



Le syndrome respiratoire aigu post transfusionnel au sein de la population pédiatrique

France Gauvin, MD, CHU Sainte-Justine

Heather Hume, MD, CHU Sainte-Justine

Pierre Robillard, MD, Institut national de santé publique du Québec

La transfusion de produits sanguins peut provoquer diverses réactions transfusionnelles. Certaines sont responsables de complications pulmonaires, soit la surcharge circulatoire, l'anaphylaxie, la contamination bactérienne et le syndrome respiratoire aigu post transfusionnel (TRALI), une complication rare mais potentiellement fatale. Le TRALI est maintenant la principale cause de décès post transfusionnels déclarés à la *Food and Drug Administration* des États-Unis¹ et au Système de surveillance des incidents transfusionnels du Canada (résultats non publiés).

Même si le TRALI est dépisté plus fréquemment en pratique clinique et qu'il est décrit et étudié davantage dans les publications scientifiques, il demeure probablement sous-diagnostiqué et sous-déclaré. Le présent article contient une analyse de la physiopathologie, de la présentation clinique, du diagnostic et du traitement du TRALI ainsi qu'un bref exposé des stratégies de prévention possibles de ce syndrome.

Quelle est l'incidence du TRALI?

L'incidence de TRALI déclarés dans les populations adultes varie de 1:1 000 à 1:560 000 habitants, selon le produit sanguin administré²⁻⁵. La vaste fourchette d'incidences déclarées est imputable aux diverses définitions utilisées dans les études ou les systèmes de surveillance, aux divers critères diagnostiques, aux qualités variées des données utilisées à titre de dénominateur (produits émis par rapport aux produits transfusés) et, surtout, au fait que les chiffres soient dérivés d'études prospectives ou de systèmes de surveillance ainsi que, dans le dernier cas, à la qualité de ce système. Aucune publication scientifique fiable ne traite de l'incidence du TRALI au sein de la population pédiatrique, et les preuves des TRALI chez les enfants ne sont étayées que par des rapports de cas publiés⁶⁻⁸. Des cas ont également été déclarés chez des nouveau-nés⁹⁻¹⁰. Dans une étude récente effectuée à l'unité de soins intensifs pédiatriques du CHU Sainte-Justine, l'incidence était de 1:2 500 enfants¹¹. Le Programme canadien de surveillance pédiatrique s'intéresse donc au TRALI pour contribuer à en évaluer l'incidence chez les enfants.

Quels sont les aspects cliniques du TRALI?

Depuis 1950, on a donné plusieurs noms à cette réaction transfusionnelle, y compris réaction d'hypersensibilité pulmonaire, réaction pulmonaire à la leucoagglutinine et œdème pulmonaire allergique¹². Les symptômes et signes classiques sont la détresse respiratoire aiguë, l'hypoxémie, la fièvre, l'hypotension et la tachycardie. Les symptômes peuvent être



bénins ou très graves. De nouveaux infiltrats pulmonaires bilatéraux, d'ordinaire sous forme alvéolaire et interstitielle, sont visibles à la radiographie pulmonaire¹³. Cet état devrait s'associer à un œdème pulmonaire non cardiogénique, sans surcharge circulatoire ou dysfonction cardiaque.

Depuis 1983, le TRALI est reconnu comme une entité distincte, qui se manifeste après la transfusion de produits contenant du plasma. Les produits sanguins les plus souvent en cause sont les culots globulaires, le plasma frais congelé, les plaquettes prélevées par aphérèse et les concentrés de plaquettes. Des volumes minimaux de plasma peuvent déclencher la réaction¹. Dans une série de cas, le TRALI semblait s'aggraver lors de l'administration d'unités de sang entreposées plus longtemps¹³. D'habitude, les symptômes se déclarent peu après le début de la transfusion, et presque toujours dans les six heures suivant la fin de la transfusion.

Quelle est la physiopathologie du TRALI?

