

LE TRALI, UN EFFET INDESIRABLE POST-TRANSFUSIONNEL MECONNU ET GRAVE : ETUDE DE 4 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

TRALI, A RARE AND SEVERE TRANSFUSION SIDE EFFECT: REPORT OF FOUR CASES AND A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

H.MENIF^{1, 2,*}; S. CHERIF^{1, 2}; I. BEN AMOR^{1, 2}; T. REKIK^{1, 2} ET J. GARGOURI^{1, 2}

1 : CRTS de Sfax, Université de Sfax- Tunisie

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax- Tunisie

E-mail de l'auteur correspondant : helamenif@yahoo.fr.

Résumé

Même si le risque des effets indésirables receveurs (EIR) post-transfusionnels est mieux maîtrisé, le risque « zéro » est inatteignable. Parmi les EIR, le TRALI (Transfusion Related Lung Injury) est rare mais grave et généralement méconnu. Ses mécanismes physiopathologiques sont divers et partiellement élucidés. Nous décrivons les différents aspects du TRALI, à travers quatre cas déclarés à l'unité d'hémovigilance du CRTS de Sfax. Le TRALI survient au cours ou dans les six heures d'une transfusion sanguine. Son diagnostic repose sur un faisceau de signes cliniques, radiologiques et immunologiques, après avoir éliminé les autres causes de détresse respiratoire aigüe. Chez nos patients, le diagnostic du TRALI a été retenu, sur des arguments cliniques, immunologiques et le lien temporel avec la transfusion. Le traitement est symptomatique similaire à celui d'un syndrome de détresse respiratoire d'autre origine. La prévention permet d'en diminuer le risque. Elle est primaire et secondaire, notamment basée, dans notre pays, sur l'éviction des donneurs à risque et, ailleurs, sur la déleucocytation systématique.

Une meilleure connaissance du TRALI et la surveillance étroite des transfusions, permettent une prise en charge précoce et un meilleur pronostic.

Mots - clés : TRALI ; Physiopathologie ; Diagnostic ; Prévention

Abstract

Abstract: Among transfusion side effects, TRALI (Transfusion Related Lung Injury) is a rare, severe and not well-known complication. Physiopathology of TRALI is partially elucidated.

Here we describe different aspect of TRALI through for cases of TRALI reported to our hemovigilance unit and a review of the literature. Diagnosis is based on clinical symptoms, pulmonary radiography and biology. Other aetiologies of acute respiratory distress had to be eliminated. In our patients, diagnosis was conducted on the basis of clinical symptoms, immunological examinations and temporal occurrence features of TRALI. Treatment is no specific, same as any acute respiratory distress.

Primary and secondary prevention helps risk management. It is mainly based, in our country, on the eviction of donors at risk of anti-leukocytes immunisation and, elsewhere, on universal leukoreduction.

Better knowledge of TRALI and close monitoring of transfusions allow early treatment and a better prognosis

Key-words: TRALI; Physiopathology; Diagnosis; Prevention

ملخص

حتى إذا تم التحكم بشكل أفضل في مخاطر التفاعلات الضارة بعد نقل الدم، فإن الخطر الصفر أو الغير موجود بعيد المنال. من بين هذه المخاطر نجد إصابة الرئة المرتبطة بنقل الدم و هذه الإصابة غير معروفة بشكل واسع. تبدو هذه الإصابة ذات آليات فيزيولوجية مرضية متنوعة و لكنها قليلة المعرفة بشكل واسع. قمنا بدراسة أربع حالات بوحدة اليقظة في نقل الدم بالمركز الجهوي لنقل الدم بصفاقس. تبقى الوقاية هامة لتوقي هذا النوع من المخاطر و هي وقاية أولية و ثانوية و خاصة في بلدنا و ذلك بالابتعاد عن المتبرعين بالدم ذوي الخطورة و في إطار أوسع على نزع الكريات البيض المنهجي.

تقع هذه الإصابة في غضون سنة ساعات من نقل الدم و يعتمد التشخيص على مجموعة من العلامات السريرية و الإشعاعية و المناعية و ذلك بعد التثبت من إقصاء تشخيص لضائقة التنفس الحادة.

وقع التشخيص لدى مرضانا بواسطة مؤشرات سريرية و مناعية و مؤشر العلاقة الزمنية مع نقل الدم. أما العلاج فكان مشابهاً لمتلازمة الضائقة الصدرية من نوع آخر. و تبقى معرفة هذه الإصابة الرئوية و المراقبة الدقيقة لنقل الدم من عوامل التشخيص الأفضل و الإدارة المبكرة للمرض.

الكلمات المفتاحية: إصابة الرئة الناجمة عن نقل الدم ; العلم الفيزيولوجي للأمراض ; التشخيص ; الوقاية

INTRODUCTION

En transfusion sanguine, si le risque « zéro » est inatteignable, l'occurrence des effets indésirables receveur (EIR) post-transfusionnels est actuellement mieux maîtrisée. Cette maîtrise passe, certes, par l'évolution de la science. La prévention, la surveillance étroite du patient et une meilleure connaissance de ces EIR y contribuent aussi de façon active.

