

TRALI : aspects physiopathologiques

The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury

S. Susen · J.-Y. Muller · Y. Ozier

Reçu le 17 octobre 2011 ; accepté le 22 novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) est défini cliniquement comme un œdème pulmonaire lésionnel survenant dans les six heures suivant la transfusion d'un produit sanguin. C'est une cause majeure de morbimortalité liée à la transfusion. Sa physiopathologie est complexe et n'est pas totalement comprise. Le TRALI est le résultat d'une lésion de l'endothélium vasculaire induite par les polynucléaires. On distingue des formes liées à la présence d'anticorps antileucocytaires et des formes non immunologiques liées à des substances biologiquement actives qui pourraient apparaître lors de la conservation des produits sanguins. L'existence d'une leucostase pulmonaire liée à une agression inflammatoire chez le receveur constitue une étape de *priming* qui précède l'activation des polynucléaires et la lésion. Les patients de réanimation, compte tenu de ces mécanismes, semblent particulièrement exposés. Cette revue fait le point sur ces mécanismes physiopathologiques en s'appuyant sur les données épidémiologiques et expérimentales publiées. **Pour citer cette revue : *Réanimation* 21 (2012).**

Mots clés TRALI · Transfusion · Polynucléaires neutrophiles · Anticorps antileucocytaire

Abstract Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is defined clinically as a pulmonary edema occurring within 6

hours after transfusion of blood products. This is a major cause of morbidity and mortality associated with blood transfusion. Its pathophysiology is complex and not fully understood. TRALI is the result of a neutrophil-mediated damage to the pulmonary endothelium. Possible causal agents include alloantibodies against leucocytes and biologically active mediators accumulated in stored blood products. Leucostasis in the recipient's lung is a predisposing state due to leucocyte priming preceding the activation of neutrophils by blood transfusion leading to lung injury. TRALI is frequent in critical ill patients as they meet several risk factors associated with this injury. This review focuses on the pathogenesis of TRALI based on epidemiologic and experimental published data. **To cite this journal: *Réanimation* 21 (2012).**

Keywords TRALI · Transfusion · Neutrophils · Anti-leucocytes antibodies

Introduction

C'est au début des années 1980 que Popovsky a décrit le tableau d'œdème posttransfusionnel et défini l'entité *Transfusion-related acute lung injury* ou TRALI [1]. Il a rapidement recensé les caractéristiques cliniques principales permettant de mieux cerner ce syndrome [2] : insuffisance respiratoire aiguë liée à un œdème pulmonaire, sans augmentation des pressions hydrostatiques capillaires pulmonaires ni dysfonction ventriculaire gauche, en lien temporel avec une transfusion (la plupart du temps dans les six heures).

Cette première série de 36 cas a permis d'établir un lien avec la présence d'anticorps antileucocytaires présents chez un donneur (ou chez un des donneurs) dans 89 % des cas, dont des anticorps anti-HLA dans 65 % des cas. À partir de cette première publication, le nombre de travaux cliniques, physiopathologiques et de mises au point a été rapidement croissant. Toutefois, cette croissance exponentielle de la littérature relative au TRALI est très récente puisque plus de

S. Susen (✉)
Institut d'hématologie transfusion, université Lille-Nord, EA
2693, CHRU de Lille, F-59000 Lille, France
e-mail : sophie.susen@chru-lille.fr

J.-Y. Muller (✉)
Établissement Français du Sang, 20, avenue du stade de France,
F-93218 la Plaine Saint Denis cedex, France
e-mail : jymuller@me.com

Y. Ozier (✉)
Pôle anesthésie-réanimations-soins intensifs-blocs opératoires-
urgences-Samu, CHRU de Brest, université de Bretagne
occidentale, F-29609 Brest cedex, France
e-mail : yves.ozier@chu-brest.fr

80 % des travaux ont été publiés depuis 2000. La très grande majorité des articles sont des cas cliniques ou des articles de revue, et très peu de séries ont été publiées. Ce manque de données, l'absence de définition consensuelle jusqu'à une date récente, la variété des situations cliniques et l'hétérogénéité des produits et des pratiques expliquent, au moins en partie, la difficulté à comprendre et établir les mécanismes physiopathologiques.

L'importance et la fréquence de ce syndrome ont longtemps été sous-estimées, notamment en France, probablement en raison des risques liés aux maladies infectieuses transmissibles qui occupaient alors le devant de la scène. Les rapports français d'hémovigilance ne l'identifiaient pas et ne permettaient pas de le déclarer en tant que tel avant 2001.

Il a fallu plusieurs années avant d'aboutir à un accord sur une définition reconnue par tous, afin de progresser quant aux mécanismes du TRALI et de pouvoir en identifier les facteurs de risque. En 2004, un groupe de travail du *National Heart, Lung, and Blood Institute*, puis la conférence de consensus internationale de Toronto ont proposé la définition du TRALI qui est actuellement utilisée dans les réseaux d'hémovigilance internationaux [3]. L'utilisation de cette définition commune permet de recueillir et de comparer l'incidence du TRALI dans les différents pays où la préparation des produits diffère et où les pratiques transfusionnelles sont également différentes. Le TRALI représente 30 à 50 % des causes de décès par transfusion [4], et la mortalité au cours du TRALI est estimée entre 5 et 35 % selon les séries [5].

