CD102) constitutively expressed on vascular cells, is a ligand of the  $\beta 2$ -integrin CD11b/CD18 and appears to play a role in neutrophil transendothelial migration (Issekutz et al, 1999).
- Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1; CD31), junctional adhesion molecules, vascular/ endothelial-cadherin, and CD99 are thought to regulate neutrophil transendothelial migration

# Priming

- Priming refers to a process whereby the response of neutrophils to an activating stimulus is potentiated
- P. facilitates the clustering of relevant surface receptors, such as FcγR1a and β2-integrins, and the formation of the NADPH oxidase complex responsible for the synthesis of ROS.
- The release of harmful ROS that occurs in response to an agonist is enhanced up to 20-fold by prior exposure of the cell to a priming agent
- Neutrophil activation is of central importance in the pathogenesis of TRALI
- Hypothesis : neutrophils experience both priming and activation, usually triggered by different stimuli, and that one of these stimuli must come from the transfused blood component.

# Priming of neutrophils owing to underlying co-morbidity

- A large percentage of patients who develop TRALI had recent surgery.
- Popovsky and Moore (1985): 31/36 TRALI in patients with surgical procedures, requiring blood transfusion and 5/36 TRALI cases in patients with anaemia for chronic or stable conditions.
- active infection, cardiovascular disease and leukaemia were identified as additional risk factors
- neutrophil priming agents are released by dying/necrotic cells, stimulated endothelial cells, monocytes and lymphocytes : platelet activating factor (PAF), tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 8 (IL-8), granulocyte/macrophage-colony stimulating factor, and interferon- $\gamma$
- Neutrophils can be primed by infectious agents (influenza A virus, LPS)

## Possible pathomechanism of transfusion-related acute lung injury (TRALI).

- neutrophils
  - primed by endogenous triggers (infections),
  - trapped in the lungs' microvasculature,
  - activated (e.g. antibodies or bioactive lipids)
- activated endothelial cell
  - induce neutrophil trapping within the lungs,
  - neutrophil are primed and finally activated.
- neutrophil/endothelial cell interaction is necessary to finally induce TRALI.



# Antibodies to human neutrophil antigens

- neutrophil agglutinin directed against HNA-3a, 4a, 2a can prime and activate by themselves in several models
- Neutrophil activation by antibodies directed against the neutrophil-specific surface marker CD177 (HNA-2a) was dependent on the density of the cognate antigen and was enhanced efficiently by the addition of fMLP if present in a limited number of cells

# Antibodies to human leucocyte antigens

- antibodies to HLA class I can :
  - trap neutrophils via Fc receptors and activate the pulmonary endothelium,
  - can prime and/or activate neutrophils ? (case reports)
- epidemiological evidence for TRALI induction by HLA class II antibodies, but biological mechanism remains to be elucidated :
  - Expression of HLA class II antigens by activated endothelium.
  - binding of HLA class II antibodies to monocytes with subsequent release of cytokines and neutrophil activation suggested to constitute an alternate pathway of TRALI
  - pathway fast enough to explain the rapid onset of TRALI (within 1–2 h)?
  - Binding to intraalveolar macrophages may induce release of cytokines and subsequent activation of neutrophils and/or endothelial cells.

# Bioactive lipids

- breakdown products of membrane lipids
  - lysophosphatidylcholine species (C16, C18 lyso-PAF)
  - act on PAF receptors
  - prime the respiratory burst reaction (Silliman et al, 1994). As
- generation dependent on the presence of blood cells.
- ex vivo rat lung model of TRALI : addition of both LPS and plasma containing neutrophil priming lipids from stored red blood cells necessary to induce TRALI (Silliman et al, 1998)
- Similar results obtained with plasma from stored platelet concentrates, which also contains neutrophil-priming lipids

# Prevention of TRALI

- The donor of the implicated blood component in antibody-mediated TRALI is usually a multiparous woman who had several exposures to paternal leucocyte antigens from the foetus during pregnancy.
- Palfi et al (2001) showed in 100 intensive care patients receiving a unit of control plasma and, 4-h later, a plasma unit from a multiparous donor or vice versa, transfusion of plasma from multiparous donors was associated with significantly lower oxygen saturation and higher TNF- $\alpha$  concentrations

# Prevention of TRALI

- 2003 the UK National Blood Service introduced a policy of using male donors whenever possible to produce fresh frozen plasma (Chapman et al, 2006).
- exclusion of multiparous female donors would result in the loss of approximately of 30% of donors (Densmore et al, 1999; Webert & Blajchman, 2003).
- screening of parous female donors for the presence of leucocyte antibodies will cause a loss of approximately 6–8% of apheresis platelets, for which blood centres should be able to compensate (Insunza et al, 2004).
- use of leucocyte-depleted cellular blood components protects against the very rare cases of TRALI because of leucocyte antibodies in the recipient
- fresh components should be used for patients at risk or that neutrophil-priming agents should be removed by washing the components before transfusion (Silliman et al, 2005). However :
  - patients at risk need to be characterised
  - Impact of preparation methods, including leucocyte depletion, on neutrophil-priming agent release as well as the critical storage time, need to be determined.

