



TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS
INTERREGIONALE BLUTSPENDE SRK

Les complications pulmonaires de la transfusion

Journée de formation romande en transfusion _ Service régional neuchâtelois et jurassien de transfusion sanguine CRS_05.11.2021

Dre Giorgia Canellini

Médecin cheffe, Unité de médecine transfusionnelle Transfusion

Interrégionale CRS/ CHUV

Médecin cheffe, Service de médecine transfusionnelle Institut Central des Hôpitaux

Giorgia.Canellini@chuv.ch

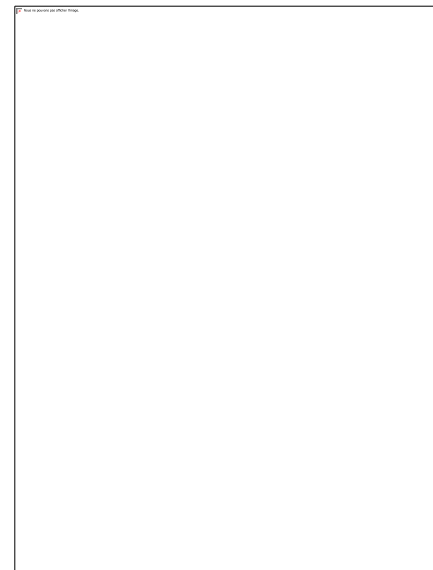
Objectifs

→ Données d'hémovigilance

→ TRALI }
→ TACO } mécanisme –diagnostic –traitement
→ TAD } prévention

→ Diagnostic différentiel

→ Messages à retenir



Complications pulmonaires de la transfusion

→ Caractérisées par une dyspnée aigue voir une détresse respiratoire

3 catégories principales

→ **TRALI**: «Transfusion related acute lung injury»: œdème pulmonaire lésionnel aigu lié à la transfusion

→ **TACO**: «Transfusion associated circulatory overload» : surcharge circulatoire associée à la transfusion