Parmi les EIR, le TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury littéralement œdème pulmonaire lésionnel aigu post transfusionnel), constitue l'une des causes de morbi-mortalité post-transfusionnelles qui reste encore méconnue. C'est une atteinte rare mais grave [1]. En France, sa fréquence actuelle est estimée à 8 / 1 000 000 produits sanguins labiles (PSL) dont 70 à 90 % de formes graves. Le TRALI a été rapporté pour la première fois dans les années 1950 [2]. Il a été reconnu comme un syndrome clinique distinct en 1983 [3]. Il s'agit d'un œdème pulmonaire inflammatoire lésionnel majeur de la membrane alvéolaire. Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes et encore mal élucidés [4,5]. Il résulte de la présence d'un conflit immunologique ou de modificateurs de la réponse biologique (Biological Resonse Modificatoros : BRM) [6].

Le diagnostic du TRALI est clinique et radiographique. Il se manifeste par un tableau non spécifique d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, survenant au cours ou dans les six heures suivant une transfusion. Les symptômes peuvent notamment être pris pour ceux d'un œdème pulmonaire de surcharge (Transfusion Acute Ciruclatory Overload : TACO), principal diagnostic différentiel du TRALI.

Le traitement est symptomatique similaire à celui d'un syndrome de détresse respiratoire aigu d'autre origine, et dépend de sa gravité. Une enquête étiologique permet d'orienter vers le mécanisme physiopathologique du TRALI. La prévention primaire et secondaire permet d'en diminuer le risque.

Les différents aspects sont décrits à travers quatre cas déclarés à l'unité d'hémovigilance du Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS) de Sfax et une revue brève de la littérature. Les particularités tunisiennes sont soulignées.

MATERIEL ET METHODES

Les EIR dont les TRALI déclarés à l'unité

d'hémovigilance du CRTS de Sfax ont été recensés à partir du registre de traçabilité des EIR sur une période de 7 ans (de 2015 à 2021). Le nombre de produits sanguins labiles (PSL) distribués pendant la même période a été relevée à partir du rapport d'activité annuel.

L'incidence du TRALI chez les patients transfusés par des PSL issus du CRTS de Sfax a été calculée pour 1 000 000 de PSL distribués et par rapport aux total des EIR déclarés pour 100 000 PSL distribués. Les données des observations de TRALI ont été recueillies à partir des FIT (fiche d'incident transfusionnel) [7] transmise par le médecin transfuseur. Les données étaient relatives à la transfusion (type, qualité, quantité) ; aux EIR (délai par rapport à la transfusion, imputabilité transfusionnelle, gravité, symptômes, explorations) ; aux traitements ; à l'évolution et aux résultats de l'enquête immuno-hématologique comportant un test direct à l'antiglobuline anti-IgG et anti-C3d ; une recherche d'anticorps irréguliers par test indirect à l'antiglobuline sur carte en gel ID-Diamed (laboratoire d'hémobiologie du CRTS de Sfax) et une recherche d'anticorps anti-HLA par technique Lumiex® (laboratoire d'immunologie du CHU Hédi Chaker de Sfax). Les caractéristiques des donneurs (sexe, antécédents) des PSL suspectés d'être impliqués dans le TRALI ont été relevées à partir du logiciel médico-technique HématosII G3.8 de MedInfo de gestion des donneurs de sang. Les critères diagnostiques sont ceux des recommandations internationales établies par le dernier consensus en date (2019) pour la définition du TRALI [7].

La gravité a été notée sur une échelle de 1 à 4 (1 : absence de menace vitale immédiate ou à long terme ; 2 : morbidité à long terme ; 3 : menace vitale immédiate et 4 : décès)[7].

OBSERATION 1

Patiente de 78 ans, aux antécédents de 3 gestes, 3 pares et d'arythmie complète par fibrillation auriculaire sous anti-vitamines-K. Hospitalisée pour prise en charge d'une ischémie aiguë des membres inférieurs. Six plasmas frais congelés (PFC) iso-groupe ont été transfusés en préopératoire pour corriger un taux de prothrombine à 30%. Trente minutes après le début de la transfusion du dernier PFC, la patiente a brutalement présenté une dyspnée aiguë avec désaturation sans fièvre ni état de choc ni signes d'insuffisance cardiaque gauche.

La tomodensitométrie thoracique a objectivé des images en faveur d'un œdème aigu pulmonaire (OAP) lésionnel. La patiente a reçu une oxygénothérapie à fort débit. Elle est décédée des suites du SDRA sévère au bout de 72 heures de réanimation. La gravité a été cotée à 4. Les examens immunohématologiques étaient négatifs. Deux des donneurs de PFC étaient de sexe féminin.

OBSERATION 2

Patiente âgée de 30 ans, 1 geste, 1 pare, a présenté suite à un accouchement par voie basse, un choc hémorragique du post partum compliqué d'une insuffisance rénale organique. Lors du 1^{er} épisode transfusionnel, 4 concentrés de globules rouges (CGR) phénotypés et 4 PFC ont été passés pour une anémie à 5,6 g/dL sans EIR. Deux semaines après, une 2^{ème} transfusion a été indiquée en per-dialyse pour anémie persistante à 6,5 g/dL. Cinq minutes après le début de la transfusion du 1^{er} CGR, la patiente a brutalement présenté un état d'agitation, une dyspnée, des nausées et des vomissements. Sa saturation à l'air ambiant était de 79%, elle était apyrétique sans signes de choc ni d'insuffisance cardiaque gauche. La radiographie thoracique n'a pas été réalisée. L'évolution était favorable sous oxygénothérapie au masque à haute concentration et hydrocortisone. La gravité a été cotée à 3. Les examens immuno-hématologiques étaient négatifs. Les anticorps anti HLA de classe I étaient faiblement positifs. Les donneurs étaient de sexe masculin. Les transfusions ultérieures par du sang déleucocyté étaient passées sans EIR.