# **Leucocyte antibodies in blood donors and a look back on recipients of their blood components**

**K. Malanka, H. Michur, B. Zupanska,  
M. Uhrynowska & J. Nowak**

*Vox Sanguinis* (2007) **92**, 247–249

## **Background and Aim**

The role of leucocyte antibodies in donors is poorly understood in pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). We examined antibodies in donors and traced recipients transfused with their blood components.

## **Material and Methods**

Antibodies were examined in **1043 donors** by five methods, look back performed in **26 recipients**.

## **Results**

Anti-human leucocyte antigen detected by enzyme-linked immunosorbent assay in **9.8% women** but none in men. Specificities identified using FlowPRA, antibodies detected after several months.

TRALI reported in one recipient from immunized donor.

In 11 of 26 recipients without TRALI, cognate antigens were identified.

## **Conclusion**

Detection of antibodies in donors cannot predict TRALI, even in recipients with cognate antigen(s).

ORIGINAL ARTICLE

# Role of anti-human leucocyte antigen class II alloantibody and monocytes in development of transfusion-related acute lung injury

M. Nishimura,\* S. Hashimoto,† M. Takanashi,\* H. Okazaki,† M. Satake\* & K. Nakajima\*

*\*Research Section, Tokyo Metropolitan Red Cross Blood Center, and †Research and Development Department, Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Tokyo, Japan*

*Received 19 June 2006; accepted for publication 4 October 2006*



Cultured human lung microvascular endothelial (LME) cells incubated with either **HLA-DR15-positive or HLA-DR15-negative monocytes** with serum from a multiparous donor previously implicated in a clinical case of TRALI and known to contain **anti-HLA DR15 antibody**.

Production of soluble **leukotriene B4 (LTB4)** in the supernatant was markedly increased in the presence of **HLADR15-positive monocytes** but not with the HLADR15-negative monocytes or in the absence of LME cells.

The **vascular cell adhesion molecule-1** expression in LME cells and **leucocyte-function associated molecule-1 (LFA-1)** expression in HLADR15-positive monocytes were notably enhanced after combined culture with HLA-DR15- positive monocytes

**In conclusion**, anti-HLA DR alloantibodies may be implicated in LME dysfunction that leads to TRALI, in a monocytedependent manner.

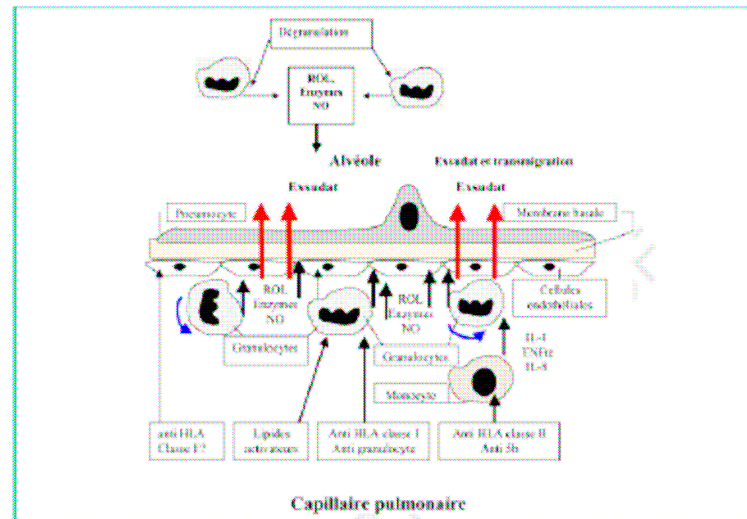


Figure 1 : Mécanismes des lésions des capillaires et des alvéoles pulmonaires dans le TRALI.

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 libres (ROL), 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, 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.