→ **TAD** : «Transfusion associated dyspnea»: dyspnée associée à la transfusion

→ Première cause de mortalité liée à la transfusion

→ Leur diagnostic représente un défi surtout en milieu de soins intensifs

→ Leur mécanisme, traitement et prévention est différent

Données d'hémovigilance

Headline data 2020

Number of reports n=188

Deaths n=23

Major morbidity n=33



Demographic data



Male
n=91



Female
n=97

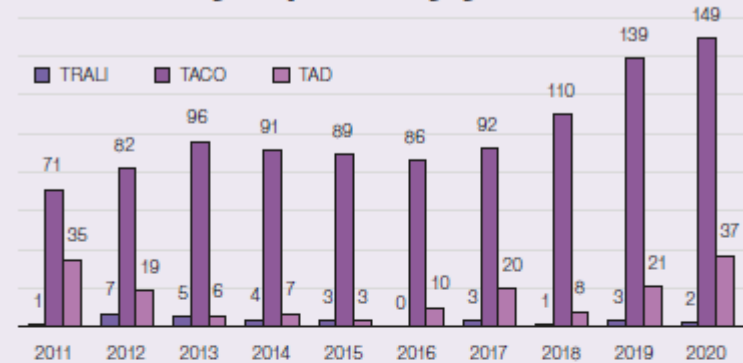


Adults
n=185



Paediatric
n=3

Pulmonary reports by year



Blood component data

Red cells n=154

Platelets n=6

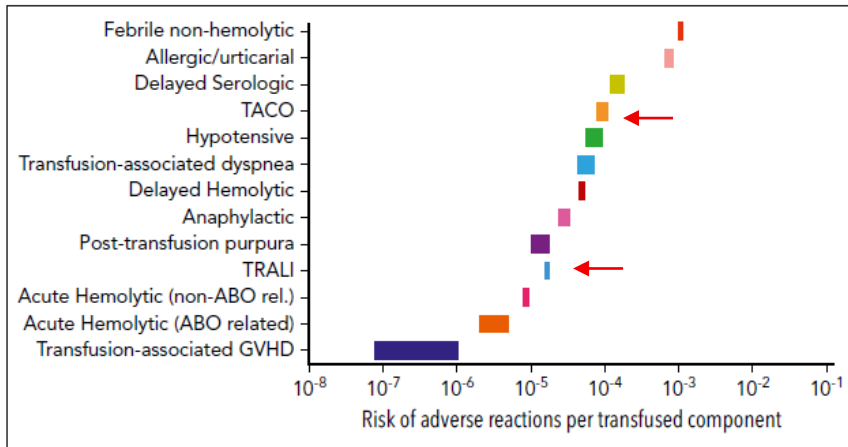
Plasma n=13

Multiple Components n=15

Other n=0



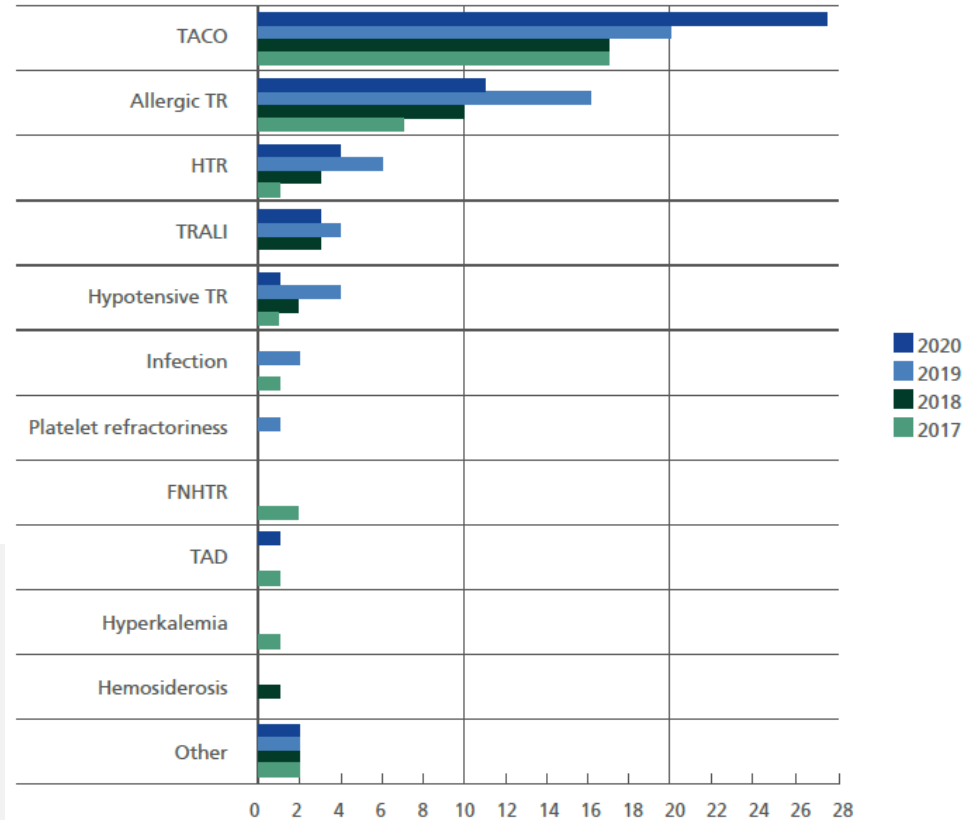
Données d'hémovigilance



Risque de RT _USA 2011 à 2015

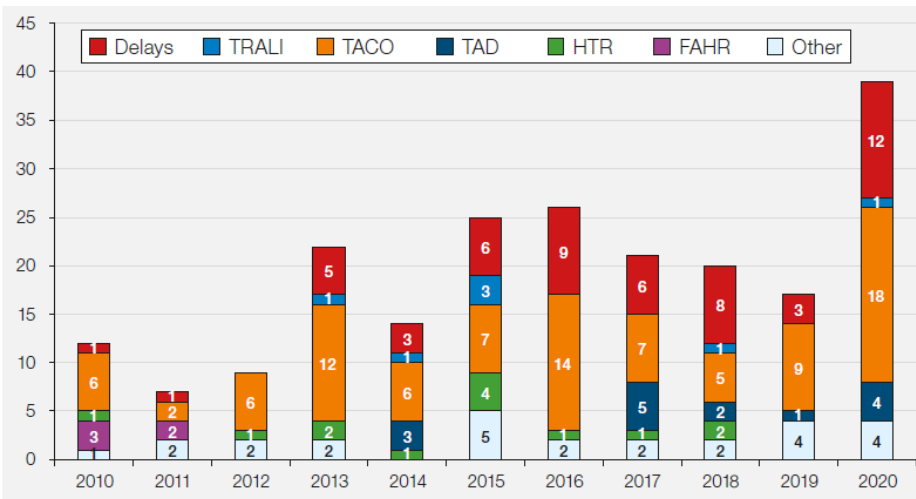
R Goel et al. Blood 2019;133(17):1831-39

Transfusion reactions with severity 3 (life-threatening) or 4 (death) by year



Décès ou RT avec menace vitale_Swissmedic 2020

Swissmedic_Rapport annuel 2020




décès par transfusion, SHOT 2020

Annual SHOT Report 2020

Dyspnée lors de transfusion

- * **TACO** (transfusion-associated circulatory overload) : surcharge volémique liée à la transfusion
 - * **TRALI** (transfusion-related lung injury): œdème aigu pulmonaire lésionnel lié à la transfusion
 - * **TRALI/TACO**
 - * **TAD** (transfusion-associated dyspnoea): dyspnée liée à la transfusion
-
- * RT allergique (bronchospasme)
 - * TTI (transfusion transmitted infection)
 - * RT hémolytique aiguë
 - * FNHT (RT fébrile non hémolytique)
 - * Autre cause de SDRA ou surcharge liée au patient
 - * COVID-19....

 **Indispensable** : Signaler de tous les cas de complications pulmonaires survenant pendant et dans les 24h après transfusion

TRALI définition

→ Classification 2019_consensus

TRALI type I (FR pour SDRA absents)	TRALI type II (FR pour SDRA ou SDRA présent)
<p>Dyspnée aigue Hypoxie OAP bilatéral en Rx Pendant ou dans les 6h après TS Pas d'hypertension OG ou non contributive</p> <p>Pas de relation temporelle avec une autre cause de SDRA</p>	<p>idem</p> <p>Status respiratoire stable dans les 12h avant la transfusion</p>

Facteurs de risque SDRA (Berlin 2012)	
Directs	Indirects
<p>Aspiration bronchique Pneumonie Inhalation toxique Contusion pulmonaire Vascularite <u>pumonaire</u> Noyade</p>	<p>Infection sévère État de choc Polytraumatisé Brûlé Pancréatite aigue Surdose de drogue</p>

TRALI_patients à risque

patients transfusés de 2007 à 2013 3 757 257	incidence nombre / 1000 patients	p (Fisher)	RR	IC 95%
tous TRALI	378 / 0,1			

patients à risque élevé de TRALI	127	0,46	$2,5 \cdot 10^{-50}$	6,5	(5,2 - 8,1)
autres patients	251	0,07			

transplantation hépatique	9	1,16	$1,1 \cdot 10^{-8}$	16,1	(7,3 - 31,0)
allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	9	0,79	$2,6 \cdot 10^{-7}$	11	(4,9 - 21,1)
Microangiopathies thrombotiques	5	0,71	$1,9 \cdot 10^{-5}$	9,9	(3,2 - 23,4)
hémorragie en contexte obstétrical	44	0,59	$5,5 \cdot 10^{-24}$	8,2	(5,8 - 11,3)
Leucémie aigüe myéloïde	27	0,49	$8,3 \cdot 10^{-14}$	6,8	(4,4 - 10,2)
polytraumatisés	27	0,27	$1,6 \cdot 10^{-8}$	3,9	(2,5 - 5,8)
autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	6	0,29	$4,0 \cdot 10^{-3}$	4,1	(1,5 - 9,0)

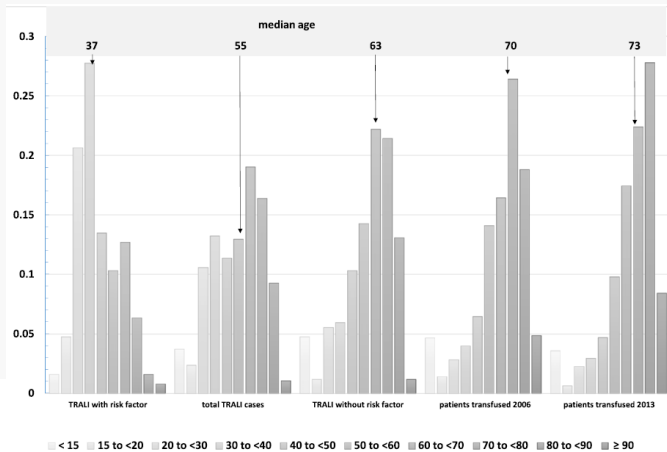
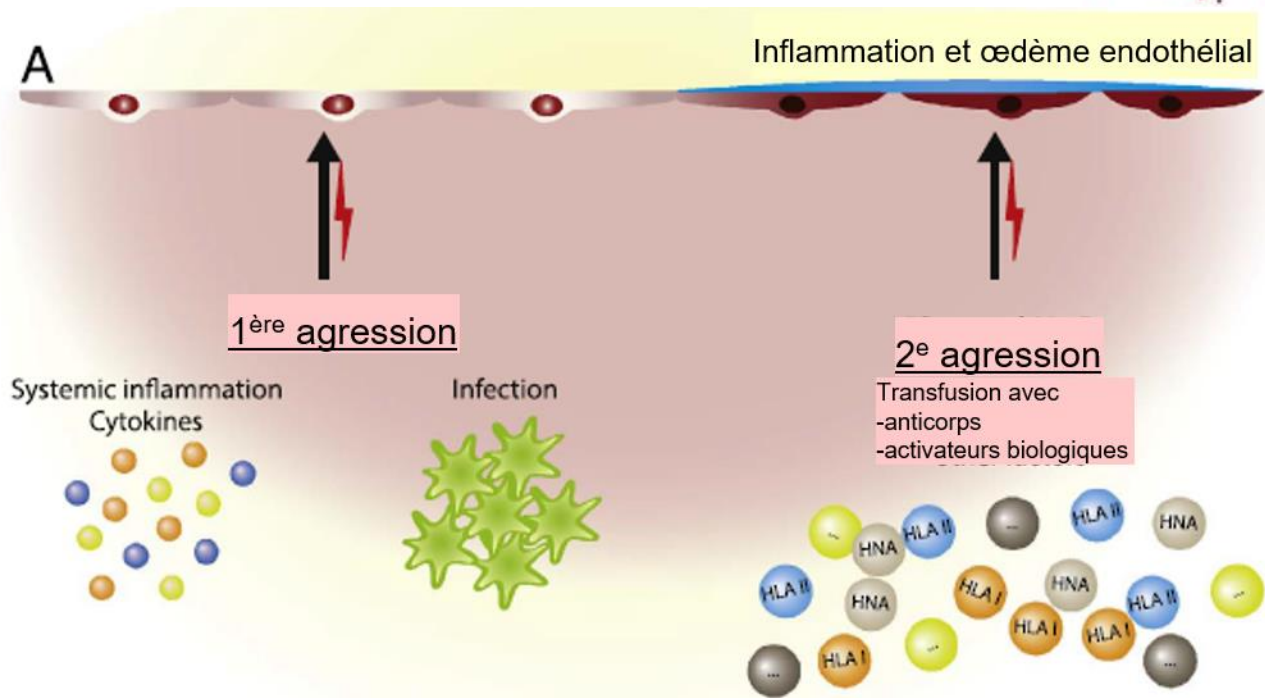