Cette revue se propose de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques connus de cette cause majeure de morbimortalité transfusionnelle.

Définition et incidence du TRALI

La définition du TRALI reprend celle de l'Acute Lung Injury (ALI) et y ajoutant un lien temporel avec la transfusion et des critères d'exclusion, essentiellement les autres causes d'ALI [6] (Tableau 1). Quand le diagnostic est difficile à affirmer sur ces critères, tout particulièrement chez des patients de réanimation présentant des facteurs de risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë non transfusionnelle, le terme de « TRALI possible » peut être utilisé. De même, chez le patient présentant avant la transfusion une fonction respiratoire altérée, une aggravation secondaire dans un délai et selon des conditions compatibles avec un effet synergique de la transfusion peut correspondre à un TRALI possible. Le TRALI est actuellement devenu la première cause de mortalité associée à la transfusion d'après les rapports de l'hémovigilance britannique et de la *Food & Drug Administration* (FDA). La prise de conscience du problème posé par le TRALI en France est donc récente. Depuis

Tableau 1 Critères diagnostiques du TRALI (selon Kleinman et al. [6])

1. Critères du TRALI

- a. Œdème pulmonaire lésionnel
 - i. Installation rapide
 - ii. Hypoxémie
 - Dans le cadre d'un travail de recherche : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg ou $\text{SpO}_2 < 90$ % en air ambiant
 - Hors cadre d'un travail de recherche : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg ou $\text{SpO}_2 < 90$ % en air ambiant ou autre évidence clinique d'hypoxémie
 - iii. Infiltrats pulmonaires bilatéraux sur le cliché de thorax
 - iv. Absence d'évidence d'hyperpression auriculaire gauche (c'est-à-dire surcharge volumique)
- b. Absence d'œdème pulmonaire lésionnel avant transfusion
- c. Apparition dans les six heures suivant le début de la transfusion
- d. Absence de lien temporel avec un autre facteur de risque d'œdème pulmonaire lésionnel

2. Critères du TRALI possibles

- a. Œdème pulmonaire lésionnel
- b. Absence d'œdème pulmonaire lésionnel avant transfusion
- c. Apparition dans les six heures suivant le début de la transfusion
- d. Lien temporel avec un autre facteur de risque d'œdème pulmonaire lésionnel

2001, le nombre annuel de cas notifiés au réseau national d'hémovigilance est en augmentation. La prise en compte de l'importance de cette complication a conduit à la publication d'une mise au point de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2006 [7]. En 2007, la commission nationale d'hémovigilance a créé un groupe de travail sur les œdèmes pulmonaires posttransfusionnels dont la première tâche a été d'étudier l'incidence du TRALI en France et d'évaluer les besoins futurs en termes de sécurité transfusionnelle.

Une analyse systématisée selon une grille de recueil et une analyse multidisciplinaire des déclarations de TRALI en France ont conduit à une estimation du risque allant de 1/30 000 à 1/170 000 en fonction du produit transfusé (plaquettes d'aphérèse ou concentrés érythrocytaires) [8]. La mortalité au cours du TRALI est de 7 % dans la série française [8]. La fréquence varie en fonction du type de produit transfusé, de son mode de préparation et de son contenu en plasma. Selon l'analyse des données françaises, les produits monodonneurs riches en plasma sont impliqués dans la moitié des cas (risque 1/30 000 pour le plasma monodonneur et les concentrés de plaquettes d'aphérèse vs 1/173 000 pour les concentrés de globules rouges). Aucun cas de TRALI n'a pu être attribué de façon certaine au plasma frais congelé,

viroatténué par solvant détergent ou aux mélanges de concentrés de plaquettes [8].

Physiopathologie : les deux hypothèses

L'identification des mécanismes physiopathologiques s'est appuyée sur des données cliniques (principalement d'hémovigilance), histopathologiques et expérimentales tant in vitro (cultures de cellules endothéliales principalement) qu'ex vivo (organes isolés), ainsi que sur des modèles animaux.

Les quelques études histopathologiques effectuées chez les malades décédés rapidement de TRALI montrent un œdème interstitiel et alvéolaire avec accumulation de polynucléaires activés dans les petits vaisseaux, les capillaires, le tissu interstitiel et les alvéoles pulmonaires. La présence de matériel protéique (membranes hyalines) est également caractéristique [9]. En microscopie électronique, des polynucléaires ayant perdu leur contenu granulaire sont également observés en grand nombre dans les microvaisseaux pulmonaires, au contact direct d'une membrane alvéolocapillaire lésée. Ces données suggèrent que le TRALI résulterait de l'activation des neutrophiles et des cellules endothéliales, ou des deux, par des mécanismes multiples conduisant à l'accumulation de neutrophiles au niveau de l'endothélium lésé des capillaires pulmonaires, puis à l'œdème pulmonaire et aux lésions alvéolaires [10].

