



Établissement français du sang

LE LIEN ENTRE LA GÉNÉROSITÉ DES DONNEURS DE SANG ET LES BESOINS DES MALADES

## TACO (OAP DE SURCHARGE) / TRALI (OAP LESIONNEL)

Journée de Sécurité Transfusionnelle 12 octobre 2018  
Dr Christilla MONNIER (HVG EFS- site Valence)





## PLAN :

- 1/ INTRODUCTION
- 2/ PHYSIOPATHOLOGIE
- 3/ SIGNES CLINIQUES
- 4/ MESURES PREVENTIVES
- 5/ CONCLUSION
- 6/ CAS CLINIQUES



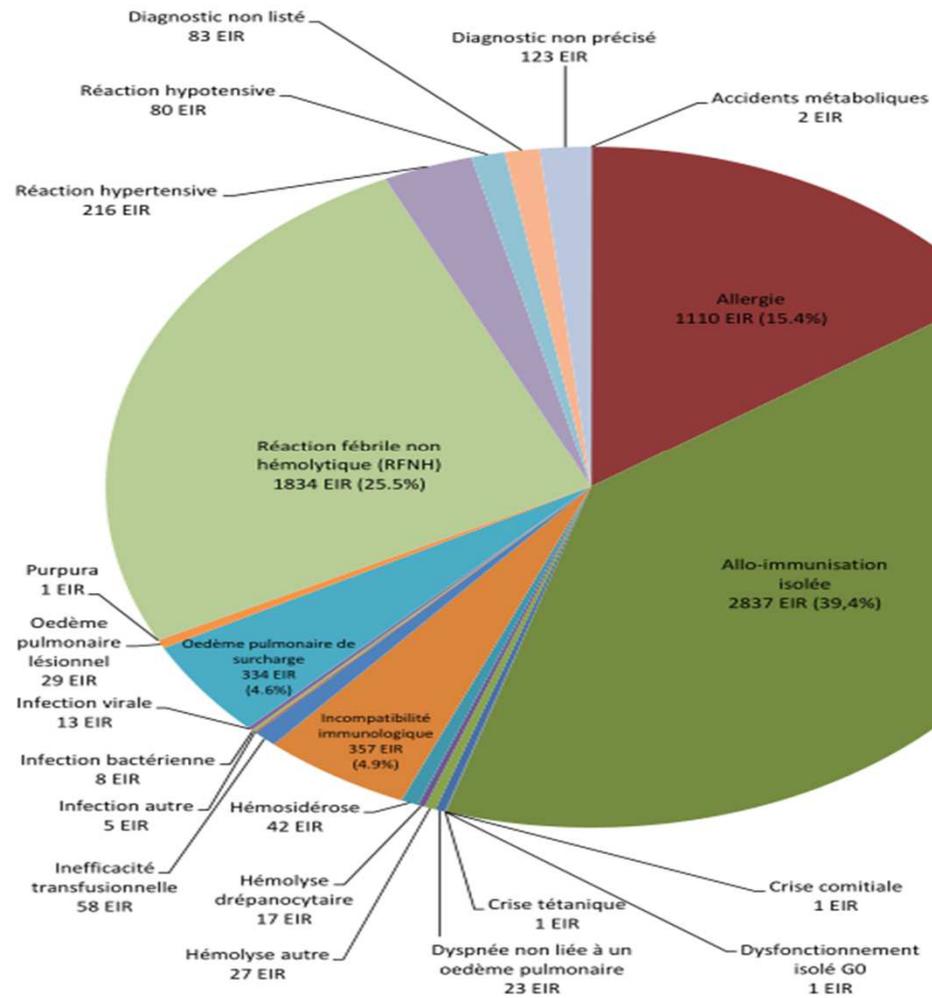
## 1/ INTRODUCTION :

Les risques de la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) sont de mieux en mieux identifiés, mesurés ou calculés grâce, notamment, aux systèmes d'hémovigilance. Les risques non infectieux sont à présent au premier plan et sont l'objet d'une attention croissante. Les **œdèmes pulmonaires de nature hydrostatique ou lésionnelle** sont devenus des causes premières de décès liés à la transfusion.

L'œdème aigu pulmonaire (OAP) de surcharge ou OAP cardiogénique ou OAP hydrostatique ou encore l'acronyme anglais **TACO** (pour *Transfusion Associated Circulatory Overload*) est la complication la plus fréquente de la transfusion, bien que son incidence soit vraisemblablement sous estimée. C'est la première cause de décès transfusionnel.