Table 11. Receipt of plasma from female donors controlled for recipient factors

	OR
Transfusion risk factor	
Receipt of any female donor plasma or whole blood	4.5
Recipient risk factors	
Chronic alcohol abuse	3.8
Fluid balance before transfusion (increment per liter)	1.2
Peak airway pressure > 30 cmH ₂ O within 12 hours after intubation before transfusion	2.8
Shock before transfusion	2.9
Current smoker vs never or former smoker	3.3
Liver surgery (transplantation)	3.0

TRALI mécanisme



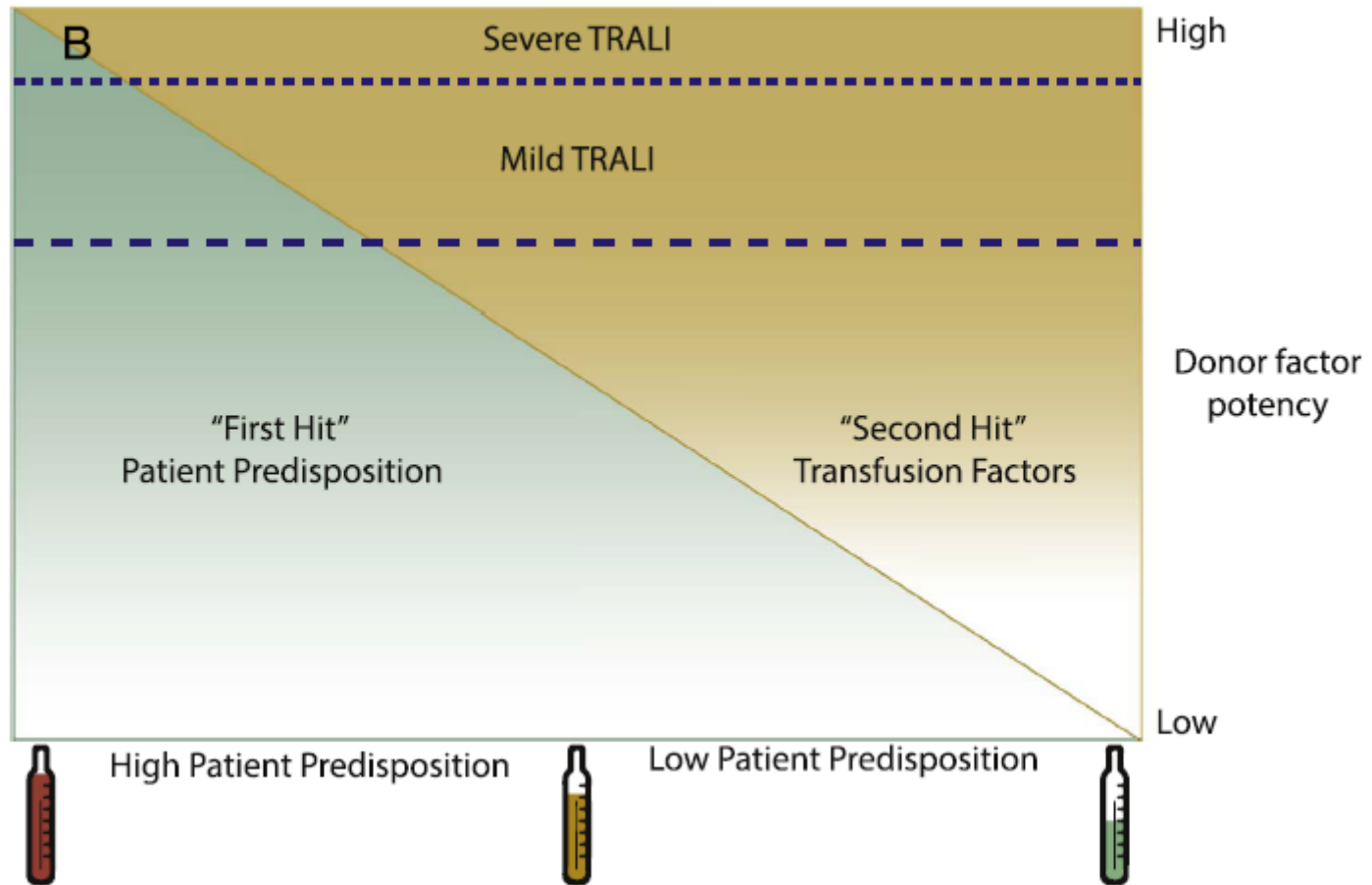
1^{ère} agression : activation endothéliale et amorçage des leucocytes

Sepsis, inflammation, choc, atteinte pulmonaire, chirurgie cardiaque
Insuffisance hépatique, OH chronique,
Pancréatite aigue, microangiopathies
Polytraumatisé, brûlé,
Hémorragie post-partum
Auto-/allo-greffe CSH, leucémie aigue

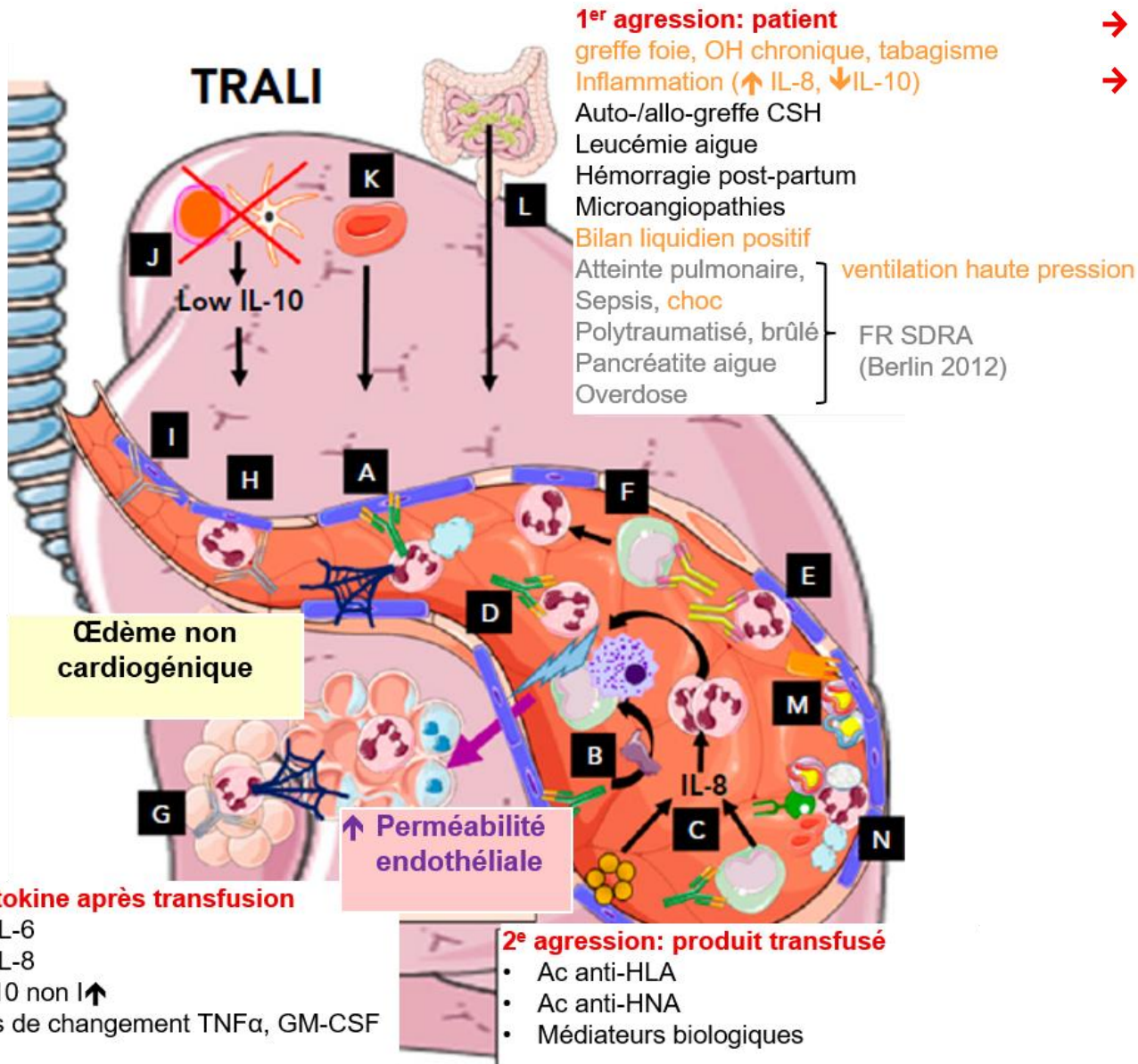
2^e agression : activation des neutrophiles