Deux hypothèses pathogéniques principales sont retenues pour expliquer le TRALI :

- l'hypothèse de la frappe unique où la survenue d'un TRALI est sous la dépendance exclusive d'un facteur déclenchant contenu dans le produit sanguin. Cette théorie concerne des TRALI immunologiques où un anticorps contenu dans le produit sanguin peut à lui seul entraîner un TRALI ;
- l'hypothèse de la double frappe où la survenue d'un TRALI est conditionnée par des facteurs favorisants liés au receveur et entraînant une leucostase intrapulmonaire (première frappe) ; sur ce terrain survient un second événement lié à la transfusion (deuxième frappe), immunologique ou non, à l'origine de l'activation des polynucléaires séquestrés dans la circulation pulmonaire [10]. Les conflits immunologiques impliqueraient des anticorps antileucocytes (anti-HLA [*human leucocyte antigen*] de classe I ou II, ou anti-HNA [*human neutrophil alloantigen*]) ou des molécules activatrices telles que les lysophosphatidylcholines (lyso-PCs) libérés lors de la conservation des produits sanguins cellulaires, ou enfin le CD40 ligand. Dans cette hypothèse, ces conflits immunologiques et ces substances activatrices n'induisent de TRALI que si le receveur a, préalablement, un état d'activation des polynucléaires ou de l'endothélium pulmonaire.

Ces deux hypothèses pathogéniques ont une conséquence commune : l'interaction des neutrophiles et des cellules endothéliales qui sont les acteurs centraux du TRALI. De façon plus récente, le rôle des plaquettes et des interactions polynucléaires-plaquettes a été démontré dans des modèles animaux. Le TRALI implique donc un acteur central, mais également l'endothélium, les plaquettes et les interactions entre ces différentes cellules qui participent à la physiopathologie du TRALI.

Différents acteurs cellulaires

Polynucléaires neutrophiles et microcirculation pulmonaire

La circulation pulmonaire contient, normalement, environ 28 % du pool des polynucléaires sanguins, disponibles, après activation, pour la défense de l'hôte contre les infections dans la circulation pulmonaire [11]. Le poumon est le seul organe dans lequel la margination des polynucléaires a lieu dans les capillaires. Ces capillaires sont étroits et les leucocytes, qui ont un diamètre plus important, doivent se déformer pour traverser ces capillaires. Tout facteur de « rigidification » des polynucléaires est donc susceptible d'entraîner une séquestration mécanique de ceux-ci dans la circulation pulmonaire. Au cours de l'ALI, la séquestration pulmonaire des polynucléaires serait mécanique et/ou médiée par les interactions de sélectines ou de l'adhésion ferme, ces trois mécanismes étant discutés. Néanmoins, plusieurs arguments plaident pour une séquestration mécanique des polynucléaires de façon indépendante des sélectines, mais induite par une perte de déformabilité. Cette « rigidification » est donc à l'origine d'une leucostase pulmonaire. Les polynucléaires neutrophiles expriment des antigènes HLA de classe I, mais pas d'antigène HLA de classe II.

Rôle des cellules endothéliales

Des données cliniques et expérimentales montrent que la première étape qui conduit au TRALI provient parfois d'un état initial d'activation de l'endothélium [12,13]. Les cellules endothéliales activées expriment des récepteurs membranaires favorisant l'adhésion des polynucléaires neutrophiles qui, traversant les capillaires pulmonaires étroits, vont rester « collés » au milieu de ceux-ci. Ces mécanismes d'adhésion sont sous la dépendance des sélectines et d'ICAM1.

Rôle des plaquettes

Des données convergentes montrent que les plaquettes jouent un rôle important dans les lésions pulmonaires. Une thrombopénie a été rapportée occasionnellement chez des patients

présentant un TRALI [14,15]. Le rôle des plaquettes a été bien décrit dans un modèle murin de TRALI après injection d'anticorps anti-HLA de classe I et avec *priming* des polynucléaires aux lipopolysaccharides (LPS) [16]. Le résultat principal de ce travail est la mise en évidence d'une séquestration pulmonaire des plaquettes, prévenue par la déplétion préalable en polynucléaires. Cette déplétion en polynucléaires prévient le développement du TRALI. Le traitement par un agent antiplaquettaire (aspirine) a permis de prévenir les lésions pulmonaires et la mortalité. En revanche, aucune interaction spécifique de type ligand-récepteur n'a pu être mise en évidence pour décrire ces interactions polynucléaires-plaquettes. Néanmoins, le rôle des interactions avec les E-sélectines a pu être établi dans d'autres modèles, suggérant que l'endothélium joue également un rôle en favorisant les interactions plaquettes-polynucléaires [17].

Rôle des lymphocytes T

Le rôle des lymphocytes T a été suggéré dans un modèle murin en comparant des souris BALB/c (réponse T) et des souris SCID (*severe combined immunodeficiency*, pas de réponse T) dans un modèle de TRALI induit par des anticorps anti-HLA de classe I. Les souris BALB/c n'ont pas développé de TRALI, contrairement aux SCID. Chez ces souris SCID, le développement du TRALI était prévenu par l'injection de lymphocytes T, soulignant le rôle modulateur de ceux-ci sur les mécanismes contrôlant la sévérité du TRALI [18].