L'œdème pulmonaire lésionnel ou **TRALI** (pour *Transfusion Related Acute Lung Injury*) est un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) survenant dans un contexte transfusionnel.

## Déclarations EIR - France entière Année 2016



En 2016, l'allo-immunisation est la FEIR (Fiche d'Effet Indésirable Receveur) la plus déclarée (39,40%, N = 2837), suivie de la RFNH (Réaction Fébrile Non Hémolytique) (25,47%, N = 1834), de l'allergie (15,41%, N = 1110), puis l'incompatibilité immunologique (4,96%, N = 357) et l'œdème pulmonaire de surcharge (4,64%, N = 334) 5<sup>ème</sup> EIR le plus fréquemment déclaré.

L'œdème pulmonaire lésionnel arrive plus tardivement dans les déclarations, 14<sup>è</sup> EIR déclaré.

## 2/ PHYSIOPATHOLOGIE :

Le **TACO** se traduit cliniquement par un œdème pulmonaire responsable d'une difficulté respiratoire aiguë.

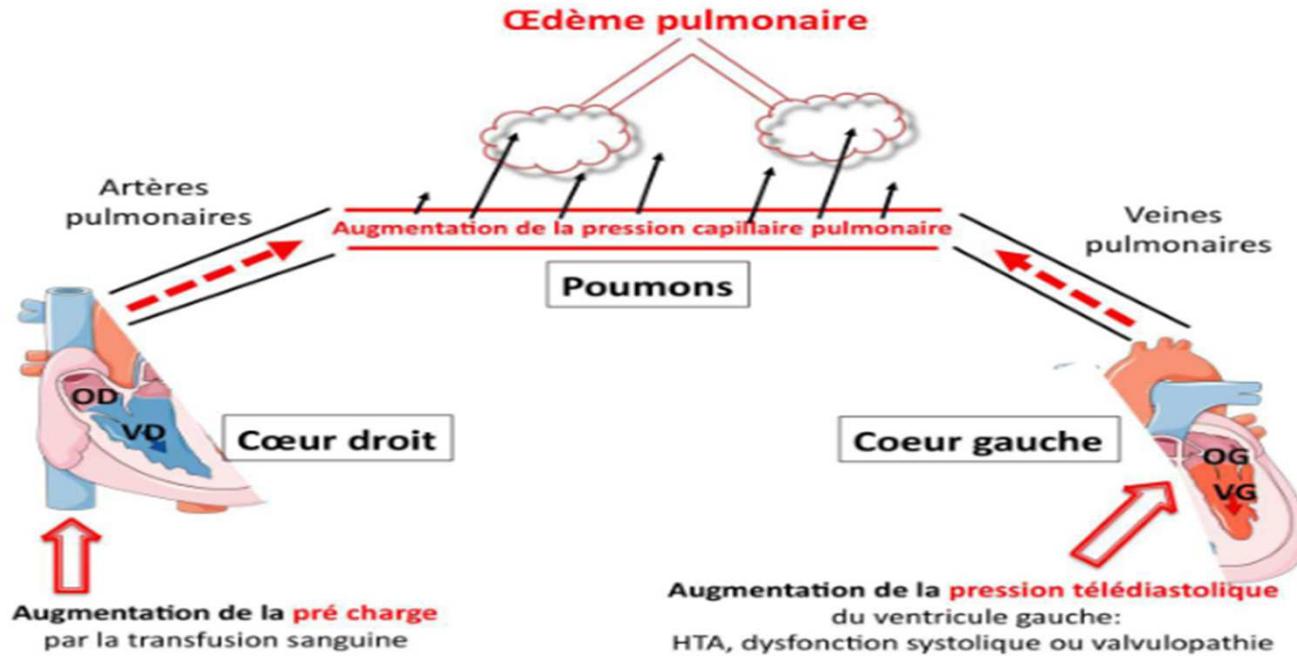
Deux conditions vont être à l'origine de cette complication :

- Une augmentation rapide de la pré-charge du fait de la transfusion,
- Une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche encore appelée élévation de la pression télé-diastolique.

La transfusion de PSL peut s'accompagner d'une élévation rapide de la volémie. Cette augmentation de volume est transmise aux cavités cardiaques droites puis dans la circulation pulmonaire. Si la pression dans le capillaire pulmonaire est élevée, il se produit une extravasation de liquide plasmatique dans les alvéoles.

Le risque d'extravasation, et donc **d'œdème pulmonaire**, est d'autant plus élevé que **le volume transfusé est important**, et qu'il est **transfusé rapidement**.