On ne connaît pas l'étiologie du TRALI, et son mécanisme physiopathologique exact demeure incertain. L'atteinte pulmonaire aiguë est causée par un accroissement de la perméabilité des capillaires pulmonaires, lequel provoque un œdème pulmonaire. Deux mécanismes physiopathologiques sont proposés : 1) l'hypothèse des anticorps et 2) l'hypothèse de la sensibilisation des neutrophiles^{14,15}. Ces deux hypothèses sont étayées par des études sur des animaux¹⁶. Selon la première hypothèse, le TRALI est causé par une réaction antigène-anticorps^{4,12,17,18}. Les anticorps (anticorps granulocytaires ou HLA de classe I ou II) se trouvent dans le plasma du donneur et réagissent aux antigènes leucocytaires du receveur (ou l'inverse dans de rares cas). L'administration de ces anticorps peut endommager directement les poumons ou activer les neutrophiles, les monocytes et leurs compléments, créant une réaction inflammatoire responsable de l'atteinte pulmonaire¹⁸. Dans une série de cas, 89 % des donneurs impliqués dans des cas de TRALI étaient dotés de tels anticorps¹³. Bien qu'elle explique probablement la situation dans de nombreux cas, cette hypothèse ne peut expliquer toutes les causes de TRALI parce que, dans certains cas, aucun anticorps n'est décelé chez le donneur ou le receveur^{2,17}. De plus, étant donné la forte fréquence de donneurs possédant des anticorps HLA (20 % des femmes ayant déjà été enceintes deux fois), l'incidence de TRALI serait beaucoup plus élevée si ce mécanisme était la seule explication de ce syndrome.

C'est Silliman et coll. qui ont proposé l'autre hypothèse, celle de la sensibilisation des neutrophiles^{2,4,19}. D'après cette hypothèse, les receveurs doivent d'abord posséder des facteurs prédisposants qui sensibilisent les neutrophiles, lesquels sont ensuite activés par le plasma du donneur, qui contient des anticorps leucocytaires ou des substances biologiquement actives. Les facteurs prédisposants peuvent inclure une infection, l'administration de cytokines, une récente opération ou une transfusion massive^{15,20}.

On pense que certaines pathologies s'associent à un plus grand risque de TRALI : purpura thrombopénique thrombotique, transplantation hépatique orthotopique, tumeur hématologique et maladie cardiaque¹³.

Comment confirmer le diagnostic de TRALI?

Le diagnostic se fonde sur les signes et symptômes cliniques, la radiographie pulmonaire et le temps écoulé depuis la transfusion du produit sanguin (maximum de six heures).



Le syndrome respiratoire aigu post transfusionnel au sein de la population pédiatrique (suite)

Il faut également exclure d'autres causes d'œdème pulmonaire (surcharge liquidienne ou dysfonction cardiaque). On est parvenu à une définition consensuelle du TRALI en 2004 (voir le tableau 1)⁵. Le TRALI se définit comme un nouveau syndrome respiratoire aigu (ALI) qui fait son apparition dans les six heures suivant la transfusion et pour lequel on ne constate aucun autre facteur de risque connu. Lorsqu'on trouve un lien temporel avec un autre facteur de risque d'ALI, la réaction est définie comme un TRALI possible. La présence de TRALI ne peut être confirmée chez les patients qui présentaient un ALI avant la transfusion.

Puisque le TRALI est un syndrome clinique, aucun test de laboratoire ne peut en confirmer la présence, c'est-à-dire qu'aucun n'est pathognomonique du TRALI. On peut procéder à des épreuves de laboratoire pour confirmer la présence d'anticorps anti-HLA ou anti-neutrophiles (HNA) dans le plasma du donneur¹⁴. Cependant, l'absence de ces anticorps ne permet pas d'exclure la possibilité de TRALI. Dans de rares cas, on trouve des anticorps réactifs aux granulocytes du donneur chez le receveur¹³.

Tableau 1 : Critères recommandés pour diagnostiquer un TRALI et un TRALI possible⁵

1. Critères de TRALI
 - a. ALI
 - i. Apparition aiguë
 - ii. Hypoxémie
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ou
 $\text{SpO}_2 < 90\%$ à l'air ambiant
 - iii. Infiltrats bilatéraux sur la radiographie pulmonaire (vue de face)
 - iv. Aucune trace d'hypertension auriculaire gauche (c.-à-d. surcharge circulatoire)
 - b. Absence d'ALI avant la transfusion
 - c. Apparition durant la transfusion ou dans les six heures suivant la fin de la transfusion
 - d. Aucun lien temporel avec un autre facteur de risque d'ALI
2. TRALI possible
 - a. ALI
 - b. Absence d'ALI avant la transfusion
 - c. Apparition durant la transfusion ou dans les six heures suivant la fin de la transfusion
 - d. Lien temporel clair avec un autre facteur de risque d'ALI (tableau 2)

Tableau 2 : Facteurs de risque d'ALI⁵

Atteinte respiratoire directe	Atteinte respiratoire indirecte
Aspiration	Septicémie grave
Pneumonie	Choc
Inhalation toxique	Polytraumatisme
Contusion pulmonaire	Brûlures
Quasi-noyade	Pancréatite aiguë
	Circulation extracorporelle
	Intoxication médicamenteuse



Quel est le traitement du TRALI?