## 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 hilair	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 devenue l'examen de référence, elle recherche la présence ou l'absence de signes évocateurs d'une insuffisance ventriculaire et/ou d'une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche [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 dilatateur, 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 [1,28,37,38] :

Tableau II : Etiologies des SDRA

Atteintes pulmonaires directes	Atteintes pulmonaires indirectes
Inhalation de liquide gastrique	Infections sévères extra pulmonaires
Inhalation de produits toxiques	Etats de choc traumatiques ou infectieux
Contusions pulmonaires	Polytraumatismes sévères
Infections pulmonaires diffuses, bactériennes, virales, mycotiques ou parasitaires	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée, transfusions massives
Noyades	Embolies graisseuses
Brûlures respiratoires	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].

Dès que l'incident est suffisamment documenté et que le diagnostic de TRALI est retenu : les donneurs de sexe féminin sont ajournés<sup>2</sup>, 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 90% 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 %	48	
(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) [32]	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).

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"> <li>• Recherche des anticorps anti-leucocytaires anti-HLA classe I et II (5 ml)</li> <li>• anti-granuleux (5 ml)</li> <li>• Epreuve de compatibilité</li> </ul>
Sang total sur EDTA 2 x 7 ml	24 h à température ambiante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typage HLA par PCR (7 ml)</li> <li>• Typage granuleux et épreuve de compatibilité (7 ml)</li> </ul>
Sang total sur Citrate ou Héparine 20 ml	24 h à température ambiante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typage HLA par lymphocytotoxicité</li> <li>• Epreuve de compatibilité HLA</li> </ul>

(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.

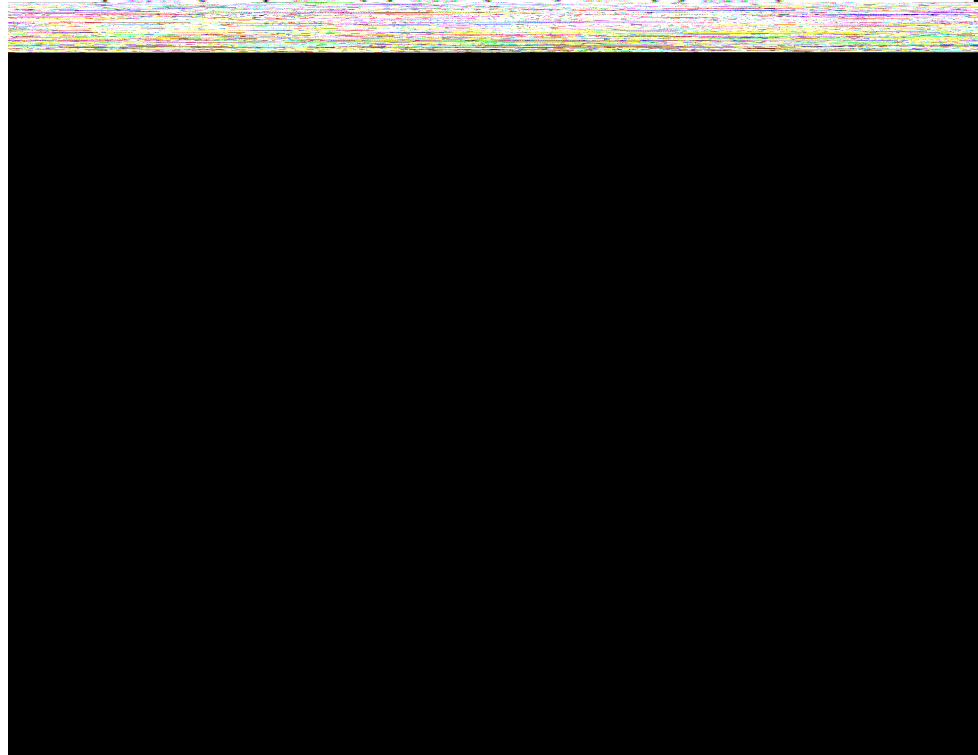
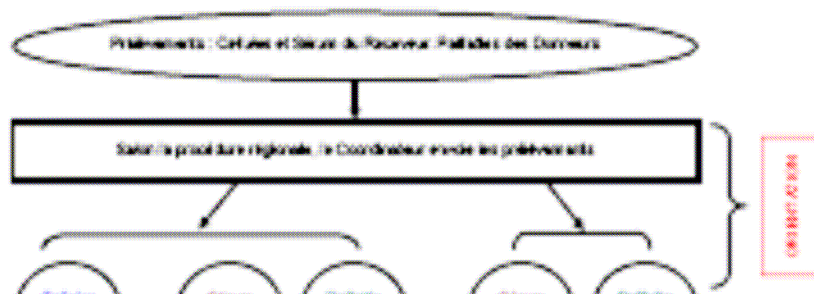
#### Traitement des prélèvements sanguins du receveur