Figure 1 : Physiopathologie du TACO



VD: ventricule droit. VG: ventricule gauche. OD: oreillette droite. OG: oreillette gauche.

L'élévation concomitante de la pré-charge (liée à la transfusion) et de la pression télédiastolique du ventricule gauche (par dysfonction systolique, hypertension artérielle ou valvulopathie préexistante) conduit rapidement à l'augmentation de la pression capillaire, elle-même responsable d'une transsudation du liquide plasmatique vers les alvéoles se traduisant cliniquement par un œdème pulmonaire.

### Trois types de patients sont à risque de TACO :

1 - les patients avec altération de la fonction systolique (Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG)  $<$  à 40%

2 - les patients porteurs d'un rétrécissement aortique serré ou d'un rétrécissement mitral serré

3 – les patients âgés de plus de 70 ans.

Attention aux facteurs de risque surajoutés : HTA non contrôlée, FA rapide, IRC, syndrome infectieux récent.

Le **TRALI** est le reflet d'un œdème pulmonaire inflammatoire majeur avec lésion de la membrane alvéolaire, secondaire à une activation des granulocytes, au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires.

Cette lésion, provoque une augmentation de la perméabilité des capillaires pulmonaires et l'exsudation dans les alvéoles d'un liquide séreux riche en protéines.

### Le TRALI nécessite 2 étapes pour se déclencher :

- La première, inhérente à une situation pathologique ou thérapeutique, est responsable d'une activation de l'endothélium pulmonaire entraînant stase et stimulation intra-pulmonaire des polynucléaires.

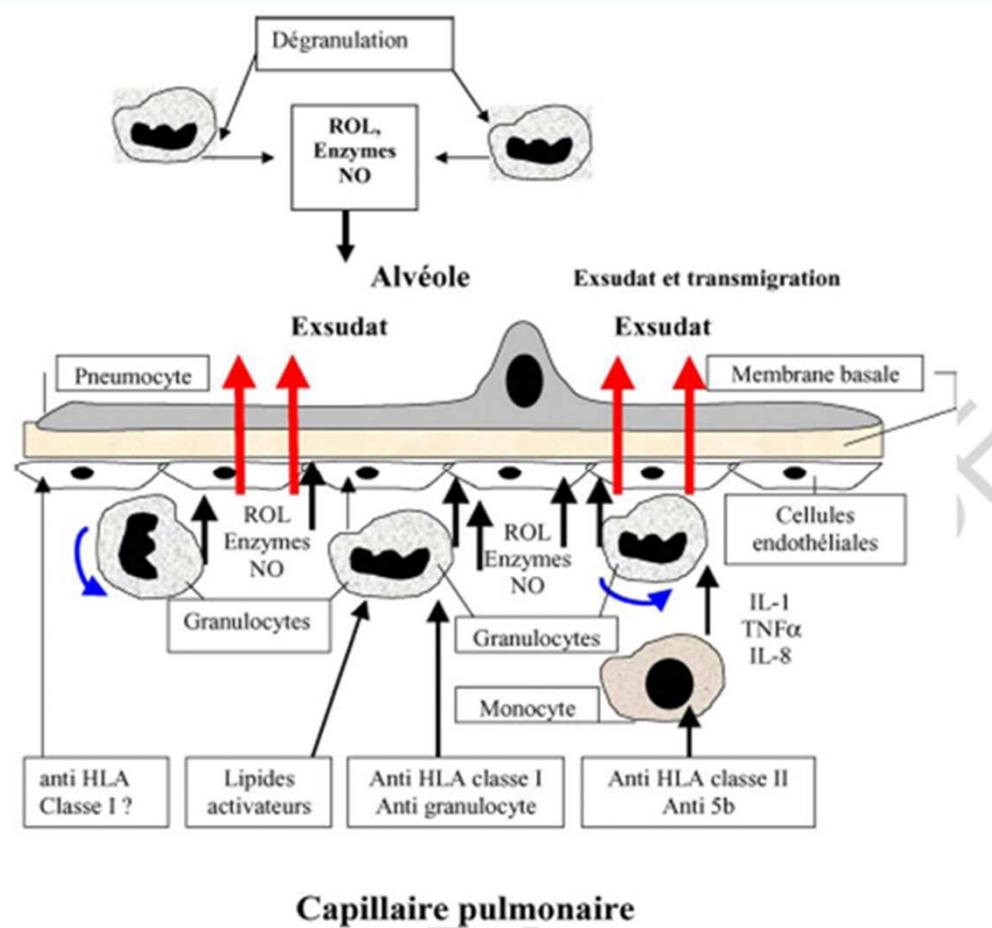
Circonstances favorisantes : les chimiothérapies intensives utilisées dans les hémopathies malignes, les chirurgies cardiaques avec CEC, les syndromes infectieux aigus, les transfusions massives et les traitements cytokiniques.