Le traitement du TRALI consiste à apporter un soutien ventilatoire et hémodynamique²¹. Il est nécessaire d'administrer de l'oxygène dans 100 % des cas, et une ventilation mécanique dans 72 % des cas¹². Il se peut que l'hypotension ne réponde pas à l'administration de liquides et exige un apport d'inotropes ou de vasopresseurs¹³. Les diurétiques ne sont pas utiles et sont contre-indiqués chez les patients hypotendus²¹. On a proposé de nombreuses modalités de traitement, y compris les corticoïdes, la prostaglandine E1, les anticorps de l'antiendotoxine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anticorps anti-TNF, la pentoxiphylline et le surfactant, mais il n'existe aucune donnée probante pour corroborer leur efficacité¹³.

Quel est le pronostic des patients atteints d'un TRALI?

D'ordinaire, les patients atteints d'un TRALI présentent un bon pronostic, mais le taux de mortalité correspond à environ 6 %¹². Chez les patients qui survivent, la résolution est habituellement rapide (dans les 96 heures), et on ne remarque aucune séquelle à long terme²¹. Chez certains patients (20 %), l'hypoxémie et les infiltrats pulmonaires persistent plus de sept jours¹³.

Peut-on prévenir le TRALI?

Il est peu probable que l'on réussisse à prévenir entièrement le TRALI, mais il est possible d'en réduire la fréquence par des mesures prises dans les hôpitaux où l'on transfuse des composants du sang et chez les distributeurs de sang. Comme c'est le cas pour réduire toute complication reliée à la transfusion de sang, la première étape consiste à s'assurer d'un usage judicieux des composants du sang, seulement lorsque les indications sont justifiées d'après des données médicales solides. Les hôpitaux doivent se doter de démarches (p. ex., lignes directrices sur l'utilisation du sang, programmes de conservation du sang) visant à réduire au minimum les transfusions non justifiées. Le personnel médical des hôpitaux doit connaître les signes et symptômes de toutes les réactions transfusionnelles, y compris celles de TRALI, et montrer un fort indice de suspicion en présence d'une réaction, afin de diagnostiquer le TRALI convenablement. Il faut déclarer tous les cas de TRALI ou de TRALI possible au système de surveillance du territoire de compétence de l'hôpital ainsi qu'au distributeur du sang.

Lorsque le distributeur de sang est informé d'une réaction de TRALI, il détermine l'identité de tous les donneurs reliés au don associé à cette réaction. Ces donneurs sont ensuite exclus des futurs dons de composants sanguins contenant du plasma destinés à une transfusion ou font l'objet d'une évaluation pour déterminer s'ils possèdent des anticorps anti-HLA ou anti-HNA. Si la deuxième démarche est privilégiée, les donneurs dont les anticorps sont considérés comme susceptibles de participer à la réaction sont exclus, tandis que ceux qui ne possèdent pas ces anticorps peuvent continuer à donner du sang. Les distributeurs de sang sont à évaluer des stratégies de prévention plus proactives qui permettront de réduire davantage le risque de TRALI en restreignant l'usage de composants renfermant de forts volumes de plasma provenant de donneurs possédant des anticorps anti-HLA ou anti-HNA, ou qui sont très susceptibles d'en posséder (c.-à-d. les donneurs qui ont déjà eu une grossesse ou déjà subi une transfusion).

Il convient de souligner que le don direct d'une mère à son nourrisson s'associe à un risque particulièrement élevé de TRALI, même si on en a décelé seulement quelques cas⁷.



Le syndrome respiratoire aigu post transfusionnel au sein de la population pédiatrique (suite)

Pourquoi est-il important de dépister le TRALI et de le déclarer?

Si vous soupçonnez la présence d'un TRALI ou d'un TRALI possible chez un enfant, il est important que vous le déclariez à la banque de sang de votre hôpital et au Programme canadien de surveillance pédiatrique. La banque de sang informera le distributeur de sang qui, tel qu'on l'a décrit plus haut, évaluera s'il est convenable que les donateurs associés à ce don continuent de donner du sang. Le distributeur de sang déterminera également si d'autres composants de sang provenant du même donneur sont toujours entreposés et, si c'est le cas, il les éliminera afin de prévenir le potentiel de TRALI chez d'autres patients.

Il est également important de déclarer ce syndrome au Programme canadien de surveillance pédiatrique, pour les raisons suivantes :

- 1) Puisque le TRALI est la principale cause de décès reliés aux transfusions (du moins chez les adultes)¹, il est important de mieux en caractériser l'incidence et l'issue (morbidity et mortalité) au sein de la population pédiatrique.
- 2) Il faut déterminer s'il est vrai que le TRALI est moins fréquent chez les nouveau-nés et les enfants ou si le nombre si minime de cas pédiatriques déclarés est attribuable au fait que le TRALI n'est pas distingué d'autres pathologies pulmonaires au sein de cette population de patients.
- 3) En caractérisant les patients atteints d'un TRALI, nous pourrions mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome clinique et aider les chercheurs à se concentrer sur des mécanismes précis, à mettre au point des modèles expérimentaux et à créer de nouveaux outils diagnostiques.
- 4) Les données sur les transfusions reliées au TRALI peuvent mettre en évidence des stratégies en vue d'éviter cette complication et permettre d'évaluer l'efficacité des mesures préventives susceptibles d'être adoptées.