Différentes hypothèses pathogéniques

Hypothèse de la simple frappe

Cette première hypothèse implique une réaction liée à un anticorps. Popovsky et Moore ont été les premiers à décrire l'implication d'anticorps antileucocytaires dans le TRALI. Par la suite, de nombreux anticorps et antigènes impliqués dans le TRALI ont été décrits [9,15,19–22]. La plupart des cas de TRALI rapportés impliquent l'interaction entre un (ou des) anticorps du donneur et un (ou des) antigène(s) présent(s) chez le receveur. Une petite minorité (< 10 %) impliquent l'interaction entre anticorps du receveur et antigènes leucocytaires du donneur (TRALI inversé), cas dans lequel les leucocytes transfusés, portant les antigènes, sont en quantité suffisante pour induire un TRALI. Les molécules HLA de classes I et II sont impliquées dans le TRALI : l'activation des polynucléaires neutrophiles implique les molécules HLA de classe I, celle des cellules mononucléées les HLA de classe II [23]. Ces anticorps semblent fréquents au cours du TRALI [22]. Les anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des polynucléaires HNA-3a ou 5b sont rares mais

à l'origine de formes sévères de TRALI [24]. Il est probable qu'en présence de ces anticorps dangereux activant directement les polynucléaires, comme les anti-HNA-3a, l'étape de *priming* n'est pas indispensable. Les anticorps antileucocytaires ont été impliqués dans la physiopathologie du TRALI en raison de la plus grande incidence de TRALI associés à des produits issus de donneuses multipares immunisées au fil des grossesses [3]. Une preuve supplémentaire d'implication des anticorps antileucocytaires a été obtenue dans des modèles murins [17,16] et après culture de cellules endothéliales pulmonaires en présence d'anticorps [25,26] en montrant que le processus dépend de la présence d'antigènes [27].

Toutefois, l'association entre anticorps antileucocytaires dans le plasma des donneurs et TRALI n'explique pas tous les cas de TRALI. Certains sont rapportés, dans lesquels on ne met pas en évidence d'anticorps [22,28,29] spécifiques. De plus, la majorité des receveurs ne développent pas de TRALI, même si leurs neutrophiles ou monocytes expriment l'antigène correspondant [30,31].

Hypothèse de la double frappe

Cette hypothèse est justifiée par différents arguments. Tout d'abord, il y a les cas de TRALI où aucun anticorps n'a été retrouvé ni dans le produit ni chez le receveur. De plus, si un anticorps antileucocytaire suffit pour déclencher un TRALI, alors tous les produits sanguins issus de ce donneur contenant du plasma (donc des anticorps) devraient générer un TRALI chez les receveurs exprimant l'antigène correspondant. Or, les études rétrospectives chez des donneurs connus pour avoir un titre élevé d'anticorps ayant induit un TRALI montrent que peu de patients transfusés exprimant l'antigène spécifique ont développé un TRALI [29,31]. Dès lors, des facteurs de risque liés au receveur apparaissent essentiels et constituent le premier événement de l'hypothèse de la double frappe.

Dans cette hypothèse, la première étape correspond à l'adhérence et à la stase intrapulmonaire des polynucléaires en raison d'un stimulus lié à l'hôte. La seconde étape est la dégranulation des polynucléaires activés et a pour conséquence la lésion endothéliale, puis l'adhésion et l'activation plaquettaire. Cette seconde étape est sous la dépendance de substances biologiquement réactives ou « modificateurs de la réponse biologique » (anticorps, lipides neutres...) contenus dans le produit, qui entraînent la dégranulation des polynucléaires précédemment activés.

Facteurs de risque liés au patient ou *priming*

La plupart des recherches effectuées ces dernières années sur le TRALI ont tenté de répondre à la question du « détonateur » de TRALI contenu dans le produit. Peu de travaux se sont penchés sur les causes conduisant au *priming* des

polynucléaires. Cependant, mieux cerner les causes et circonstances de cette première étape d'activation des polynucléaires pourrait en améliorer la prévention dans les populations à risque.

Ce *priming* qui conduit à la leucostase est la première frappe. Là encore, des données épidémiologiques, *in vitro*, *ex vivo* et de modèles animaux permettent de le décrire. Ces différentes situations cliniques d'agression conduisent à une leucostase par activation des polynucléaires neutrophiles.

• Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques ont été les premières à mettre en évidence des facteurs de risque liés au receveur. Les malades de réanimation pourraient être particulièrement exposés, car la ventilation mécanique, le sepsis et, de façon plus générale, l'inflammation systémique sont des facteurs de risque essentiels de TRALI. Par ailleurs, les malades de réanimation sont fréquemment transfusés (jusqu'à 50 à 85 % des patients) [32,33]. Une étude prospective récente montre une incidence de TRALI 100 fois plus élevée chez les patients de réanimation que dans la population générale des patients hospitalisés [34]. Les principales circonstances cliniques associées au TRALI sont listées dans le Tableau 2.