- La deuxième, inhérente à la transfusion elle-même, est représentée par l'activation des polynucléaires qui sous l'effet d'anticorps ou de lipides activateurs apportés par la transfusion, libèrent le contenu de leurs granules.

Cette dégranulation agresse la membrane capillaire et favorise l'exsudation, observée dans cet œdème pulmonaire lésionnel.

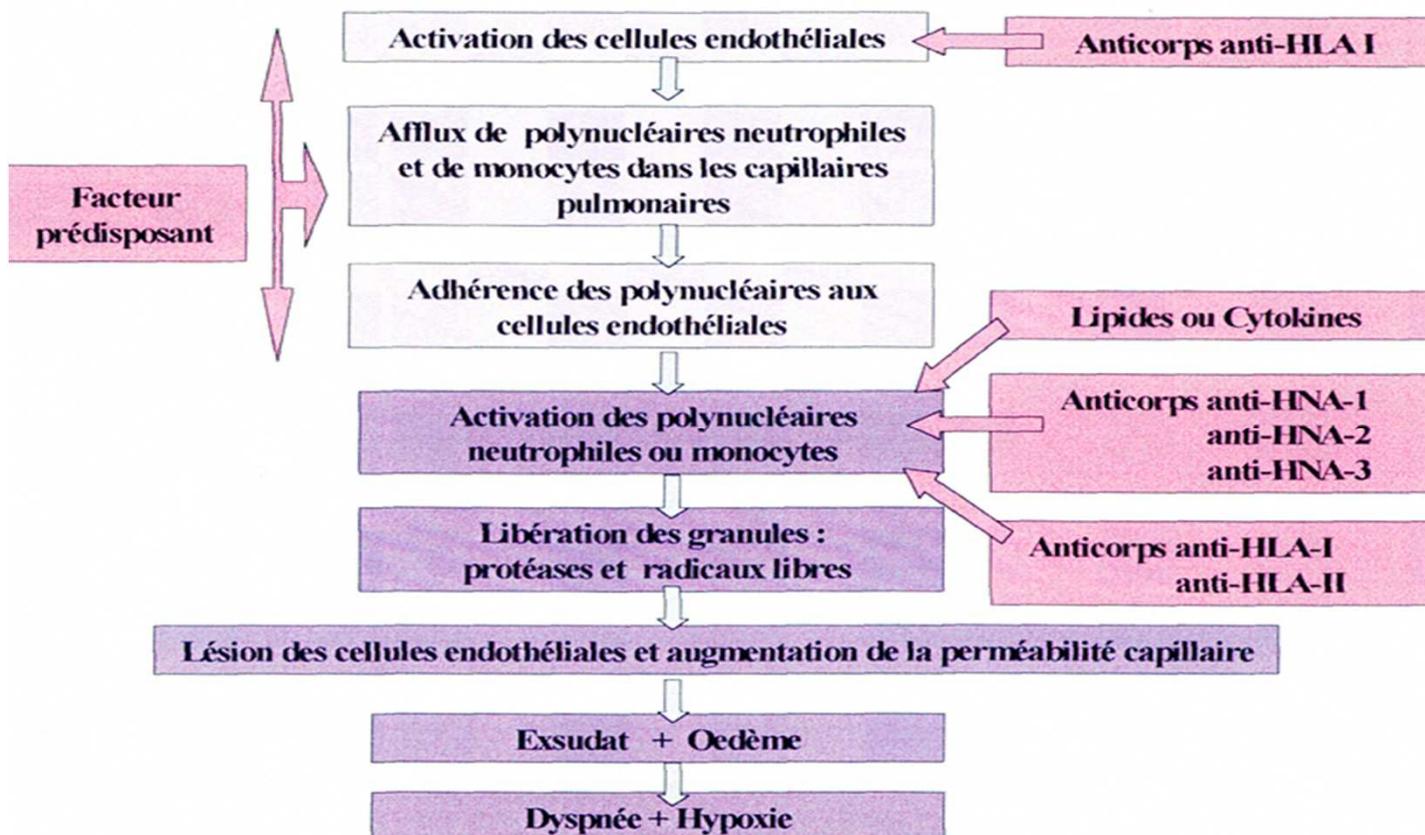
- les anticorps en cause peuvent être dirigés contre les granulocytes (antigène spécifique des neutrophiles : **HNA**) ; il peut s'agir également d'anticorps dirigés contre les antigènes **HLA de classe I ou II**. On parle de **TRALI immunologique**.