Ac anti-HLA I/II, Ac anti-HNA (80%)
Activateurs biologiques (20%): CD40l,
microvésicules plaquettaires, cytokines...

TRALI mécanisme

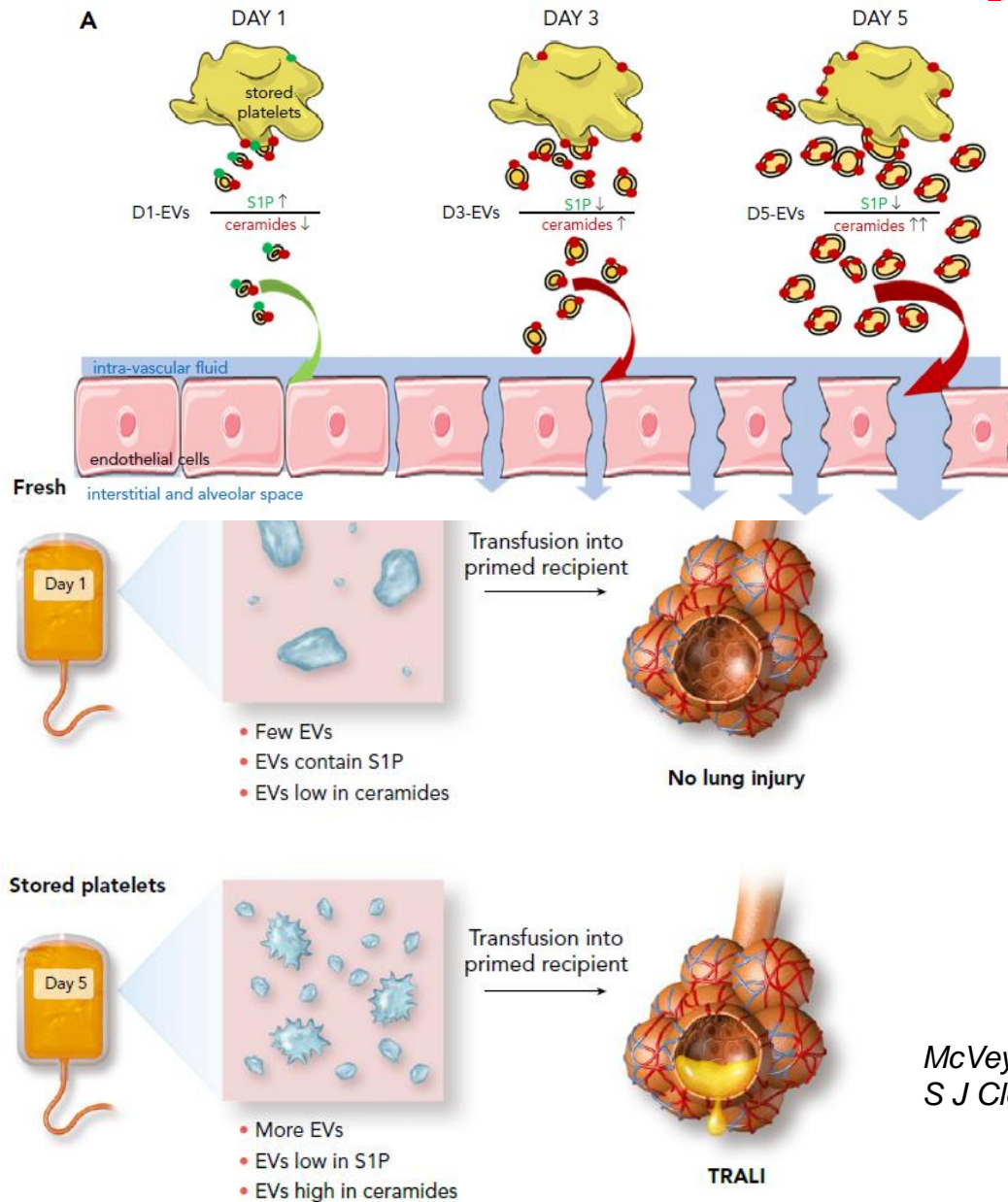


TRALI mécanisme



TRALI et microvésicules plaquettaires

→ M



McVey et al. *Blood* 2021;137 (5): 690-701
S J Cleary et al. *Blood* 2021;137 (5) : 586-7

TRALI _Anticorps

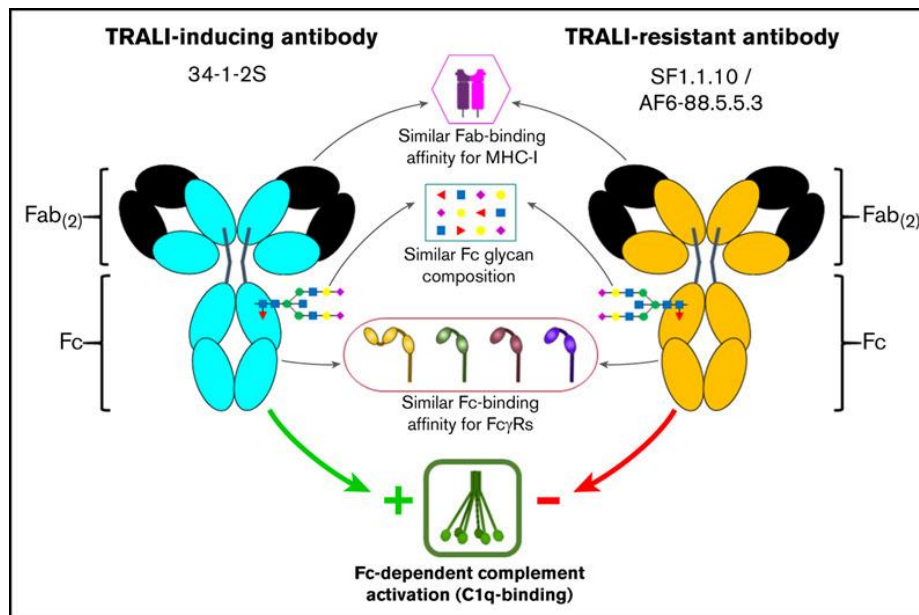
prévalence	Ac anti-HLA	Ac anti-HNA
♂	1.5%	2%
♀ sans enfants	3%	1.5%
♀ avec enfants	20% (10% après 1G, 30% après ≥ 4G)	3%