• Modèles animaux et *ex vivo*

Dans un modèle *ex vivo* de poumon de rat ventilé et perfusé, il a pu être montré que le déclenchement d'un ALI en présence de différentes substances connues pour être associées au TRALI (anticorps anti-HLA de classe I, lyso-PCs...) était sous la dépendance du prétraitement des rats par le LPS. Une autre équipe a utilisé un modèle similaire de perfusion de poumon de rat avec *priming* par un agent activateur des polynucléaires (fMLP) et injection d'anticorps antipolynucléaires (HNA-2a). Dans ce modèle, il a pu être montré que l'agent activateur majore les réactions en cas d'expres-

sion forte de l'antigène correspondant à l'anticorps et démasque les lésions pulmonaires en cas d'expression antigénique faible [27].

Les modèles animaux ont permis d'avancer dans les connaissances sur le *priming*. Une équipe a fait, en « aveugle », l'expérience du rôle du *priming* [39]. En effet, en 2006, cette équipe a publié le premier modèle murin de TRALI lié à un anticorps anti-HLA de classe I [16]. Ce modèle induisait un TRALI en l'absence apparente de *priming*. Les conditions d'hébergement des animaux de leur laboratoire ont ensuite été améliorées. Avec un hébergement de type bactériologiquement protégé, les auteurs ont alors constaté une diminution des lésions pulmonaires. Celles-ci ont réapparu après un *priming* par l'administration de LPS avant le second événement, l'anticorps anti-HLA de classe I [40]. La numération des polynucléaires sanguins était inférieure dans les conditions d'hébergement protégé et augmentée après injection de LPS. Les auteurs concluent à l'influence des conditions environnementales sur la susceptibilité au TRALI par modulation de la réponse des polynucléaires avec augmentation et séquestration des neutrophiles dans la microcirculation pulmonaire. D'autres modèles animaux ont pu permettre de préciser le rôle de la ventilation mécanique [36] et de la transfusion massive [41].

• Données *in vitro*

En réponse aux cytokines pro-inflammatoires, les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales sont modifiés, ce qui favorise leurs interactions. Dans des conditions inflammatoires, après traitement par IL-8 [42], fMLP [43] ou LPS [16], les polynucléaires neutrophiles sont séquestrés dans la circulation pulmonaire par altération des propriétés mécaniques et adhésives. Les modifications membranaires, par réorganisation des filaments d'actine, entraînent une rigidification des polynucléaires qui les ralentit dans la microcirculation pulmonaire. Ces agents *stimulants*

Tableau 2 Facteurs de risques de TRALI identifiés dans les études épidémiologiques de type cas-témoin (selon Sachs [38])

Facteur de risque	OR	Nombre de patients inclus	Pourcentage de patients avec TRALI
Insuffisance hépatique [35]	31,7	225	9,7
Chirurgie cardiaque [36]	17,6	2 024	5,4
Oncohématologie	13,1		
Transfusion massive	4,5		
Ventilation mécanique	3,0		
Sepsis	2,5		
Antécédent d'alcoolisme [34]	2,7	901	8,2
Maladie hépatique	2,1		
Âge [37]	1,1	668	2,4

OR = odds ratio.

entraînent également une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion qui retiennent plus longtemps les polynucléaires dans la circulation pulmonaire [44]. En plus de séquestrer les neutrophiles, ces *primers* modifient aussi leur métabolisme oxydatif et leurs propriétés toxiques. Il a pu être montré dans un modèle de cocultures cellules endothéliales–polynucléaires que le prétraitement par LPS des cellules endothéliales majore les lésions secondaires à une interaction entre l'anticorps anti-HNA-3a des polynucléaires et son antigène correspondant [44].

Dans ce modèle de double frappe, le rôle de l'événement *initial* a donc pour conséquence d'augmenter la stase des polynucléaires dans la circulation pulmonaire, d'augmenter leurs interactions avec les cellules endothéliales et leurs capacités toxiques, notamment sur les cellules endothéliales. Ce *priming* peut également entraîner l'augmentation d'expression antigénique (HLA de classe I sur les polynucléaires, HLA de classe II sur les cellules endothéliales) et attirer d'autres effecteurs comme les plaquettes.

Agents activateurs ou seconde frappe

Ces agents sont donc responsables de l'activation des polynucléaires neutrophiles séquestrés dans la circulation pulmonaire. Cette seconde phase conduit à la dégranulation des polynucléaires avec libération d'enzymes et radicaux oxygénés qui va entraîner la lésion des cellules endothéliales, puis l'œdème. Pour certains auteurs, il existe un continuum d'agressions inflammatoires et d'événements activateurs qui conduisent au TRALI au-delà d'un certain seuil [10]. Dans tous les cas, les produits sanguins vont apporter des substances qui vont conduire à l'activation des polynucléaires. Les différents mécanismes de cette activation sont repris dans la Figure 1 (adaptée d'après Sachs [38])

• Facteurs de risque immunologiques

L'implication des anticorps antileucocytaires dans la physiopathologie du TRALI a été mise en évidence dès la première série publiée de TRALI [2]. La grande majorité des produits sanguins impliqués dans ce type de TRALI liés à la présence d'anticorps antileucocytes (HLA ou HNA) proviennent de donneuses multipares et contiennent du plasma, le risque étant plus élevé avec les produits provenant d'un seul donneur contenant un grand volume de plasma. La prévalence des anticorps anti-HLA est de 1 % chez les hommes [3], de 1,7 % [45] chez les femmes nullipares, de plus de 25 % chez les donneuses multipares et de plus de 65 % dans les produits à l'origine de TRALI [46]. Ceci explique les mesures de restriction des donneuses multipares pour les produits contenant du plasma et provenant d'un seul donneur.