- On parle de **TRALI non immunologique** lorsque l'activation des polynucléaires est liée à des **lipides ou cytokines**.



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

- 1 – Les anticorps anti granulocytes sont susceptibles d'activer les polynucléaires neutrophiles accumulés dans les capillaires pulmonaires et provoquent la libération d'enzymes, de radicaux oxygénés, de monoxyde d'azote (NO) lésant l'endothélium et la membrane basale alvéolaire.
- 2 – Les anticorps anti HLA de classe I peuvent agresser 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 agir sur les monocytes, qui libèrent des cytokines qui activent les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales.



## 3/ SIGNES CLINIQUES :

### **TACO :**

- Dyspnée et orthopnée, cyanose, toux
- Expectoration rosée, mousseuse et abondante
- Angoisse intense
- Tachycardie
- Baisse de la saturation en O<sub>2</sub>
- Pression artérielle plutôt élevée
- Râles crépitants bilatéraux

### L'échographie cardiaque :

Elle objective la présence d'une insuffisance ventriculaire gauche (**FEVG < 40%**) et/ou une augmentation de la pression dans l'oreillette gauche, ainsi que des signes en faveur d'une surcharge vasculaire. Elle doit être réalisée dans les heures suivant le diagnostic.

### Biologiquement :

Il existe une augmentation du **NT Pro-BNP** (Brain Natriuretic Peptide) plasmatique

### Radiographie Pulmonaire :

Œdème alvéolaire bilatéral symétrique ou non

### Traitement :

- patient assis ou en position demi-assise
- arrêt de la TRF avec conservation de la voie veineuse
- appel du médecin
- oxygénothérapie (saturation > 90%)
- prise des constantes hémodynamiques
- amélioration rapide sous diurétique / vasodilatateur, à réévaluer dans les 30 mn suivant l'initiation du traitement.

### Circonstances favorisantes du TACO à rechercher:

- sujets âgés, l'âge médian est de 78 ans, ¼ des patients ont 85 ans ou plus
- Hypertension Artérielle/ Altération de la fonction cardiaque
- Insuffisance Rénale
- Transfusion rapide

**Au total, la population exposée au risque de TACO est le plus souvent âgée, présente une HTA et/ou une cardiopathie, et reçoit un petit nombre d'unités de CGR en raison d'une anémie chronique. L'élévation de la pression artérielle lors de la TRF pourrait constituer un signal d'alerte.**

### **TRALI :**

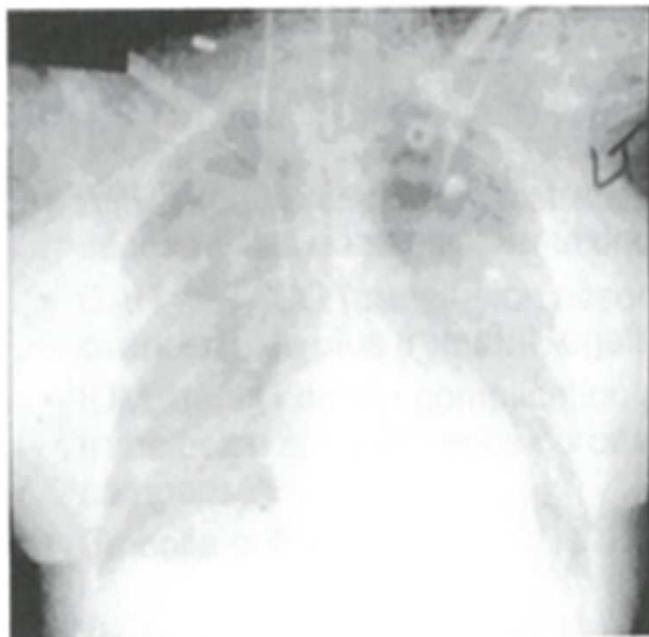
- *une installation insidieuse et rapidement progressive :*

- \* débute en général dans l'heure suivant la fin d'une transfusion,
- \* au plus tard dans les **6 heures** après la fin de la transfusion.