	German haemovigilance system [16]	SHOT (UK) [15]
<i>n</i>	28	73
HLA class I	4%	23%
HLA class II	47%	34%
HLA class I & class II	21%	18%
HNA	28%	8%
Unspecified		17%

*PM Kopko et al. Transfusion 2019;59:1147-1151
J Bux. Vox Sanguinis 2011;100:122-128*

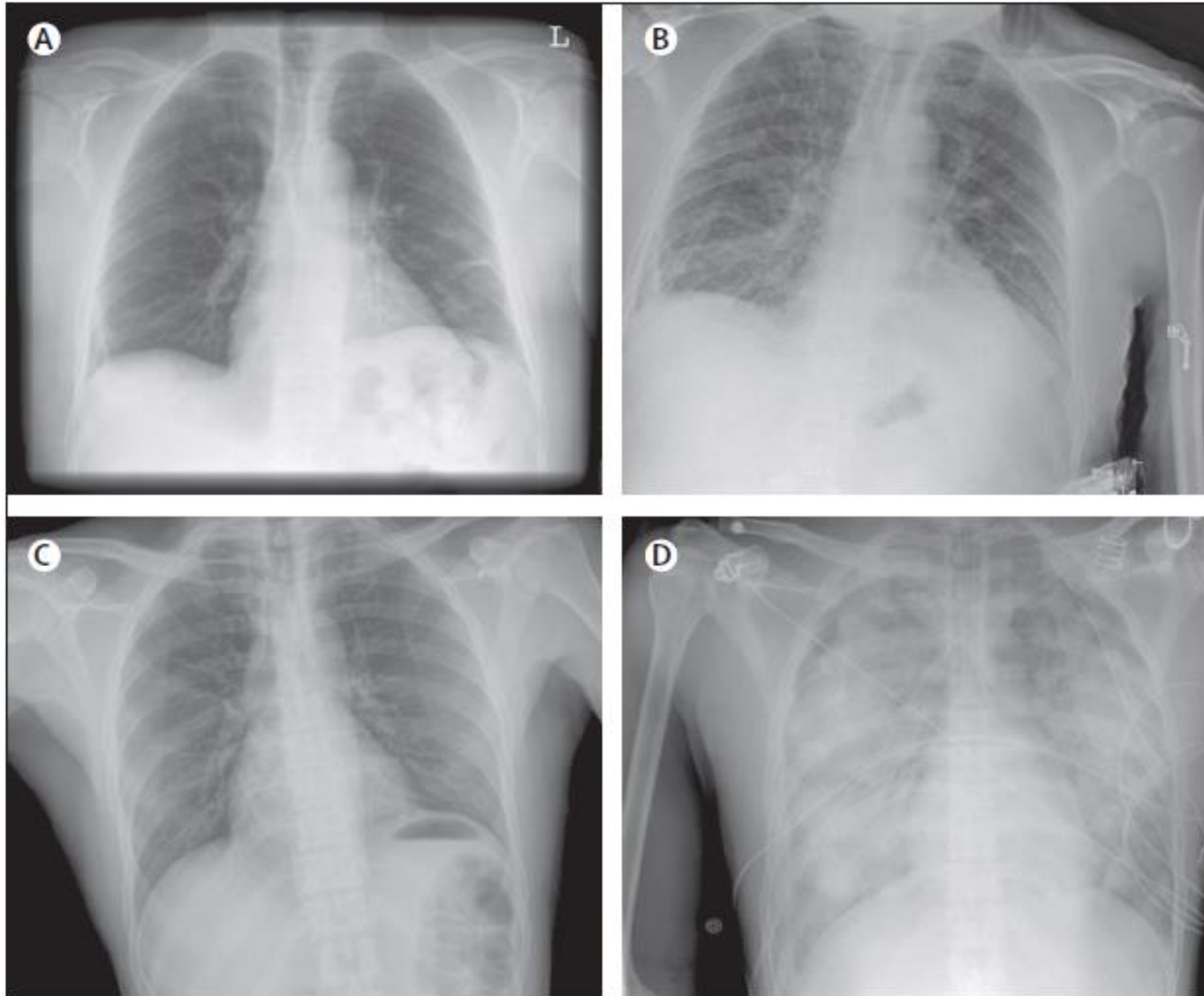
TRALI _immun

- PSL avec Ac induisent un TRALI seulement chez 3% des receveurs
- Quantité (volume transfusé et concentration (MFI > 1500)?)
- propriétés : activation du complément
- spécificités (anti-HLA A2, anti-HNA3a.....)



PM Kopko et al. *Transfusion* 2019;59:1147-1151
EAN Zeeuw van Der Laan et al. *Blood Adv* 2020;
4(16):3875-3885
J Bux. *Vox Sanguinis* 2011;100:122-128

Radiologie



TRALI_difficulté diagnostique

- Le TRALI est une complication plus fréquente chez les patients de soins intensifs (8%) ou sévèrement malades
- Le diagnostic est basé sur les critères cliniques. Il n'existe pas de test diagnostic
- La radiographie n'est pas discriminative
- Le DD est difficile avec un SDRA d'autre origine ou un œdème cardiogénique chez les patients de soins intensifs, surtout que les 2 peuvent co-exister
- Ce diagnostic n'est souvent pas évoqué chez des patients de soins intensifs avec atteinte pulmonaire pré-existante

Cas clinique 1

- Patient de 72ans , admis pour pneumonie et leucémie aigue.
- Ttt de la pneumonie dans un premier temps
- Début de la chimiothérapie
- Transfusion de CP à J9 : fièvre, frissons, dyspnée avec désaturation (89%), hypoTA, râles crépitants bilatéraux.
- Stop transfusion, O2 + adrénaline, anti-histaminique et corticoïdes, remplissage puis dopamine pour hypoTA persistante
- Infiltrats bilatéraux Rx, échocardiaque N
- A J12 : transfusion de CP sous prophylaxie de corticoïdes et anti-histaminiques. SatO2 96% sous O2 2l/min. 3h après la transfusion: fièvre, désaturation 84%. Transfert aux SI et intubation. Échocardiaque N. Amélioration et extubation à J16