Différents modèles animaux *in vivo* et *ex vivo* ont permis de confirmer le rôle des anticorps antileucocytaires (HNA et HLA) dans la survenue d'un TRALI [13,16,27,47]. D'un

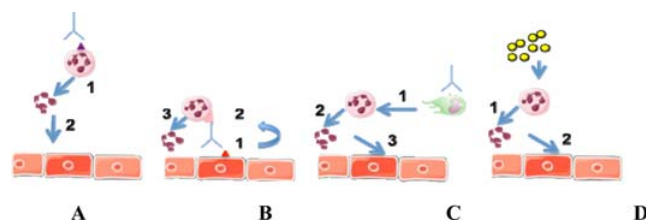


Fig. 1 Différents mécanismes inducteurs de TRALI (d'après Sachs [38]) A. Anticorps anti-HLA de classe I ou anti-HNA se liant directement aux polynucléaires neutrophiles (1) conduisant à l'activation et à la dégranulation de ceux-ci (2). B. Anticorps anti-HLA de classe I se fixant aux cellules endothéliales (1) puis aux polynucléaires via les fragments Fc (2) conduisant à l'activation et à la dégranulation de ceux-ci (3). C. Anticorps anti-HLA de classe II se fixant aux monocytes (1) activation des monocytes et libération des cytokines activatrices des polynucléaires (2) conduisant à l'activation et à la dégranulation de ceux-ci (3). D. Présence de substances biologiquement actives comme les lysophosphatidylcholines ou CD40L (1) activant les polynucléaires (2)

point de vue pathogénique, il est important de distinguer les anticorps qui ne reconnaissent que des alloantigènes spécifiquement exprimés par les neutrophiles (HNA) des anticorps qui reconnaissent des antigènes exprimés sur les polynucléaires et les cellules endothéliales (HLA de classe I) ou sur les monocytes et les cellules endothéliales après activation (HLA de classe II). Les anticorps spécifiquement anti-neutrophiles (anti-HNA) ou anti-HLA de classe I peuvent agir directement sur les polynucléaires neutrophiles. Les anticorps anti-HLA de classe II agissent indirectement via d'autres types cellulaires comme les monocytes et les cellules endothéliales activées.

Les anticorps ciblant des antigènes exprimés par les polynucléaires activeraient donc les polynucléaires directement. Un autre mécanisme d'activation des polynucléaires a néanmoins été décrit pour les anticorps anti-HLA de classe I. Dans ce dernier, ils se fixeraient préférentiellement sur les cellules endothéliales (exprimant les molécules de classe I), et l'activation des polynucléaires se ferait via le fragment Fc γ et son récepteur présent sur les polynucléaires [16].

D'autres mécanismes n'impliquant pas une agression directe des polynucléaires ont donc dû être envisagés pour expliquer l'association des TRALI avec des anticorps dont la cible antigénique n'est pas exprimée par les polynucléaires eux-mêmes, comme les anticorps anti-HLA de classe II [22]. Un mécanisme dépendant des monocytes a été suggéré, dans lequel les anti-HLA de classe II se lient aux monocytes et induisent ainsi le relargage de cytokines activatrices des polynucléaires [23]. Dans un modèle animal *ex vivo*, il a pu être confirmé que cette activation des polynucléaires en cas de présence d'anti-HLA de classe II est multistaples. Elle est très dépendante de l'étape de *priming* par du LPS [47] et liée aux monocytes. Une autre hypothèse implique

l'expression des molécules HLA de classe II dans certaines conditions inflammatoires par les cellules endothéliales, et même les polynucléaires [48].

Bien que l'état des connaissances ait progressé sur l'implication des anticorps antileucocytaires dans la physiopathologie du TRALI, un certain nombre d'inconnues persistent, comme par exemple le rôle de l'affinité des anticorps ou de leur concentration dans le produit, pour en décrire précisément le mécanisme d'action physiopathologique.

- Modificateurs de la réponse biologique

Il s'agit de substances dont la présence dans les produits sanguins est dépendante de la durée de conservation des produits. Ces substances sont des lipides neutres, bioactifs, susceptibles d'activer les polynucléaires. Silliman et al. ont été les premiers à montrer que la fraction lipidique des produits conservés était susceptible d'induire une activation des polynucléaires avec augmentation du métabolisme oxydatif [49]. Un certain nombre de données expérimentales concordantes soutiennent cette hypothèse des lipides neutres comme voie physiopathologique du TRALI. Les analyses de spectrométrie de masse ont permis d'isoler et de caractériser ces lipides, les lyso-PCs. Certains sous types de lyso-PCs s'accumulent pendant la conservation des produits cellulaires. On a pu montrer une augmentation du métabolisme oxydatif des polynucléaires induite par la fraction lipidique posttransfusionnelle de patients ayant développé un TRALI, cette activité n'était présente ni avant transfusion ni chez les sujets témoins [50]. La même équipe a conduit un modèle *ex vivo* de poumon de rat ventilé-perfusé où il a pu être démontré, après prétraitement par du LPS, que le plasma ou les fractions lipidiques des concentrés de globules rouges (CGR) et des concentrés de plaquettes à péremption étaient susceptibles d'induire des lésions pulmonaires [13,51].