- *des signes cliniques :*

- \* fièvre (élévation de 1° C ou plus)
- \* dyspnée, tachypnée, cyanose, toux et expectoration mousseuse
- \* râles crépitants diffus dans les deux champs pulmonaires,
- \* saturation en O<sub>2</sub> < à 90%, en air ambiant
- \* hypotension artérielle inconstante ne répondant pas au remplissage vasculaire, tachycardie, plus rarement hypertension.

- *des signes radiologiques :*
  - \* infiltrats pulmonaires bilatéraux diffus donnant un aspect de « poumon blanc » bilatéral
- *des signes biologiques :*
  - \* neutropénie transitoire, évocatrice mais inconstante
  - \* la gazométrie artérielle confirme l'hypoxie



#### Physiologic/Radiographic Features

- $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$  ALI  $< 200$  ARDS
- Bilateral infiltrates consistent with pulmonary edema.
- No clinical evidence of left atrial hypertension,  $P_{awp} < 18$  mm Hg.
- ↓ Lung compliance / ↑ Airway pressure
- Positive pressure ventilation via endotracheal tube.

Chest X ray => TRALI

Le diagnostic différentiel avec le TACO se fait par :

- la radiographie pulmonaire : poumon blanc, pas d'épanchements pleuraux
- pas d'ATCD et/ou de signes cliniques d'IVG
- l'échocardiographie est normale dans le TRALI
- la concentration plasmatique du NT-Pro BNP reste normale
- sur le plan thérapeutique, un OAP de surcharge répond en général rapidement au traitement vasodilatateur, aux diurétiques, contrairement au TRALI

### Traitement du TRALI : identique à celui d'un SDRA

- oxygénothérapie, ventilation mécanique (VM), qu'elle soit non invasive (VNI) ou par abord trachéal.

En dehors de formes légères ne nécessitant qu'une oxygénothérapie, ces moyens (VM ou VNI) sont mis en œuvre en milieu de réanimation.

- le traitement diurétique ou vasodilatateur n'a pas d'intérêt en l'absence de signes de surcharge vasculaire. Pour maintenir un état hémodynamique satisfaisant, l'utilisation de médicaments vaso-presseurs est parfois indispensable.

**La déclaration de l'EIR se fait sur le bon de demande d'analyses suite à un EIR :**

- les items grisés orientent vers une suspicion de TRALI
- prévenir rapidement l'EFS pour blocage des PSL potentiellement impliqués
- prélever les tubes nécessaires à l'enquête
- concertation entre HVG ES / HVG EFS / prescripteur

**L'enquête sera longue**, si le receveur doit être de nouveau transfusé, il faudra pour toute nouvelle transfusion exclure les produits sanguins issus des donneurs potentiellement impliqués dans l'incident. Il faudra le transfuser avec les PSL d'autres donneurs sans mesure spéciale.



### **A la réception de l'information « suspicion de TRALI » :**

- établir la liste des PSL potentiellement impliqués, bloquer les produits adjacents destinés à un usage thérapeutique direct
- privilégier l'exploration des donneurs de sexe féminin
- envoi des échantillons aux laboratoires HLA et anti-granuleux pour la recherche :

- \* Anticorps anti-HLA de classe I et II

- \* Anticorps anti-granuleux (HNA)

- \* si nécessaire le groupage et épreuves de compatibilité croisé (cross match) en fonction des résultats immunologiques précédents.

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

### Définition de la preuve immunologique :

- Concordance entre la spécificité de l'AC identifié et l'Ag correspondant
- Un Cross Match positif
- Une présence d'Ac anti-Granuleux (HNA)

### 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.
- Dans d'autres cas elle nécessite un traitement plus agressif, une prise en charge de réanimation par ventilation mécanique et une hospitalisation plus prolongée.
- le décès peut survenir dans un tableau d'hypoxémie réfractaire

## 4/ MESURES PREVENTIVES :

### TACO :

- identifier les patients et les circonstances à risque

- si patients à risque :

  - \* la transfusion de CGR chez un patient ayant une anémie chronique doit être prescrite **unité par unité**,

  - \* chez l'adulte en dehors de la TRF massive pour choc hémorragique, le débit de la TRF est à adapter à **2ml /kg / h** soit environ 1h 45 pour un patient de 70 Kg, 2 h pour un patient de 50Kg sans dépasser 3 h.