##### 1<sup>ère</sup> 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

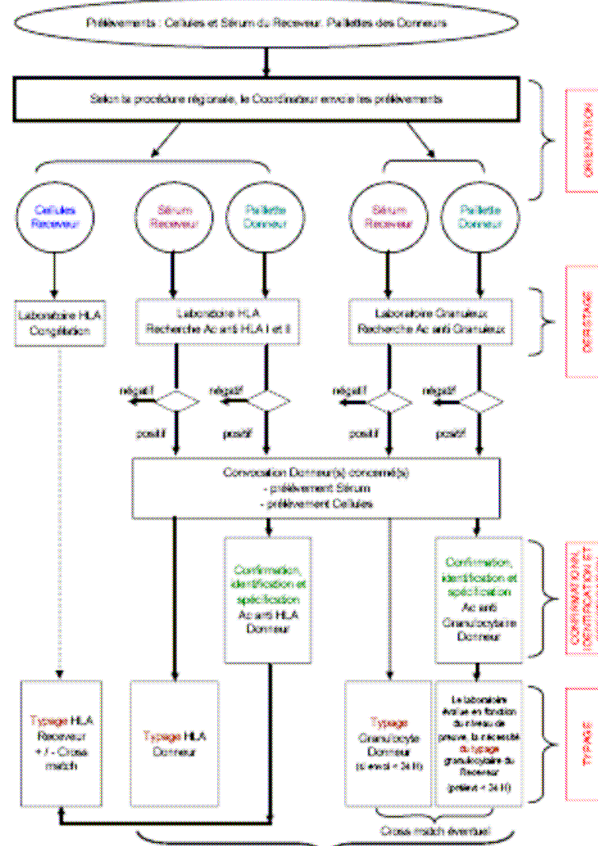
## STRATEGIE DIAGNOSTIQUE IMMUNOLOGIQUE



La possibilité d'un test de recherche Au sein grandeur impose la centralisation sur laboratoires (HLA, I G) d'effectuer les réactions sur cultures identifiées



**STRATEGIE DIAGNOSTIQUE IMMUNOLOGIQUE**



ORIENTATION

DERIVAGE

CONFIRMATION, IDENTIFICATION ET SPECIFICATION

TYPAGE

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



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.

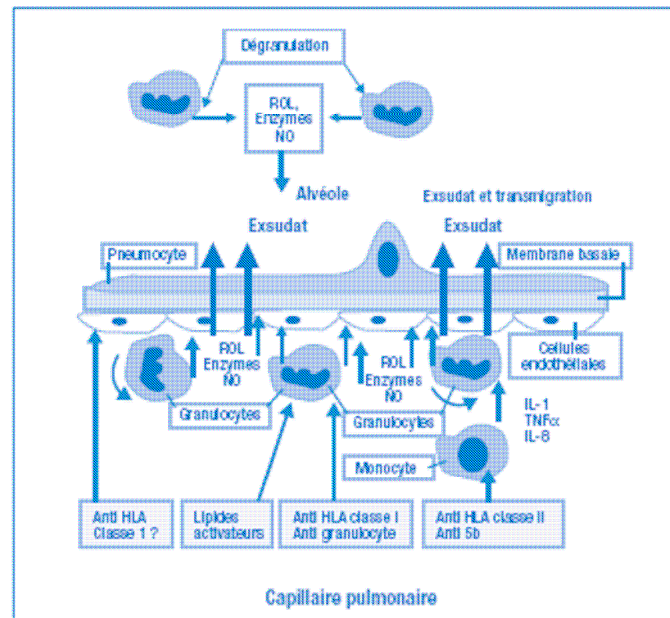


Figure 1 : Mécanismes des lésions des capillaires et des alvéoles pulmonaires dans le TRALI.

Les éléments suivants apportés par une transfusion peuvent déclencher un TRALI :

1. Les anticorps anti granulocytes sont susceptibles d'activer les polymorphes 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 polymorphes neutrophiles ainsi que les cellules endothéliales, les monocytes/macrophages et éventuellement les pneumocytes.

## Quand suspecter un TRALI, comment faire le diagnostic ?

Le TRALI est un œdème pulmonaire non hémodynamique (lésionnel) survenant au cours ou au décours d'une transfusion de produits sanguins labiles.