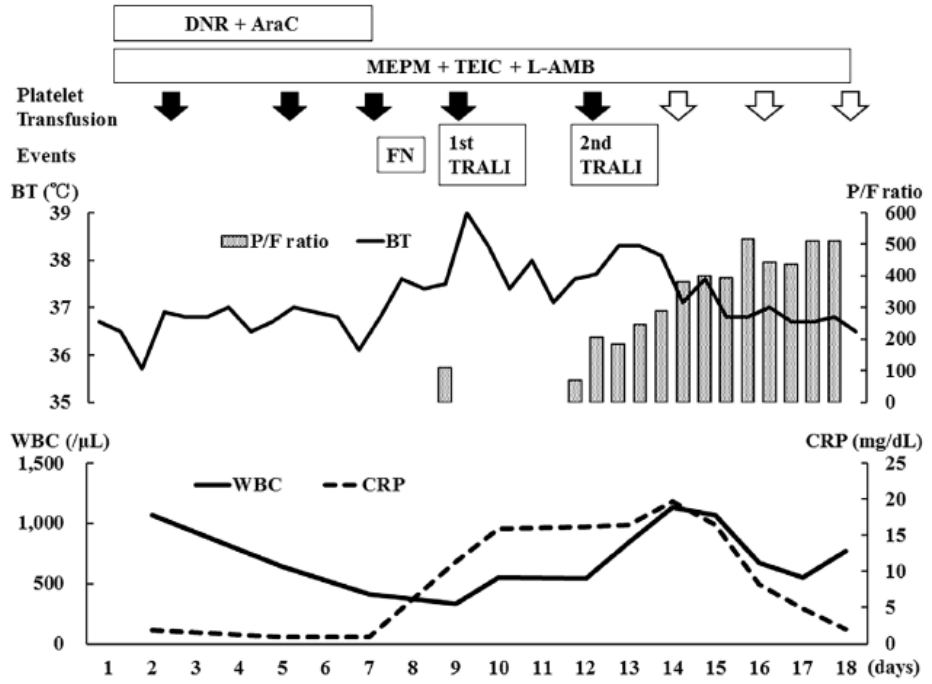
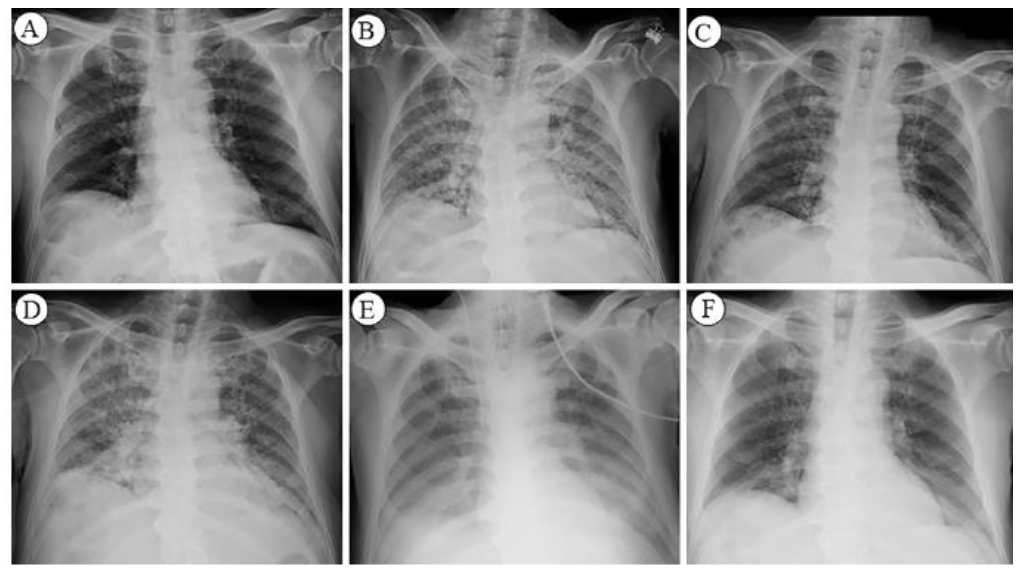


Table. Laboratory Findings Obtained after the First Episode of TRALI.

Tests	Results
CRP	12 hours before TRALI: 11.37 mg/dL Onset of TRALI: 13.01 mg/dL
NT-proBNP	12 hours before TRALI: 1,700 pg/mL Onset of TRALI: 843 pg/mL
Anti-plasma protein antibody	Negative
Plasma protein deficiency	None
Anti-HLA antibody	Recipient: class I and class II negative Donor: class I and class II positive
Anti-HNA antibody	Recipient: negative Donor: negative
Cross-matching test between the recipient's T lymphocytes and the donor's transfused blood	Positive



Récidive de TRALI

Y Akagi et al. Inter Med 2020;59:2577-2581

Cas clinique 2

- Patiente de 63 ans , admis pour cholangiocarcinome métastatique et complications thromboemboliques.
- Connue pour un Ac anti-Fy^a.
- Transfusion de 15 ml sang compatibilisé -> dyspnée aigue, hypoTA, fièvre.
- Infiltrats pulmonaires bilatéraux. Transfert aux SI et intubation
- Donneuse femme 65 ans

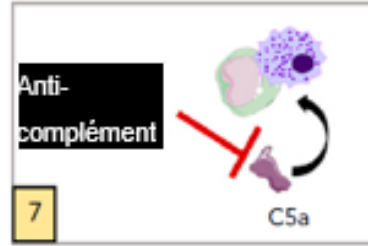
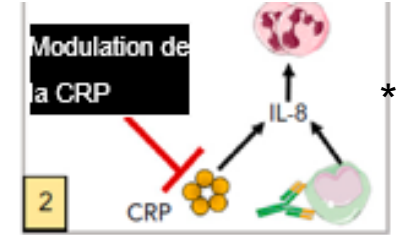
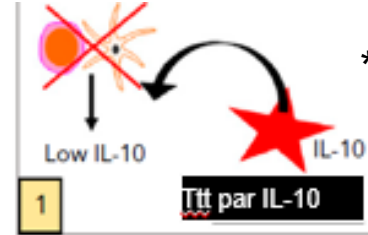
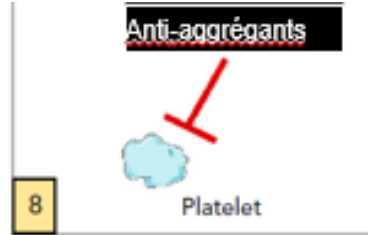
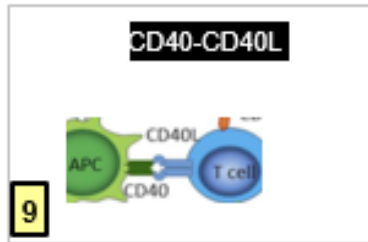
TRALI inversé

	Recipient	Donor
HLA genotype	Insufficient sample to perform	HLA-A*02, A*11; HLA-B*35 (Bw6), B*44(Bw4), HLA-DQB1*05
HLA antibodies – class I	Anti-HLA-A 2, 23, 24, 25, 32, 68, 69, 80; Anti-HLA-B 13, 18, 27, 35, 37, 38, 39, 41, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 67, 71, 72, 75, 76, 77, 78, Bw4	Negative
HLA antibodies – class II	Not done	Anti-HLA-DO-DOA1, DO7, DO8, DO9
HNA genotype	HNA-1b/1b, HNA-1c negative, HPA-3a/3a, HNA-4a/4a, HNA-5b/5b	HNA-1a/1b, HNA-1c negative, HNA-3a/3a, HNA-4b/4b, HNA-5a/5a
HNA antibodies	Anti-HNA-1a (strongest reactivity), HNA-1b, HNA-1c, HNA-2a, HNA-3a, HNA-4a, HNA-5a	Negative
HPA genotype	Insufficient sample to perform	1a/1a, 2a/2a, 3a/3a, 4a/4a, 5a/5a, 6a/6a, 15a/15b
HPA antibodies	Anti-HPA-5b	Not done

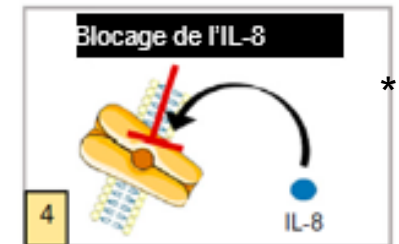
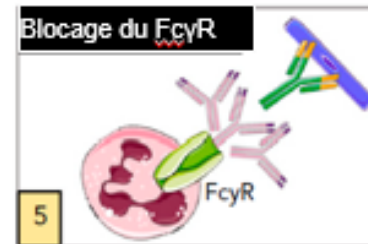
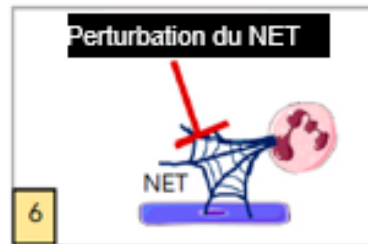
TRALI _traitement

- Il n'existe pas de traitement spécifique
- oxygénothérapie: VNI -> intubation (70-90%) selon le degré de sévérité
- Pas d'évidence pour l'utilisation des corticoïdes
- Pas d'évidence pour l'utilisation de diurétiques en première intention
- En général le pronostic est bon(mortalité 5-10%) avec évolution favorable en 48h (3-10j)
- Ne pas transfuser des produits provenant du même donneur

TRALI_pistes pour le futur



TRALI thérapies potentielles ?