Plus récemment, d'autres équipes ont mis en évidence un rôle du CD40 ligand (CD40L) [52]. Il s'agit d'un médiateur plaquettaire pro-inflammatoire dont le récepteur est exprimé sur les cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages, et retrouvé plus récemment sur les polynucléaires. Dans les produits plaquettaires à l'origine de TRALI, une concentration de CD40L plus élevée que dans les produits témoins a été mise en évidence [53]. Par ailleurs, le CD40L est susceptible d'induire une activation des polynucléaires. Les cocultures entre cellules endothéliales et polynucléaires neutrophiles traités par CD40L confirment ce rôle délétère [53].

Quelle physiopathologie pour quel produit ?

Transfusion de plasma

La plupart des cas de TRALI survenant après transfusion de plasma sont associés à la présence d'anticorps dans le pro-

duit transfusé [46]. L'analyse des données d'hémovigilance française entre 2007 et 2008 montre que le plasma provenant d'un seul donneur est le produit en cause dans la moitié des cas où le type de produit en cause a pu être déterminé [8]. Aucun cas de TRALI n'a été rapporté à ce jour suite à l'utilisation de plasma viroatténué par la technique solvant-détergent. Dans ce rapport, un mécanisme immun est retenu dans la majorité des cas de transfusion de plasma.

Transfusion de concentrés de plaquettes

Trois mécanismes potentiels sont impliqués dans la survenue d'un TRALI après transfusion de plaquettes : un mécanisme immun en rapport avec la fraction plasmatique dans laquelle sont conservées les plaquettes, des médiateurs solubles accumulés durant la conservation et les plaquettes elles-mêmes. Les données expérimentales récentes ne permettent pas de conclure au rôle des lyso-PCs et des interactions CD40L dans la survenue de TRALI après transfusion de plaquettes [54,55]. Dans le rapport français, il n'a pas été retrouvé de TRALI en lien certain avec la transfusion de pools de plaquettes, contrairement aux plaquettes monodonneurs [8].

Transfusion de concentrés de globules rouges

Selon les données britanniques et françaises, les CGR sont les produits exposant le moins au risque de TRALI [8,46]. La quantité résiduelle de plasma dans les produits actuels est faible, et un mécanisme immunologique est souvent considéré comme secondaire pour les TRALI après transfusion de CGR [46]. Toutefois, dans la série française, la moitié des cas de TRALI post-CGR pourraient être liés à un mécanisme immunologique [8]. Des modèles animaux suggèrent que le surnageant de CGR humains après conservation contient des substances solubles capables d'induire un TRALI [13]. La nature de ces substances solubles reste à être identifiée [55].

Conclusion

Des avancées récentes s'appuyant sur des données expérimentales robustes permettent de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques complexes du TRALI. Si les TRALI immunologiques sont bien décrits au plan expérimental, le rôle des substances solubles et de la conservation des produits demande à être caractérisé. Enfin, les facteurs liés au receveur, multiples et intriqués, rendent très complexes les modèles animaux réellement pertinents. Des essais cliniques devraient permettre de répondre à certaines des questions, et notamment de mieux caractériser le rôle des facteurs de type *priming* chez les receveurs afin d'en améliorer la prévention.

Conflit d'intérêt Sophie Susen a reçu des honoraires de conférence des laboratoires LFB, Bayer et Boehringer.