### Diagnostic positif

Le diagnostic de TRALI est clinique. Il se caractérise par :

- ▶ *une installation insidieuse et rapidement progressive :*
  - débutant en général dans l'heure suivant la fin d'une transfusion,
  - survenant en général dans un délai maximum de 6 heures après la fin de la transfusion ;
- ▶ *des signes cliniques :*
  - fièvre, quasi constante (élévation de 1°C ou plus de la température centrale),
  - dyspnée, tachypnée, cyanose, toux et expectoration mousseuse,
  - râles crépitants diffus dans les deux champs pulmonaires, prédominant souvent dans les zones déclives,
  - SpO<sub>2</sub> inférieure à 90%, en air ambiant,
  - hypotension artérielle inconstante, ne répondant pas au remplissage vasculaire, tachycardie, plus rarement hypertension ;
- ▶ *des signes radiologiques :*
  - infiltrats pulmonaires bilatéraux formés d'opacités alvéolaires cotonneuses plus ou moins confluentes, pouvant aller jusqu'à l'aspect de "poumon blanc" bilatéral ;

Il a été décrit quelques cas avérés de TRALI sans œdème pulmonaire évident.
- ▶ *des signes biologiques :*
  - neutropénie transitoire, évocatrice mais inconstante,
  - la gazométrie artérielle confirme le tableau d'hypoxie,
    - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < à 300 mmHg = "Acute Lung Injury (ALI)",
    - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < à 200 mmHg = Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA).

Cette évaluation se fait sans tenir compte de la Pression Expiratoire Positive (PEP) utilisée si on ventile le malade.

## Diagnostic différentiel

Avec :

- ▶ *un œdème pulmonaire aigu (OAP) hémodynamique transfusionnel*
  - sont en faveur de ce diagnostic des antécédents et/ou des 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 :

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-hilaire	Centronex, périphérique
Epanchements pleuraux	Présents	Habituellement absents
Œdème péri bronchique	Présent	Habituellement absent
Lignes de Kerley	Présentes	Habituellement absentes
Bronchogramme aérien	Habituellement absent	Habituellement présent

- l'échocardiographie objective la présence 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 ;
- une valeur de pression veineuse centrale supérieure à 15 mmHg objective un risque de surcharge vasculaire ;
- biologiquement, il existe une augmentation du dosage du Brain Natriuretic Peptide (BNP) ou de son extrémité N Terminale (NT Pro-BNP) plasmatique ;
- sur le plan thérapeutique : un OAP de surcharge répond en général rapidement au traitement vasodilatateur, aux diurétiques, (contrairement au TRALI), et, si besoin, à la ventilation en pression positive continue.

» *un œdème lésionnel d'autre origine* dont les étiologies les plus fréquemment rencontrées sont résumées dans le tableau suivant :

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

» *une réaction anaphylactique transfusionnelle grave* de survenue précoce et sans délai, avec bronchospasme, signes cutanéomuqueux, œdème de Quincke, collapsus, voire état de choc ou arrêt cardiaque ; l'œdème pulmonaire n'est pas présent, du moins au début de l'évolution ;

» *un accident transfusionnel par contamination bactérienne* : les manifestations cliniques comportent fièvre, frissons, marbrures cutanées, hypotension, et/ou collapsus vasculaire pouvant aller jusqu'au choc septique ;

» *un accident hémolytique par incompatibilité ABO* dans un contexte clinique d'hémolyse intravasculaire aiguë.

» *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 ;
- 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<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), dans la période post transfusionnelle, doit évoquer un TRALI.

## Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle ?

### Prise en charge thérapeutique

- ▶ Elle est la même que celle d'un 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. 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 vasodilatateur n'a pas d'intérêt. 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.

### Prise en charge 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.

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 :

#### ▶ *Vis-à-vis des receveurs*

Pour toute nouvelle transfusion chez un receveur ayant présenté un TRALI, seront exclus les produits sanguins issus des donneurs potentiellement impliqués dans l'accident, ces produits faisant l'objet d'une quarantaine permettant la réalisation des explorations biologiques.

En cas de nouvelle indication transfusionnelle, les PSI d'autres donneurs peuvent

---

» *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.

» *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 grâce à une simple oxygénothérapie si l'œdème pulmonaire est modéré et peu hypoxémiant. 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, et une hospitalisation plus prolongée. 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.



---

» *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.

» *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 grâce à une simple oxygénothérapie si l'œdème pulmonaire est modéré et peu hypoxémiant. 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, et une hospitalisation plus prolongée. 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.

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

L'enquête immunologique (dépistage et identification des anticorps) concerne le receveur et le(s) donneur(s) incriminé(s) 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.

Les examens suivants seront réalisés par les laboratoires de référence (désignés dans la procédure régionale) :

1. La recherche des anticorps anti-leucocytaires : anti-HLA de classe I et II , et anti-granuleux.
2. Si nécessaire les groupages et épreuves de compatibilité croisée dans les systèmes précédemment cités.