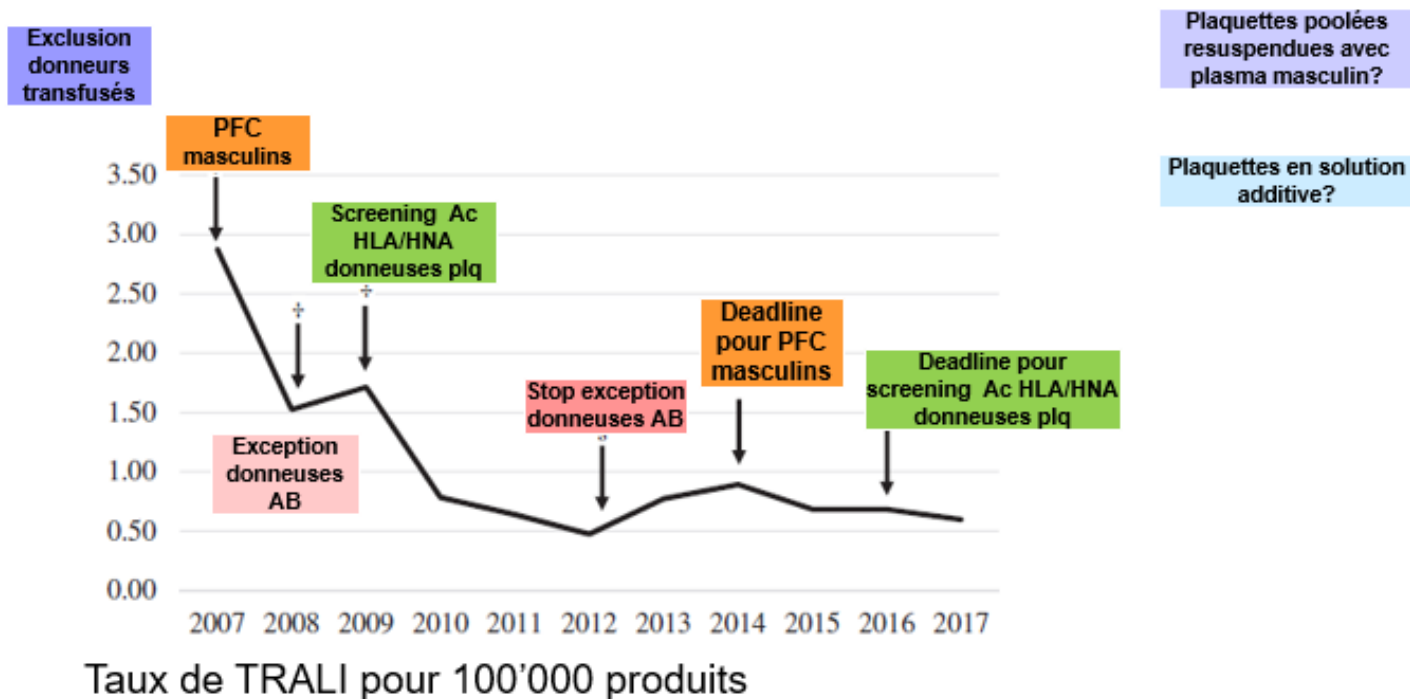


Fabrication PSL

- ✱ Filtre à déleucocyter qui absorbe Ac anti-HLA, les lipides et les plaquettes
- ✱ Développement de solution de conservation qui préserve la qualité du sang
- ✱ Lavages des CE ?

TRALI_prévention

USA



CH

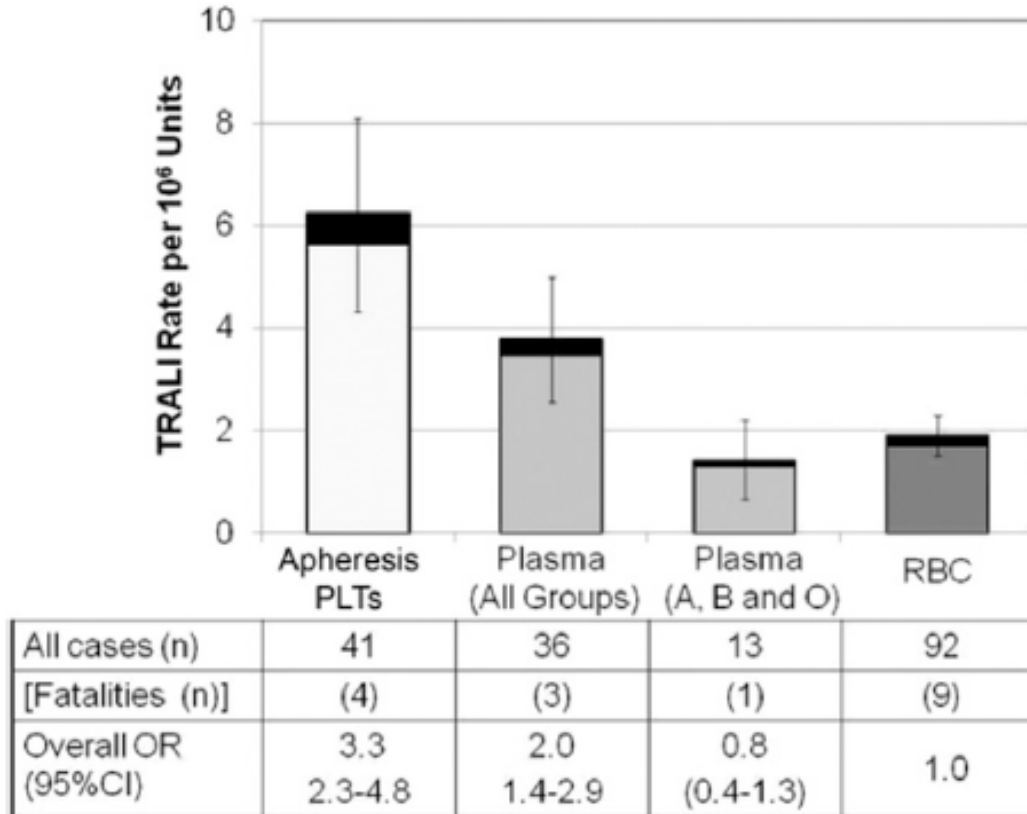
SRTS

Leucodépletion systématique
Exclusion des donneurs transfusés
PFC de donneurs masculins
CP poolés
CP en solution additive (inactivés)

Hôpitaux

Épargne sanguine
Seuils transfusionnels restrictifs
Utilisation d'agents hémostatiques

TRALI_produits impliqués



TACO définition

→ 2018 définition internationale révisée: ISBT-IHN-AABB

Définition : survenue dans un délai ≤ 12 h après transfusion avec présence d'au moins trois des signes suivants (critères A et B requis):

A. apparition d'une **insuffisance respiratoire aiguë** ou aggravation d'une insuffisance respiratoire préexistante

B. présence d'une **œdème pulmonaire** démontré par:

- un examen clinique et/ou
- radiologie +/- échocardiographie cardiaque

C. **modifications cardiovasculaires** telles que tachycardie, +/- \uparrow de la TA, +/- œdèmes périphériques, +/- distension v. jugulaire, +/- cardiomégalie