OBSERATION 3

Patiente âgée de 42 ans, 2 gestes, 2 pares. Aux antécédents de syndrome myélodysplasique évoluant depuis 24 ans sous Azacitidine et transfusions itératives. La transfusion de 2 CGR phénotypés a été indiquée pour une anémie à 6 g/dL mal tolérée.

Trentes minutes après la transfusion du 1^{er} CGR, la patiente a présenté une détresse respiratoire aiguë avec angoisse, sensation d'oppression thoracique, dyspnée et désaturation à 88% sans fièvre, ni état de choc ni signes de surcharge circulatoire.

La radiographie thoracique n'a pas été réalisée. L'évolution était favorable sous oxygénothérapie au masque à haute concentration et hydrocortisone. La gravité a été cotée à 3. L'enquête immunohématologie a conclu à la présence d'anticorps de type IgG sur les hématies de l'échantillon pré-et post-transfusionnel sans spécificité retrouvée. La recherche des anticorps anti-HLA classe I était positive. Les donneurs étaient sexe masculin. Les transfusions ultérieures par du sang déleucocyté étaient passées sans EIR.

OBSERATION 4

Patiente âgée de 83 ans sans antécédents a été admise pour exploration d'une anémie profonde. Elle a été transfusée par 2 CGR phénotypés pour une anémie à 3,3 g/dL. Huit minutes après le début de la transfusion du 2^{ème} CGR, la patiente a présenté des frissons-hyperthermie, une dyspnée, des nausées et des vomissements. Sa saturation à l'air ambiant était de 88%, sans état de choc ni signes de surcharge circulatoire. L'état clinique, initialement stabilisé sous oxygénothérapie au masque, hydrocortisone et diurétiques, s'est rapidement dégradé. La patiente est décédée 12 heures après la transfusion. La gravité du TRALI était cotée à 4. L'enquête immuno-hématologie a retrouvé des IgG fixés sur le prélèvement pré-transfusionnel. Le CGR incriminé était issu de donneur de sexe masculin.

Au total, sur les sept dernières années, 4 cas de TRALI (tableaux I) ont été déclarés parmi 330 EIR pour 430 593 PSL transfusés. Soit une incidence de 1,3 % des EIR pour 100 000 PSL distribués et une incidence de TRALI de 9,3 / 1 000 000 PSL distribués.

Tableau I: Caractéristiques des cas de TRALI déclarés au CRTS de Sfax.

Cas	Age (ans)	Sexe	Antécédents	Diagnostic	Motif de la transfusion	PSL	Délai TRALI	Fièvre	Choc	Dyspnée	Dé- SaO2	Radiologie	Evolution	Gravité
1	78	F		Ischémie aigue du membre	TP bas	PFC	30min	Non	Non	Oui	Oui	Œdème lésionnel	Décès	4
2	30	F		Etat de choc hémorragique	Anémie	CGR	5min	Non	Non	Oui	Oui	NF*	Guérison	3
3	42	F		Syndrome myélodysplasique	Anémie	CGR	30min	Non	Non	Oui	Oui	NF*	Guérison	3
4	83	F		Exploration d'une anémie	Anémie	CGR	8 min	Oui	Non	Oui	Oui	NF*	Décès	4

PSL : Produits Sanguins Labiles ; PFC : Plasma Frais Congelé ; CGR : Concentré de Globules Rouges ;

F : Féminin ; dé-SaO2 : dé-saturation artérielle en oxygène ; *NF : non fait.

DISCUSSION

A travers quatre cas de TRALI déclarés en sept années, les différents aspects de cet EIR grave et souvent méconnu sont décrits. Les particularités tunisiennes sont soulignées.

Le TRALI a été, pour la première fois, défini en 2004 par la conférence de consensus de Toronto [8] comme un œdème pulmonaire lésionnel aigu (ALI : Acute Lung Injury) survenant au cours ou dans les 6 heures suivant une transfusion et évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sans autre facteur de risque de SDRA [8]. Le TRALI est dit "possible" en présence d'autres facteurs d'ALI. Le dernier consensus sur le TRALI, établi en 2019 par un groupe d'experts internationaux, abandonne le terme "TRALI possible". Le TRALI est désormais classé en deux types - I et II- selon l'absence ou la présence de facteur de risque de SDRA [7].

L'incidence du TRALI varie de 2,6 à 17,6 / 1 000 000 PSL transfusés selon les pays [9]. Dans le passé, l'incidence réelle du TRALI était sous-estimée du fait de sa rareté, de sa méconnaissance [10]. Dès sa reconnaissance en tant que pathologie à part entière, le TRALI s'était imposé comme un phénomène de mode et les TACO étaient souvent pris pour des TRALI [10]. Depuis sa meilleure connaissance et les mesures préventives adoptées, son incidence a progressivement diminué. En France, elle est passée de 18,7/1 000 000 PSL entre 2007 et 2013 [9] à 8/1 000 000 PSL entre 2015 et 2020 [11].