Références

1. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: Towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.
2. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z. Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003;101:454-62.
3. Popovsky MA, Chaplin HCJ, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: A neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992;32:589-92.
4. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: A retrospective study. *Transfusion* 1997;37:719-26.
5. 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* 2004;44(12):1774-89.
6. Leach M, Vora AJ, Jones DA, Lucas G. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) following autologous stem cell transplant for relapsed acute myeloid leukaemia: a case report and review of the literature. *Transfus Med* 1998;8:333-7.



RESOURCES

7. Yang X, Ahmed S, Chandrasekaran V. Transfusion-related acute lung injury resulting from designated blood transfusion between mother and child: A report of two cases. *Am J Clin Pathol* 2004;121:590-2.
8. Nouraei SM, Wallis JP, Bolton D, Hasan A. Management of transfusion-related acute lung injury with extracorporeal cardiopulmonary support in a four-year-old children. *Br J Anaesth* 2003;91:292-4.
9. Gloster ES, Ranu S, Wang Y, Dimaio TM, Laungani SG. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-type reaction in a neonate. *Transfusion* 2004;44(9S):108A.
10. O'Connor JC, Strauss RG, Goeken NE, Knox LB. A near-fatal reaction during granulocyte transfusion of a neonate. *Transfusion* 1988;28(2):173-6.
11. Gauvin F, Lacroix J, Robillard P, Lapointe H, Hume H. Acute transfusion reactions in the pediatric intensive care unit. *Transfusion* 2006;46(11):1899-908.
12. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-7.
13. Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2003;17(4):252-62.
14. Curtis BR, McFarland JG. Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):S118-23.
15. Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):S124-31.
16. Looney MR, Matthay MA. Animal models of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):S132-6.
17. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG, Muto KN, Holland PV. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2001;41:1244-8.
18. Kopko P, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: Correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003;43:177-84.
19. Kopko PM, Holland PV. Transfusion-related acute lung injury. *Br J Haematol* 1999;105:322-9.
20. Nathens AB. Massive transfusion as a risk factor for acute lung injury: Association or causation? *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):S144-50.
21. Moore SB. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Clinical presentation, treatment, and prognosis. *Crit Care Med* 2006;34(5 Suppl):S114-7.



Le syndrome respiratoire aigu post transfusionnel au sein de la population pédiatrique (suite)

Questionnaire

- 1) Lequel des critères suivants n'est pas inclus dans la définition de TRALI?**
 - a. l'hypoxémie
 - b. la présence d'infiltrats bilatéraux à la radiographie pulmonaire (vue de face)
 - c. une évidence d'hypertension auriculaire gauche ou de dysfonction cardiaque
 - d. l'absence d'ALI avant la transfusion
 - e. l'occurrence durant la transfusion ou dans les six heures suivant la fin de la transfusion

- 2) Le TRALI s'associe à tous les produits sanguins suivants, sauf :**
 - a. les globules rouges
 - b. le plasma
 - c. l'albumine
 - d. les plaquettes

- 3) Le traitement du TRALI inclut toutes les mesures suivantes, sauf :**
 - a. l'oxygène
 - b. la réanimation liquidienne
 - c. la ventilation mécanique
 - d. les diurétiques
 - e. les vasopresseurs

- 4) Laquelle des affirmations suivantes est vraie au sujet de l'évolution et du pronostic de TRALI?**
 - a. Le taux de mortalité est de 25 %.
 - b. D'ordinaire, la résolution a lieu dans les 96 heures.
 - c. Les séquelles à long terme sont fréquentes.
 - d. La ventilation mécanique s'impose chez 100 % des patients.

- 5) Laquelle des affirmations suivantes est fausse?**
 - a. Le TRALI est un syndrome clinique pour lequel il n'existe aucun test diagnostique précis.
 - b. Le TRALI peut être imputable à des substances biologiquement actives présentes dans les composants sanguins transfusés.
 - c. L'absence d'anticorps anti-HLA ou anti-HNA chez le donneur exclut la possibilité de TRALI.
 - d. Le TRALI peut être causé par une interaction anticorps-antigène entre un receveur de sang et le composant sanguin transfusé.

Réponses :
1-c, 2-c, 3-d, 4-b, 5-c

RESSOURCES