Références

1. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB (1983) Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Respir Dis* 128:185–9
2. Popovsky MA, Moore SB (1985) Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 25:573–7
3. Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, et al (2009) The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 49:1825–35
4. Vamvakas EC, Blajchman MA (2009) Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 113:3406–17
5. Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY (2009) Transfusion-related acute lung injury (Trali): current concepts and misconceptions. *Blood Rev* 23:245–55
6. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al (2004) Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 44:1774–89
7. Afssaps (2006) Mise au point sur le TRALI : argumentaire. http://www.afssaps.fr/content/download/20953/253714/version/4/file/map-Trali_argumentaire.pdf
8. Ozier Y, Muller JY, Mertes PM, et al (2011) Transfusion-related acute lung injury: reports to the French hemovigilance network 2007 through 2008. *Transfusion* 51:2102–10
9. Dry SM, Bechard KM, Milford EL, et al (1999) The pathology of transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 112:216–21
10. Bux J, Sachs UJ (2007) The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (trali). *Br J Haematol* 136:788–99
11. Peters AM (1998) Just how big is the pulmonary granulocyte pool? *Clin Sci (Lond)* 94:7–19
12. Dykes A, Smallwood D, Kotsimbos T, Street A (2000) Transfusion-related acute lung injury (trali) in a patient with a single lung transplant. *Br J Haematol* 109:674–6
13. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, et al (1998) Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 101:1458–67
14. Yomtovian R, Kline W, Press C, et al (1984) Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil-specific antibody. *Lancet* 1:244–6
15. Leger R, Palm S, Wulf H, et al (1999) Transfusion-related lung injury with leukopenic reaction caused by fresh frozen plasma containing anti-nb1. *Anesthesiology* 91:1529–32
16. Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, et al (2006) Neutrophils and their fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 116:1615–23
17. Hidalgo A, Chang J, Jang JE, et al (2009) Heterotypic interactions enabled by polarized neutrophil microdomains mediate thromboinflammatory injury. *Nat Med* 15:384–91
18. Fung YL, Kim M, Tabuchi A, et al (2010) Recipient T lymphocytes modulate the severity of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. *Blood* 116:3073–9
19. Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, et al (2003) Trali due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma: a report of 2 fatalities. *Transfusion* 43:641–5
20. Eastlund T, McGrath PC, Britten A, Propp R (1989) Fatal pulmonary transfusion reaction to plasma containing donor HLA antibody. *Vox Sang* 57:63–6
21. Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, et al (2001) Transfusion-related acute lung injury (trali). *Vox Sang* 81:269–83
22. Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, et al (2001) HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 41:1244–8
23. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al (2003) Trali: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 43:177–84
24. Curtis BR, McFarland JG (2006) Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (trali): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med* 34:S118–S23
25. Nishimura M, Hashimoto S, Satake M, et al (2007) Interference with trali-causing anti-HLA dr alloantibody induction of human pulmonary microvascular endothelial cell injury by purified soluble HLA dr. *Vox Sang* 93:78–82
26. Nishimura M, Hashimoto S, Takanashi M, et al (2007) Role of anti-human leucocyte antigen class II alloantibody and monocytes in development of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med* 17:129–34
27. Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, et al (2006) Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood* 107:1217–9
28. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al (2003) Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 101:454–62
29. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al (2002) Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 287:1968–71
30. Nicolle AL, Chapman CE, Carter V, Wallis JP (2004) Transfusion-related acute lung injury caused by two donors with anti-human leucocyte antigen class II antibodies: a look-back investigation. *Transfus Med* 14:225–30
31. Van Buren NL, Stroncek DF, Clay ME, et al (1990) Transfusion-related acute lung injury caused by an nb2 granulocyte-specific antibody in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 30:42–5
32. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al (2004) The crit study: anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the united states. *Crit Care Med* 32:39–52
33. Vincent JL, Piagnerelli M (2006) Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34:S96–S101
34. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al (2007) Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 176:886–91
35. Benson AB, Austin GL, Berg M, et al (2010) Transfusion-related acute lung injury in icu patients admitted with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med* 36:1710–7
36. Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al (2010) Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. *Crit Care Med* 38:771–8
37. Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, et al (2011) The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* 117:4218–25
38. Sachs UJ (2011) Recent insights into the mechanism of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 18:436–42
39. Gilliss BM, Looney MR (2011) Experimental models of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 25:1–11
40. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, et al (2009) Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 119:3450–61
41. Nicholson SE, Johnson RA, Craig T, et al (2011) Transfusion-related acute lung injury in a rat model of trauma-hemorrhage. *J Trauma* 70:466–71
42. Doerschuk CM (2001) Mechanisms of leukocyte sequestration in inflamed lungs. *Microcirculation* 8:71–88

43. Worthen GS, Schwab B 3rd, Elson EL, Downey GP (1989) Mechanics of stimulated neutrophils: Cell stiffening induces retention in capillaries. *Science* 245:183–6
44. Wyman TH, Bjornsen AJ, Elzi DJ, et al (2002) A two-insult in vitro model of pmn-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release. *Am J Physiol Cell Physiol* 283:C1592–C603
45. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, et al (1999) Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 39:103–6
46. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, et al (2009) 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* 49:440–52
47. Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, et al (2011) Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood* 117:669–77
48. Gosselin EJ, Wardwell K, Rigby WF, Guyre PM (1993) Induction of mhc class II on human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, ifn-gamma, and IL-3. *J Immunol* 151:1482–90
49. Silliman CC, Dickey WO, Paterson AJ, et al (1996) Analysis of the priming activity of lipids generated during routine storage of platelet concentrates. *Transfusion* 36:133–9
50. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al (1997) The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 37:719–26
51. Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, et al (2003) Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion* 43:633–40
52. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al (2006) 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* 108:2455–62
53. Glenister KM, Sparrow RL (2010) Level of platelet-derived cytokines in leukoreduced red blood cells is influenced by the processing method and type of leukoreduction filter. *Transfusion* 50:185–9
54. Tuinman PR, Gerards MC, Jongsma G, et al (2011) Lack of evidence of cd40 ligand involvement in transfusion-related acute lung injury. *Clin Exp Immunol* 165:278–84
55. Vlaar AP, Kulik W, Nieuwland R, et al (2011) Accumulation of bioactive lipids during storage of blood products is not cell but plasma derived and temperature dependent. *Transfusion* 51:2358–66