Chez nos patients, l'incidence du TRALI était de 1,3 % des EIR pour 100 000 PSL distribués contre 0,5 % en France durant la même période. Cette différence est très probablement expliquée par l'absence de déleucocytation systématique en Tunisie. L'incidence du TRALI / 1 000 000 PSL chez nous est proche de celle rapportée en France (respectivement 9,3 et 8/ 1 000 000 PSL distribués). Elle est probablement sous-estimée du fait d'une sous déclaration des tous les EIR en Tunisie [11].

Le TRALI est un œdème pulmonaire lésionnel majeur de la membrane alvéolaire. Il est secondaire à une activation des granulocytes au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires dont la perméabilité est augmentée. Les alvéoles se remplissent d'un exsudat séreux [12]. Le degré de diminution de la diffusion de l'oxygène et de la capacité résiduelle fonctionnelle qui s'en suit conditionne la gravité du TRALI.

Les mécanismes physiopathologiques, encore mal connus, font intervenir : le receveur, le donneur et/ou le PSL. Trois hypothèses sont décrites. Dans la 1^{ère} (agression unique ou antigen-antibody hypothesis), les anticorps anti-HLA de classe I ou II et les anti-HNA (Human Neutrophil Antigen) [13-14] contenus dans le PSL activent les granulocytes, libèrent les radicaux libres de NO et les cytokines pro-inflammatoires (IL- 1, IL-8, TNFa) [15] qui déclenchent le TRALI. Les PSL impliqués sont issus de donneuses multipares ou de donneur(s) transfusé(es) [16-17]. Les anticorps en cause, peuvent ne pas être détectés. Seuls, ils peuvent ne pas entraîner le TRALI. D'où la 2^{ème} hypothèse (double agression ou two hits model) [18-20]. Le 2^{ème} « hit » intervient sur un terrain prédisposant qui constitue le « 1^{er} hit » : chirurgie cardiaque, ventilation mécanique Le « 1^{er} hit » induit une activation endothéliale et une leucostase pulmonaire. Le 2^{ème} « hit » induit la libération des radicaux oxydants et des enzymes granulocytaires engendrant le TRALI [21]. Le 2^{ème} « hit » est déclenché par des anticorps anti-leucocytaires [13] ou des BRM, lipides bioactifs, CD40 soluble et microvésicules, [22-26] libérés lors du stockage des PSL [27]. Le TRALI est dit inversé lorsque l'anticorps est apporté par le receveur [28]. Depuis l'adoption de la déleucocytation systématique, le TRALI inversé est devenu rare [29] et les PSL incriminés sont devenus majoritairement des CGR plus que les PSL riches en plasma (PFC et les concentrés plaquettaires) [30-33]. Ce n'est, hélas, pas le cas de notre pays. La déleucocytation y est uniquement réservée à de rares indications à cause de son incidence budgétaire.

Dans la 3^{ème} hypothèse (seuil de déclenchement ou threshold model), la plus récente, le TRALI est considéré multifactoriel [12]. Il se déclenche lorsque le seuil de l'un ou de l'autres des facteurs relatifs aux patients et/ou aux PSL est atteint [34]. Ainsi, le TRALI peut être induit par un PSL fortement délétère chez un patient faiblement prédisposé, et vice versa.

Dans notre série, le TRALI inversé a prédominé. Dans trois cas [2-4], des anticorps sériques ou fixés ont été mis en évidence chez des patientes multipares et/ou polytransfusées. Les donneurs étaient de sexe masculin sans antécédents transfusionnels, excluant l'apport des anticorps par les PSL. La 1^{ère} patiente était multipare sans anticorps détectables et deux PFC étaient issus de donneuses de sexe féminin. Ce qui ne permettait pas de trancher sur le mécanisme exact.

Cette prédominance du TRALI inversé s'explique par la multiparité, fréquence chez les personnes âgées dans notre pays, et par l'absence de déleucocytation systématique des PSL.

Le diagnostic du TRALI est clinique et radiologique. Il se manifeste par une détresse respiratoire aiguë d'installation rapidement progressive ou dans les six heures suivant la transfusion [7]. Ce lien temporel est un critère capital de diagnostic et d'imputabilité transfusionnelle. La clinique associe classiquement dyspnée, cyanose, toux et expectoration mousseuse, râles crépitants et désaturation en oxygène [35-37]. Une hypotension artérielle ne répondant pas au remplissage vasculaire et une élévation de la température centrale sont fréquentes [37-38]. La radiographie thoracique montre classiquement des infiltrats pulmonaires bilatéraux avec aspect d'œdème alvéolaire constituant à l'extrême un « poumon blanc » bilatéral [39-42].

Aucun test biologique n'est spécifique du diagnostic. Une neutropénie transitoire, secondaire à la séquestration des PNN dans la circulation pulmonaire est évocatrice [5-43] mais inconstante (5 à 35% des cas) [37]. Il en est de même pour la thrombopénie [39]. L'examen du liquide alvéolaire montre un exsudat riche en protéines [43]. La gazométrie artérielle montre une hypoxémie avec une désaturation en oxygène $SpO_2 \leq 90\%$ ou un rapport $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg [38-41].

Dans notre série, le diagnostic du TRALI a été posé devant des arguments cliniques (facteur prédisposant chez le patient, détresse respiratoire aiguë avec désaturation, absence de signes de surcharge, lien temporel avec la transfusion). La radiographie thoracique n'a pas été pratiquée chez 3 de nos patients, entravée par l'urgence des soins.