L'enquête immunologique se fera selon la procédure régionale mise en place.

### 1. Le(s) donneur(s)

*1<sup>re</sup> étape, dépistage des anticorps (Ac)*

- » Ac anti-leucocytaires sur un échantillon de la plasmathèque-donneurs régionale : sur résidu du tube de plasma conservé 42 jours ou sur paillette de 450 µl de plasma (après validation interne des techniques sur plasma).

*2<sup>e</sup> étape, contrôle et identification des Ac* et épreuves de compatibilité croisée avec les cellules du receveur dans les systèmes correspondants en cas de dépistage positif

- » prélèvement de 10 mL de sang sur tube sec.

### 2. Le receveur

La nature, le volume et les conditions de conservation des prélèvements sanguins nécessaires sont précisés dans la procédure régionale.

---

### 1<sup>re</sup> étape

#### Réaliser systématiquement :

- » dépistage des anticorps anti-leucocytaires (anti-HLA de classe I, anti-HLA de classe II, anti-granuleux) dans le sérum et identification de ces anticorps en cas de dépistage positif ;
- » phénotype granulocytaire par les techniques sérologiques (granulo-agglutination et immunofluorescence). Compte tenu de la fragilité des granulocytes (durée de vie ex vivo d'environ 24 h), si l'acheminement ne peut être effectué dans les délais ou en cas de décès du receveur, le groupage sera réalisé par des techniques de biologie moléculaire aujourd'hui limitées à certains allèles.
- » séparation et congélation des lymphocytes (pour détermination du phénotype HLA par techniques sérologiques ou épreuve de compatibilité croisée selon les résultats de l'enquête donneurs) ;
- » préparation d'un culot de globules blancs (pour extraction d'ADN et réalisation éventuelle du phénotype HLA ou granulocytaire selon les résultats de l'enquête réalisée chez les donneurs).

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

### 2<sup>e</sup> étape

#### Les tests suivants seront réalisés en 2<sup>e</sup> intention :

- » en cas de recherche d'anticorps anti-leucocytaires positive chez un donneur, le bilan sera complété par :
  - la détermination du phénotype du receveur dans le système correspondant (lymphocytes congelés, ADN),
  - une épreuve de compatibilité croisée dans le système correspondant (sérum du donneur immunisé et lymphocytes congelés du receveur) ;
- » en cas de recherche d'anticorps anti-leucocytaires positive chez le receveur :
  - convocation des donneurs impliqués et prélèvement sanguin pour groupage et épreuve de compatibilité croisée dans le système correspondant (sang total sur anticoagulant).

#### NB :

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

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

Un coordinateur unique de l'enquête, interlocuteur des différents intervenants est clairement identifié au niveau de chaque région : le correspondant d'hémovigilance de l'Etablissement de Transfusion Sanguine.

Chaque ETS doit se procurer la procédure régionale qui définit 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.

### 1. A la réception par l'ETS de l'information "suspicion de TRALI" et de la liste des PSL transfusés en provenance de l'ES

➤ La liste des donneurs de sexe féminin correspondants aux PSL impliqués est établie, avec le nombre de grossesses et si possible de fausses couches.

➤ Une paillette par donneur accompagnée d'une demande de recherche d'anticorps anti HLA classe I et classe II et anti granuleux est acheminée au laboratoire d'immunologie leuco-plaquettaire et granuleux concerné.

➤ Sur le document qui accompagne l'envoi des échantillons au laboratoire doivent figurer :

- la notion de suspicion de TRALI ;
- le nom du receveur ;
- les numéros des dons incriminés ;
- et, lors de la reconvoque d'un donneur pour prélèvement de cellules et de sérum, le numéro du nouveau prélèvement.

➤ La procédure régionale est appliquée.

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

---

## 2. Mesures de précaution à mettre en œuvre par l'EFS

### 2.1. Vis-à-vis des PSL

➤ Dès la réception de l'information de la survenue d'une suspicion de TRALI, tous les produits issus du (des) donneur(s) potentiellement impliqué(s) et destinés à usage thérapeutique direct (à l'exception des plasmas pour préparation de médicaments dérivés du sang), sont bloqués 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 sont libérés ;
- les PSL issus de donneurs féminins ne sont libérés que si la recherche d'Anticorps est négative.

➤ Si la suspicion de TRALI clinique n'est pas confirmée, tous les PSL sont libérés.