- la situation du patient est à réévaluer après chaque transfusion
- il est préconisé si la situation le permet de transfuser 1 CGR un jour le 2<sup>e</sup> CGR le lendemain
- l'utilisation d'un diurétique par voie IV entre 2 CGR n'est pas recommandée, le bien fondé n'a pas été évalué et n'est pas dénué de risque (hypoTA, insuffisance rénale, hypokaliémie)
- il est plutôt préconisé le **fractionnement** et la **lenteur** de la transfusion.

### TRALI :

- introduction de solutions additives dans les concentrés plaquettaires pour diminuer la quantité de plasma
- dépistage systématique des anticorps anti-HLA chez les donneuses non nullipares
- les dons de plasmas thérapeutiques et de CPA sont issus d'hommes, de femmes nullipares ou de femmes multipares **sans anticorps anti-HLA**
- les donneuses impliquées dans un TRALI et dont le diagnostic est retenu sont ajournées du don à usage thérapeutique direct.

### 5/ CONCLUSION :

Le **TACO** fait partie des EIR qui peuvent être prévenus ou limités par les équipes soignantes. Il peut survenir avec n'importe quel type de PSL et avec un seul produit.

La surveillance étroite des patients transfusés est un des éléments clés du diagnostic et de la prise en charge du TACO.

*\* Rapport ANSM de septembre 2013 sur les œdèmes aigus pulmonaires de surcharge post-transfusionnels*

*\* Recommandations de la HAS de novembre 2014 sur la transfusion chez la personne âgée (âge > 80 ans)*

Le **TRALI** est un EIR peu fréquent, son diagnostic est **clinique**. Sa survenue est difficile à prévoir et donc à prévenir.

Il survient presque toujours, survient sur un terrain prédisposé.

Un **coordinateur unique de l'enquête**, interlocuteur des différents intervenants est clairement identifié au niveau de chaque région. Il 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.

## 6/ CAS CLINIQUES :

### TACO :

- une patiente de 82 ans, 50 Kg est hospitalisée pour sa 3<sup>e</sup> cure de chimioT suite à un cancer du poumon. Cure faite avec une tolérance immédiate satisfaisante.

A J2, on note une fièvre à 38° C sans documentation bactériologique particulière.

Le service décide de l'hospitaliser car réside seule à son domicile.

- A J5, au matin -> Hémoglobine à **8,3** g/dl
  - Une demande de **2 CGR** est faite.
  - A 13h36 le site transfusionnel référent reçoit une demande de 2 CGR phénotypés pour une TRF prévue à 16h00. Les CGR sont délivrés à 16h06 et réceptionnés par l'IDE du service à 16h20.
  - Avant transfusion :
    - > TA 129/75, saturation 88%, température 37,6°
- Le **premier CGR** est posé à **16h30** et se termine à **17h00**.
- > avec TA 140/95, saturation 86%, température 37,4°

- Le **2è CGR** est posé à **17h30** et se termine à **18h40**
  - > avec TA 157/90, saturation 90%, température 37,4°
  
- La patiente est très angoissée et essoufflée. Elle est mise sous oxygène, la saturation remonte à 94%. La TA est alors à 190/104 et le pouls à 122.
- Une nouvelle mesure prise 5 minutes après donne :
  - > TA 144/77, saturation 96%, pouls 114
- A **20h30**, l'interne de garde est appelé. La patiente est dyspnéique, avec des râles crépitants des deux bases, température 37,9° C. Une prescription de 80 mg de Lasilix + pousse seringue de Risordan + ½ ampoule de Digoxine en flash IV.  
La saturation est à 94%.