Le TRALI doit être différencié de l'œdème pulmonaire aigu de surcharge (TACO : Transfusion Acute Circulatory Overload), et des autres EIR graves notamment les choc anaphylactique, toxico-infectieux et hémolytique post-transfusionnels. Il est important de savoir différencier le TACO du TRALI [5-7]. Les tableaux et les terrains sont proches. Le diagnostic du TACO est celui d'une surcharge chez un receveur dont le système circulatoire est dépassé [44-45], contrairement au TRALI où l'alvéole pulmonaire est lésée. La distinction repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques précédemment décrits. Une échographie transthoracique montrant une fonction cardiaque diminuée, une hypokinésie segmentaire, une cardiopathie sous-jacente et/ou un

BNP et de NT-proBNP élevé permettent de différencier un TACO. Les autres tests sont souvent invasifs et s'appuient sur la mesure de la pression capillaire pulmonaire d'occlusion (PAPO) par cathétérisme droit ou sur le rapport protéines de l'œdème alvéolaire / protéines.

Le choc anaphylactique post-transfusionnel associe des signes allergiques à un bronchospasme, une tachypnée, une respiration sifflante, un stridor et une cyanose. [41-46-47]. Il n'y a pas d'œdème pulmonaire en général et la radiographie pulmonaire est normale [46]. Dans le choc toxico-infectieux, les symptômes peuvent être associés [41-48-49] à un SDRA secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée [50] rendant le diagnostic différentiel difficile. L'infection du receveur est documentée par une série d'hémocultures, et la contamination du PSL par examen direct et une culture. Le choc hémolytique par incompatibilité ABO est, quant à lui, plus précoce, survenant dès les premières minutes de la transfusion et associe des douleurs lombaires à des signes d'hémolyse intravasculaire aiguë [41-51]. Il peut secondairement se manifester par des signes respiratoires [52]. L'erreur transfusionnelle, rapidement constatée permet de redresser le diagnostic.

En Tunisie, la déclaration des EIR dont le TRALI est réglementaire (circulaire relative en hémovigilance 24/2007). Elle débouche sur une enquête étiologique permettant d'élucider le mécanisme physiopathologique et conduire les mesures préventives. La découverte d'un donneur porteur d'anticorps pathogènes, engendre, en théorie, le retrait des PSL issus de ce donneurs et son exclusion définitive du don. En pratique, cette mesure ne peut être effective que dans les structures transfusionnelles ayant une traçabilité informatique donneur-receveur ce qui est seulement le cas des centres de transfusion universitaires en Tunisie. Ailleurs, il sera difficile de retrouver de tels donneurs et de les contre-indiquer de dons futurs.

La présence d'anticorps chez les receveurs, indique en prévention secondaire l'utilisation de sang déleucocytés et/ou dépourvu de l'antigène, plus facile à mettre en place dans les centres que dans les banques de sang tunisiennes. Dans les groupes granulocytaires les épreuves de compatibilité croisée ne sont pas réalisées en Tunisie.

Le traitement est, symptomatique, comme dans les autres étiologies de SDRA. L'oxygénothérapie est préconisée dans les formes légères et la ventilation mécanique dans les formes graves en milieu de

réanimation [43-53] soit dans 70 à 90% des formes [39-54]. Si la transfusion est en cours, elle doit être immédiatement arrêtée.

Le recours de la corticothérapie, comme dans nos observations, a été rapportée mais sans intérêt démontré [30-39-55].

Le TRALI est un EIR grave. Aux États-Unis, entre 2015 et 2019, le TRALI avait occupé le 2^{ème} rang de mortalité post transfusionnelle (24 %) après le TACO (34 %). Cette gravité a aussi bien été retrouvée chez nos patients dont eux décès et deux ayant eu un score de gravité à 3.

Une surveillance étroite de la transfusion est, par ailleurs, la clé d'une prise en charge précoce.

La prévention du TRALI se décline en primaire et secondaire. La prévention primaire comporte plusieurs volets :

- Exclusion définitive des donneurs aux antécédents transfusionnels, mesure peu coûteuse et facile à mettre en place même en Tunisie. Elle sera plus efficace en cas de gestion informatique des dossiers des donneurs garantissant une traçabilité totale des antécédents, comme dans les centres de transfusion sanguine universitaires en Tunisie.

- Exclusion des donneuses de sexe féminin du don de plasma. La stratégie « male-only plasma » a conduit à une réduction de l'incidence du TRALI au Royaume Unis où elle est passée de 36 en 2003 à 23 en 2004 et 2005 puis à 10 en 2006 [56]. D'où son adoption par d'autres pays comme les Pays Bas, l'Allemagne et le Canada.... Une méta-analyse sur son efficacité a montré une baisse significative de l'incidence de TRALI de 73 % et de sa mortalité [57]. En Tunisie, l'exclusion des donneuses de sexe féminin notamment celles ayant des antécédents obstétricaux reste un moyen de prévention peu coûteux et facilement applicable. Par ailleurs, la majorité des donneurs de sang sont de sexe masculin.

- Exclusion de donneuses femmes ayant eu au moins une grossesse et dont les PSL ont été dépistés positifs pour les anticorps anti-HLA et et/ou autres alloanticorps [58-59]. Cette mesure a montré son efficacité dans plusieurs pays comme le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France et les États-Unis [9-60-61-62]. Cette option présente des incidences budgétaires et organisationnelles incompatibles avec les moyens de la Tunisie.