### 2.2. Vis-à-vis des donneurs

➤ Dès que le diagnostic de TRALI est retenu, le(s) donneur(s) de sexe féminin sont ajournés. Si le bilan immunologique fait suspecter un lien de cause à effet entre une donneuse et l'incident transfusionnel, cette donneuse sera exclue définitivement du don.

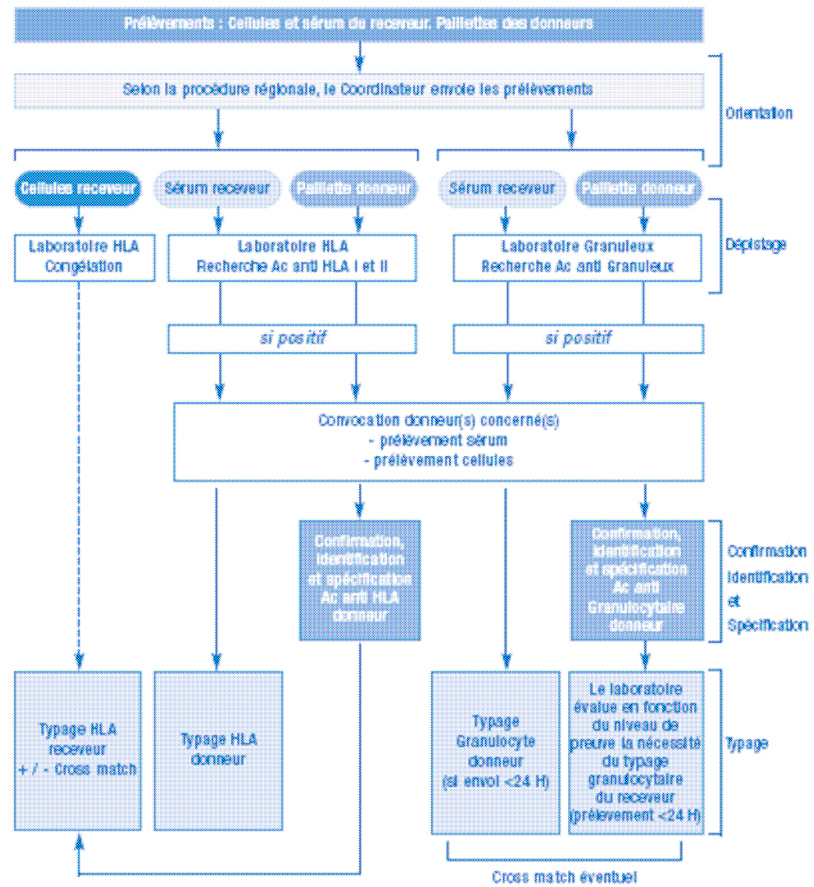
➤ Si le bilan immunologique ne permet pas de suspecter un lien de cause à effet entre la donneuse et l'incident transfusionnel, la donneuse est réintégrée.

### 2.3. Vis-à-vis du receveur (conseil transfusionnel)

➤ Pour toute nouvelle transfusion après l'incident, seront contre-indiqués les produits issus de(s) donneur(s) potentiellement impliqué(s) dans l'incident.

➤ En cas de nouvelle indication transfusionnelle, les PSL d'autres donneurs peuvent être transfusés sans précaution particulière.

### STRATEGIE DIAGNOSTIQUE IMMUNOLOGIQUE



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

---

## **Quelle procédure régionale pour définir les circuits de l'information et des prélèvements ?**

La rédaction, sous l'égide du Coordonnateur régional d'hémostase, d'une procédure décrivant le circuit de l'information et la gestion des prélèvements dans le cadre d'une enquête étiologique d'une suspicion de TRALI est obligatoire. Cette proposition de procédure est destinée à servir de modèle à adapter en fonction des spécificités régionales. 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.