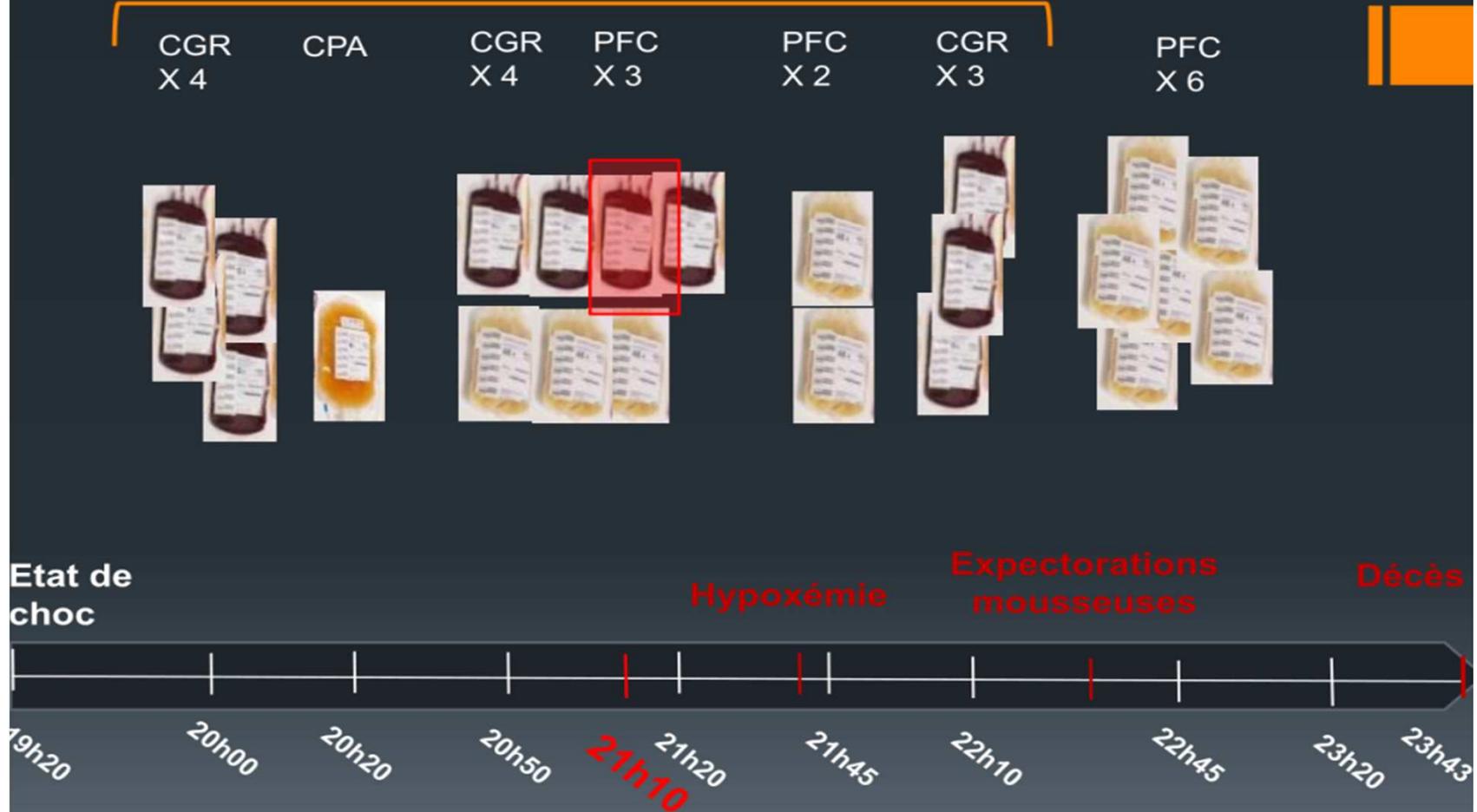
- A **23h45**, la patiente est anxieuse et fiévreuse (39° C), l'IDE va chercher de quoi la rafraîchir. La patiente est décédée à son retour.
- Le décès est constaté à **00h10**.
- La déclaration d'EIR est réalisée dans les délais.
  - > **Le débit de la transfusion est mis en cause**
- Le 1<sup>er</sup> CGR de 301 ml a été passé en 30 mn. La poche aurait dû être transfusée en 3 heures (2ml/kg/h).
- La transfusion du 2<sup>e</sup> CGR aurait dû être reportée au lendemain.

### TRALI :

- Patient âgé de 26 ans, sans ATCD particulier. Se présente aux urgences pour douleurs abdominales.
- Apparition secondairement d'un choc hémorragique, dont l'étiologie retenue est une rupture de l'artère splénique (faux anévrisme).
- Il a été transfusé de 11 CGR, 11 plasmas et un CPA et a bénéficié d'une embolisation de l'artère splénique.
- Après une stabilisation relative, le patient a présenté une détresse respiratoire aiguë grave évoquant un tableau d'œdème pulmonaire lésionnel dont l'évolution a été fatale.

- En l'absence d'autopsie, des examens post-mortems ont été réalisés ainsi que la bilan immunologique des donneurs.
- Mise en évidence chez une donneuse de CGR d'Anticorps anti-HLA classe I et II : anticorps anti-HLA B35, DR 11 et DR 17 reconnaissant les antigènes du patient.

## PSL inclus dans l'enquête



- 2 grossesses
- IVG (progéniteur différent de celui de ses enfants)
- Plusieurs fausses couches

→ Immunisation polyspécifique et titres élevés

**TRALI immunologique de grade 4  
et d'imputabilité certaine**