- Le pooling de plasma et son traitement par solvant/détergent [63-64] permet de diluer d'éventuels anticorps et/ou de les neutraliser avec une efficacité prouvée [65-67].

Les incidences budgétaires et organisationnelles sont de même incompatibles avec les moyens de la Tunisie.

- La déleucocytation universelle des PSL joue un rôle important dans la prévention primaire du TRALI en agissant à plusieurs niveaux. Elle permet de diminuer le risque de formation de BMR largués par les leucocytes lors du stockage des PSL [24-68-69]. Elle permet de prévenir le risque de TRALI inversé en empêchant l'agression des leucocytes du donneur par les anticorps du receveur et surtout en permettant de diminuer de façon drastique l'alloimmunisation anti-leucocytaire post-transfusionnelle [29]. Aux États Unis, avec cette mesure, le taux de TRALI a diminué de 83 % de 1994 à 2007. Il est passé 2,8 à 0,48 cas pour 100 000 composants transfusés [70].

- Au même titre que la déleucocytation, la déplasmatisation par lavage des PSL permet d'éliminer tous les médiateurs, immunologiques ou non, en se débarrassant du plasma [71-72]. Ses incidences organisationnelles, budgétaires et sur la stérilité du PSL limitent sa pratique.

- La prévention secondaire : En cas de déclaration d'un TRALI, les restants PSL correspondant au don impliqué sont rappelés pour destruction et les donneurs définitivement exclus du don.

En résumé, dans notre pays, les moyens de prévention du TRALI sont donc restreints à l'éviction des donneurs transfusés et des donneuses multipares du don, au rappel des PSL issus d'un même don incriminé et exclusion définitive du donneur en cause d'un TRALI. Ces mesures ne peuvent être totalement maîtrisées que dans les centres de transfusion universitaires qui ont une traçabilité informatique. La déleucocytation, est indiquée en prévention secondaire en cas de cas de TRALI déclaré.

Enfin, n'oublions pas la surveillance étroite des transfusions, comme un pilier peu coûteux l'hémovigilance.

CONCLUSION

Le TRALI est un EIR, rare, grave et souvent méconnu. Comme les autres EIR, il serait sous-déclaré en Tunisie.

Quelques défaillances ont été notées chez nos patients sans pour autant entraver le diagnostic ni la prise en charge.

Les actions d'amélioration proposées pour pallier à ces défaillances sont : être plus rigoureux dans la demande des explorations radiologiques et des explorations immunologiques chez nos patients. Mettre à disposition des sérothèques des donneurs ou des mécanismes de leur convocation pour les tests immunologiques. Ceci est important afin mieux cibler l'exclusion des donneurs en cause en cas de transfusion de PSL multiples.

Sensibiliser les prescripteurs et les transfuseurs au TRALI qui reste encore méconnu et sous-diagnostiqué et à l'importance de la déclaration en hémovigilance.

Enfin, proposer aux instances nationales de décision l'adoption de la déleucocytation universelle des PSL dont les bénéfices dépassent de loin la seule prévention du TRALI.

REFERENCES

- [1] Jackson DE. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) Risk Reduction Measures and The Impact on Preventing TRALI: Systematic Review and Meta-Analysis. *12(450):11.*
- [2] Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med. 15 oct 1951;51(20):2399- 2402.*
- [3] Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis. juill 1983;128(1):185-189.*
- [4] Bernasinski M, Malinovsky JM, Roger PA, Zogheib E, Laperche S, Garraud O, et al. Les complications de la transfusion sanguine. *Anesthésie & Réanimation. mai 2019;5(3):157-174.*
- [5] Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood. 25 avr 2019;133(17):1840-1853.*
- [6] Tung JP, Chiaretti S, Dean MM, Sultana AJ, Reade MC, Fung YL. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Reviews. 5 janv 2022;100926.*
- [7] Fiche d'incident transfusionnel. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/images/cir2015/cir472.pdf>.
- [8] Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion. déc 2004;44(12):1774-1789.*
- [9] Andreu G, Boudjedir K, Muller JY, Pouchol E, Ozier Y, Fevre G, et al. Analysis of Transfusion-Related Acute Lung Injury and Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Reported to the French Hemovigilance Network From 2007 to 2013. *Transfusion Medicine Reviews. janv 2018;32(1):16-27.*
- [10] Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)--under-diagnosed and under-reported. *Br J Anaesth. mai 2003;90(5):573-576.*
- [11] ANSM 2020. Rapport annuel Hémovigilance 2015-2020. [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rapport-dactivite-hemovigilance-2020-des-conclusions-rassurantes>
- [12] Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol. mars 2007;136(6):788-799.*
- [13] Peters AL, Van Stein D, Vlaar APJ. Antibody-mediated transfusion-related acute lung injury; from discovery to prevention. *Br J Haematol. sept 2015;170(5):597-614.*
- [14] Kuldane SA, Kelher M, Silliman CC. Risk factors, management and prevention of transfusion-related acute lung injury: a comprehensive update. *Expert Rev Hematol. 2019;12(9):773-785.*
- [15] Sachs UJH, Wasel W, Bayat B, Bohle RM, Hattar K, Berghöfer H, et al. Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood. 13 janv 2011;117(2):669-677.*
- [16] Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch Michael P, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy: HLA ANTIBODIES IN BLOOD DONORS. *Transfusion. sept 2009;49(9):1825-1835.*
- [17] Middelburg RA, Porcelijn L, Lardy N, Briët E, Vrieling H. Prevalence of leucocyte antibodies in the Dutch donor population: Leucocyte antibodies in Dutch blood donors. *Vox Sanguinis. avr 2011;100(3):327-335.*
- [18] Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury: Report of a Clinical Look-Back Investigation. *JAMA. 17 avr 2002;287(15):1968.*
- [19] Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Potential pathways of development, strategies for prevention and treatment, and future research directions. *Blood Reviews. 5 janv 2022;100926.*
- [20] Wyman TH, Bjornsen AJ, Elzi DJ, Smith CW, England KM, Kelher M, et al. A two-insult in vitro model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release. *American Journal of Physiology-Cell Physiology. 1 déc 2002;283(6):C1592-1603.*
- [21] Fung YL, Silliman CC. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfusion Medicine Reviews. oct 2009;23(4):266-283.*
- [22] Kelher MR, Masuno T, Moore EE, Damle S, Meng X, Song Y, et al. Plasma from stored packed red blood cells and MHC class I antibodies causes acute lung injury in a 2-event in vivo rat model. *Blood. 26 févr 2009;113(9):2079-2087.*
- [23] Tariket S, Sut C, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Pozzetto B, Garraud O, et al. Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol. mai 2016;9(5):497-508.*
- [24] Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood. 1 oct 2006;108(7):2455-2462.*
- [25] Silliman CC, Moore EE, Kelher MR, Khan SY, Gellar L, Elzi DJ. Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury. *Transfusion. déc 2011;51(12):2549-2554.*
- [26] Xie R, Yang Y, Zhu Y, Gao L, Jiang X, Sun J, et al. Microparticles in red cell concentrates prime polymorphonuclear neutrophils and cause acute lung injury in a two-event mouse model. *International Immunopharmacology. févr 2018;55:98-104.*