## Mécanismes pathophysiologiques postulés du TRALI

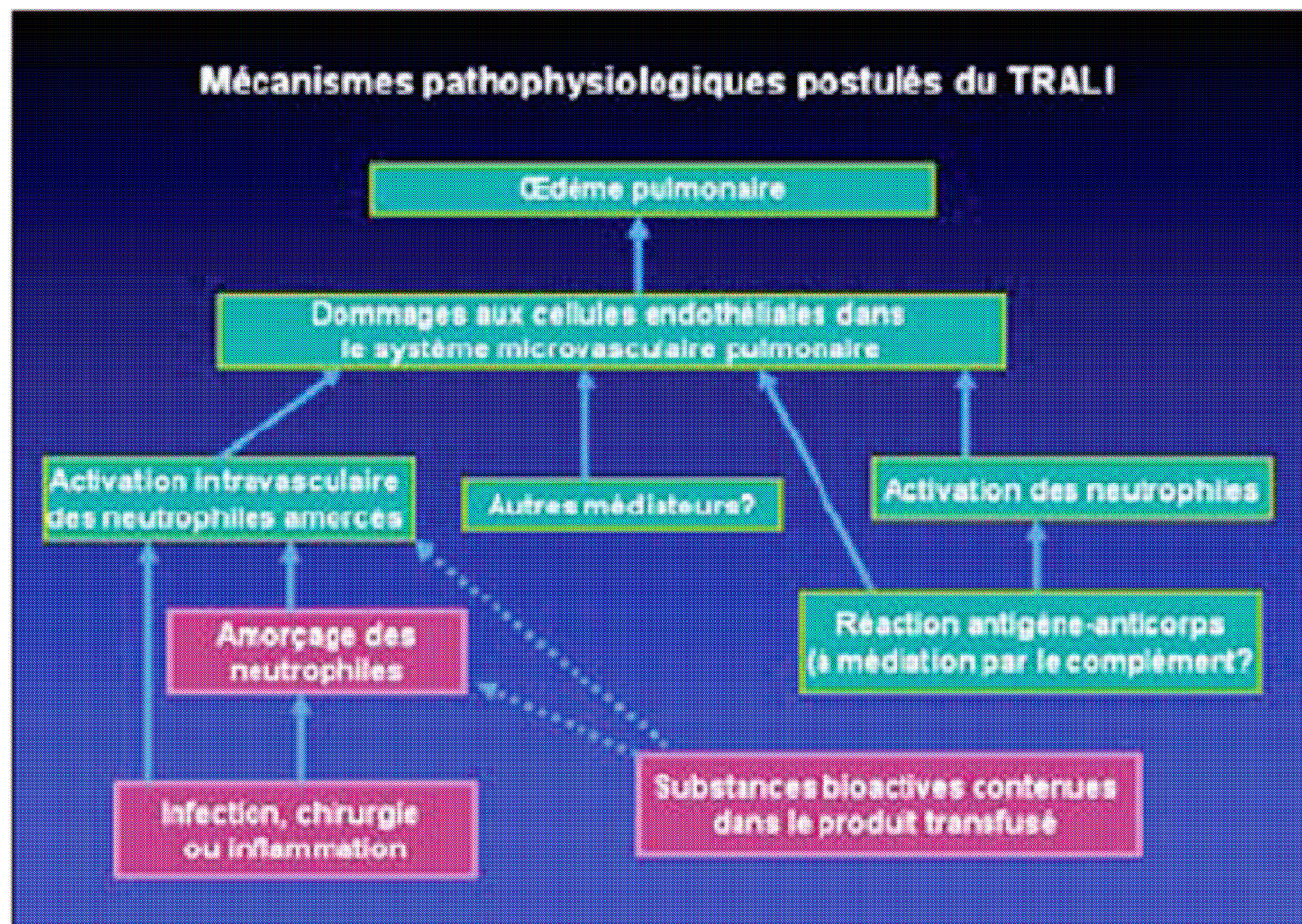


Figure 1



# TRALI

- definitive pathogenesis for TRALI not established,
- 2 leading mechanisms
- final common pathway of increased pulmonary microvascular permeability  
→ pulmonary edema.
- Hypothesis 1 :
  - passively transfused HLA and HNA antibodies (from donor plasma) activate recipient's leukocytes.
  - Activated cells migrate to the pulmonary microvasculature and damage the underlying basement membrane. (Sixty to ninety percent of cases)
- Hypothesis 2 :“2-hit” model.
  - first “hit” : leukocyte activation caused by patient's underlying condition (e.g., surgery,
- sepsis)
  - second step : transfusion of biologic response modifiers in the blood component causing release of leukocyte byproductsdamging the pulmonary bed.
- both mechanisms could be in play in the same recipient.
- Animal models support both hypotheses.

# Aspects cliniques

- diagnostic de Trali certain sera retenu sur 4 critères :
  - apparition d'un oedème pulmonaire lésionnel aigu ;
  - survenue au cours ou dans les six heures qui suivent une transfusion
  - absence d'oedème pulmonaire lésionnel aigu avant la transfusion
  - absence d'une autre cause d'oedème pulmonaire lésionnel aigu

# OEdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel

A. Cottereau, A. Masseur, C. Guitton,  
V. Betbeze, A.-S. Frota, M. Hamidou,  
J.-Y. Muller,\*