- [27] Middelburg RA, van der Bom JG. Transfusion-related acute lung injury not a two-hit, but a multicausal model. *Transfusion*. mai 2015;55(5):953-960.
- [28] De Clippel D, Emonds MP, Compernelle V. Are we underestimating reverse TRALI? *Transfusion*. 2019;59(9):2788-2793.
- [29] Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*. févr 2003;43(2):177-184.
- [30] Knopfmacher AM. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). In: Nates JL, Price KJ, éditeurs. *Oncologic Critical Care*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1191-1196.
- [31] Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg*. mars 2009;108(3):770-776.
- [32] Müller MCA, van Stein D, Binnekade JM, van Rhenen DJ, Vlaar APJ. Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a meta-analysis: The Impact of TRALI Prevention Strategies. *Transfusion*. janv 2015;55(1):164-175.
- [33] Holness L, Knippen M, Simmons L, Lachenbruch P. Fatalities caused by TRALI. *Transfusion Medicine Reviews*. juill 2004;18(3):184-188.
- [34] Middelburg RA, van der Bom JG. Transfusion-related acute lung injury not a two-hit, but a multicausal model: TRALI not a Two-Hit, but a Multicausal Model. *Transfusion*. mai 2015;55(5):953-960.
- [35] Vlaar APJ, Porcelijn L, van Rooijen-Schreurs IHM, Lardy NM, Kersten MJ, Juffermans NP. The divergent clinical presentations of transfusion-related acute lung injury illustrated by two case reports. *Med Sci Monit*. oct 2010;16(10):CS129-134.
- [36] Kim J, Na S. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol*. avr 2015;68(2):101-105.
- [37] Mannem HC, Donahoe MP. Transfusion and Acute Respiratory Distress Syndrome: Clinical Epidemiology, Diagnosis, Management, and Outcomes. In: Lee JS, Donahoe MP, éditeurs. *Hematologic Abnormalities and Acute Lung Syndromes*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 213-228. (Respiratory Medicine).
- [38] Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review: *Critical Care Medicine*. avr 2005;33(4):721-726.
- [39] Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *The Lancet*. 14 sept 2013;382(9896):984-994.
- [40] Carcano C, Okafor N, Martinez F, Ramirez J, Kanne J, Kirsch J. Radiographic manifestations of transfusion-related acute lung injury. *Clinical Imaging*. nov 2013;37(6):1020-1023.
- [41] Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 15 mars 2005;105(6):2266-2273.
- [42] Meyer DE, Reynolds JW, Hobbs R, Bai Y, Hartwell B, Pommerening MJ, et al. The Incidence of Transfusion-Related Acute Lung Injury at a Large, Urban Tertiary Medical Center: A Decade's Experience. *Anesth Analg*. 2018;127(2):444-449.
- [43] Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Chest*. juill 2004;126(1):249-258.
- [44] Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion: VOLUME OVERLOAD AFTER PLASMA TRANSFUSION. *Transfusion*. janv 2012;52(1):160-165.
- [45] Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients: TACO IN MEDICAL ICU. *Transfusion*. févr 2011;51(2):338-343.
- [46] Savage WJ, Tobian AAR, Savage JH, Wood RA, Schroeder JT, Ness PM. Scratching the surface of allergic transfusion reactions: ALLERGIC TRANSFUSION REACTIONS. *Transfusion*. juin 2013;53(6):1361-1371.
- [47] García Erce JA, Quintana Díaz M. Acute respiratory distress secondary to blood transfusion. *Med Intensiva*. 1 oct 2017;41(7):444-445.
- [48] Rollins MD, Molofsky AB, Nambiar A, Pandey S, Weiskopf RB, Toy P. Two septic transfusion reactions presenting as transfusion-related acute lung injury from a split platelethpheresis unit. *Crit Care Med*. août 2012;40(8):2488-2491.
- [49] Laperche S, Lefrère JJ, Morel P, Pouchol E, Pozzetto B. Transfusion sanguine: en toute sécurité infectieuse. *La Presse Médicale*. févr 2015;44(2):189-199.
- [50] Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial Contamination of Blood Components: Risks, Strategies, and Regulation. *Hematology*. 1 janv 2003;2003(1):575-589.
- [51] Cottureau A, Masseur A, Guitton C, Betbeze V, Frot AS, Hamidou M, et al. Œdème pulmonaire lésionnel aigu post-transfusionnel ou Trali. *La Revue de Médecine Interne*. juill 2007;28(7):463-470.
- [52] Suddock JT, Crookston KP. *Transfusion Reactions*. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- [53] Cho MS, Modi P, Sharma S. Transfusion-related Acute Lung Injury. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [54] Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med*. mai 2006;34(5 Suppl):S114-117.
- [55] Kim J, Na S. Transfusion-related acute lung injury; clinical perspectives. *Korean J Anesthesiol*. avr 2015;68(2):101-105.
- [56] Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion*. mars 2009;49(3):440-452.
- [57] Schmickl CN, Mastrobuoni S, Filippidis FT, Shah S, Radic J, Murad MH, et al. Male-Predominant Plasma Transfusion Strategy for Preventing Transfusion-Related Acute Lung Injury: A Systematic Review. *Critical Care Medicine*. janv 2015;43(1):205-225.
- [58] Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch Michael P, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy: HLA ANTIBODIES IN BLOOD DONORS. *Transfusion*. sept 2009;49(9):1825-1835.
- [59] Bierling P, Bux J, Curtis B, Flesch B, Fung I, Lucas G, et al. Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. *Vox Sanguinis*. avr 2009;96(3):266-269.

- [60] Vossoughi S, Gorlin J, Kessler DA, Hillyer CD, Van Buren NL, Jimenez A, et al. Ten years of TRALI mitigation: measuring our progress. *Transfusion*. août 2019;59(8):2567-2574.
- [61] Funk MB, Guenay S, Lohmann A, Henseler O, Heiden M, Hanschmann KMO, et al. Benefit of transfusion-related acute lung injury risk-minimization measures - German haemovigilance data (2006-2010): TRALI risk-minimization activity - German haemovigilance data. *Vox Sanguinis*. mai 2012;102(4):317-323.
- [62] Lucas G, Win N, Calvert A, Green A, Griffin E, Bendukidze N, et al. Reducing the incidence of TRALI in the UK: the results of screening for donor leucocyte antibodies and the development of national guidelines: Reducing the incidence of TRALI in the UK. *Vox Sanguinis*. juill 2012;103(1):10-17.
- [63] Otrrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Transfusion-related acute lung injury risk mitigation: an update. *Vox Sang*. nov 2017;112(8):694-703.
- [64] Muller MC, Porcelijn L, Vlaar AP: Prevention of immune-mediated transfusion- related acute lung injury; from bloodbank to patient. *Curr Pharm Des* 2012; 18:3241–3248.
- [65] Sinnott P, Bodger S, Gupta A, Brophy M. Presence of HLA antibodies in single-donor-derived fresh frozen plasma compared with pooled, solvent detergent-treated plasma (OctaplasR). *Eur J Immunogenet*. déc 2004;31(6):271-274.
- [66] Flesland O, Seghatchian J, Solheim BG. The Norwegian plasma fractionation project—a 12 year clinical and economic success story. *Transfusion and Apheresis Science*. févr 2003;28(1):93-100.
- [67] Sachs UJH, Kauschat D, Bein G. White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion*. oct 2005;45(10):1628-1631.
- [68] Maślanka K, Smoleńska-Sym G, Michur H, Wróbel A, Lachert E, Brojer E. Lysophosphatidylcholines: Bioactive Lipids Generated During Storage of Blood Components. *Arch Immunol Ther Exp*. févr 2012;60(1):55-60.
- [69] Nagura Y, Tsuno NH, Ohkawa R, Nojiri T, Tokuhara Y, Matsuhashi M, et al. Inhibition of lysophosphatidic acid increase by prestorage whole blood leukoreduction in autologous CPDA-1 whole blood. *Transfusion*. déc 2013;53(12):3139-3148.
- [70] Blumberg N, Heal JM, Gettings K, Phipps RP, Masel D, Refaai M, et al. An association between decreased cardiopulmonary complications (TRALI and TACO) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion*. déc 2010;50(12):2738-2744.
- [71] Peters AL, van Hezel ME, Juffermans NP, Vlaar APJ. Pathogenesis of non-antibody mediated transfusion-related acute lung injury from bench to bedside. *Blood Rev*. janv 2015;29(1):51-61.
- [72] Dunbar NM. Current options for transfusion-related acute lung injury risk mitigation in platelet transfusions: Current Opinion in Hematology. nov 2015;22(6):554-558.