D. existence d'une **surcharge liquidienne**, objectivée par bilan liquidien positif, +/- bonne réponse aux diurétiques

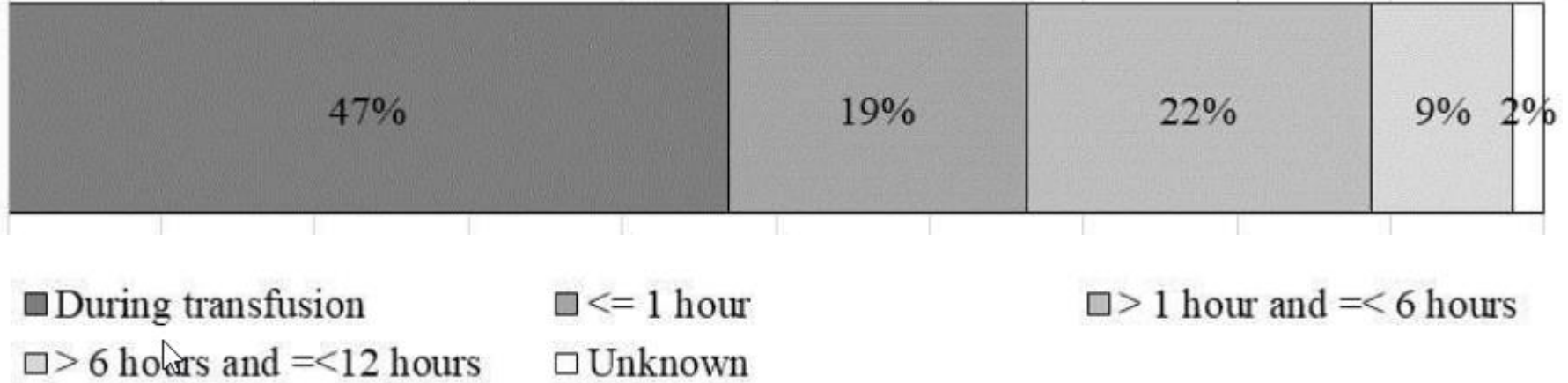
E. Résultat d'un **biomarqueur** : \uparrow concentration du BNP ou NT pro-BNP au-dessus des valeurs de référence selon le groupe d'âge ou $\uparrow \geq 1.5$ x la valeur pré-transfusionnelle

JC Wiersum-Osselton et al.. Lancet Haematology 2019

Corrélation positive 86%, corrélation négative 37%

TACO

Délai d'apparition des symptômes



Volume moyen transfusé

Respiratory Reactions		Red Blood Cells		Platelets		Plasma	
		Total Units*	Total Volume (mL)	Total Units	Total Volume (mL)	Total Units	Total Volume (mL)
TACO (Total n=126)	Cases	111	71	16	10	15	9
	Mean (SD)	1.91 (1.38)	411.34 (379.18)	1.56 (0.81)	391 (202.62)	2.73 (2.58)	944.44 (1,244.43)
	Median (IQR)	2 (1-2)	297 (250-500)	1 (1-2)	290 (250-575)	2 (1 - 3)	495 (480-500)

TACO incidence

- L'incidence de TACO est variable selon le système de déclaration, selon l'évaluation et selon la population de patient étudiée.
- L'incidence de TACO est sous- diagnostiquée et sous-reportée
- C'est la complication transfusionnelle sévère la plus fréquente (en CH : 1/10'000 produits transfusés)
- C'est la cause la plus fréquente de décès par transfusion (risque de décès 1/50'000 produits transfusés (SHOT 2020))
- Son incidence est estimée à environ 1% des patients transfusés. Plus élevée en post-opératoire (1-8%), en soins intensifs adultes et pédiatriques (11%)

TACO_mécanisme

PATIENT



mauvaise adaptation au remplissage

- Insuffisance cardiaque, cardiomégalie
- HTA, ttt diurétique
- Insuffisance rénale aigue ou chronique
- Chirurgie urgente
- Âge > 70 ans
- Bilan liquidien positif
- Anémie sévère

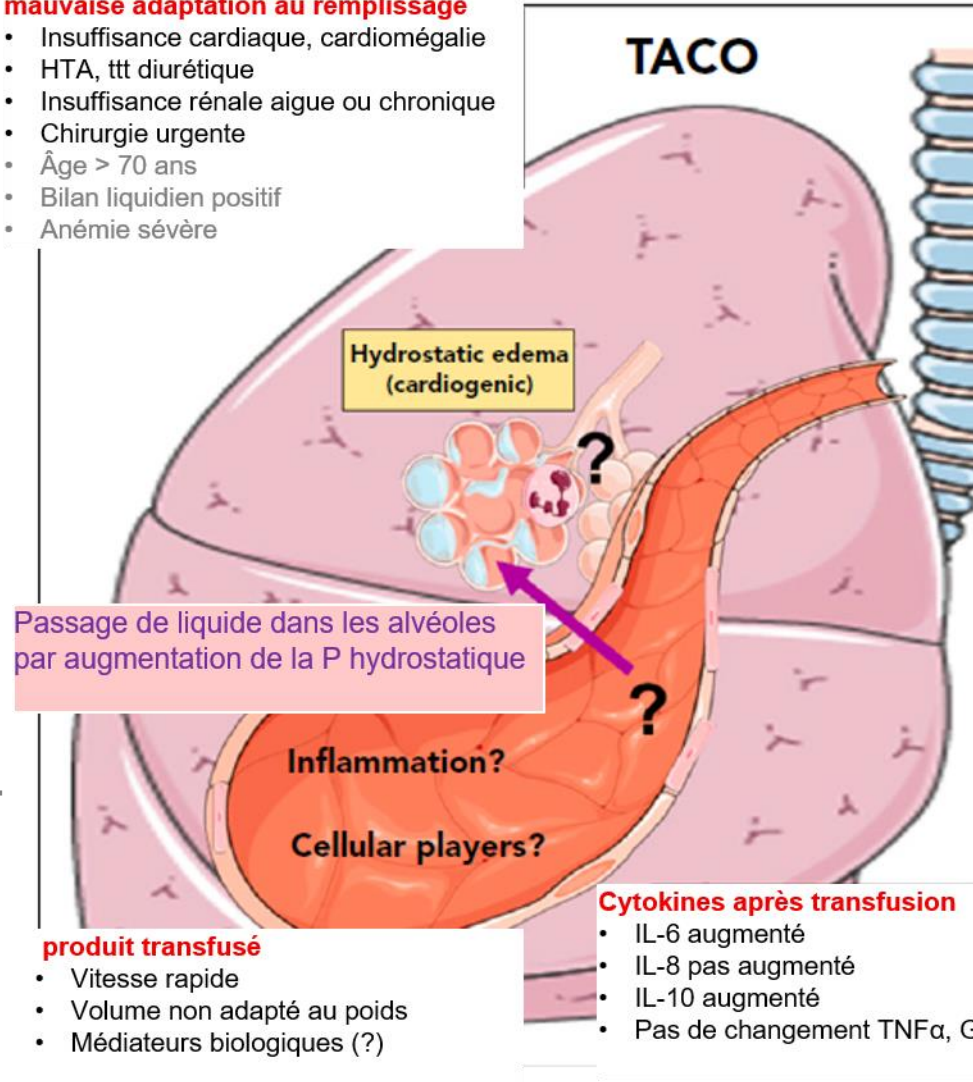
PRODUIT



produit transfusé

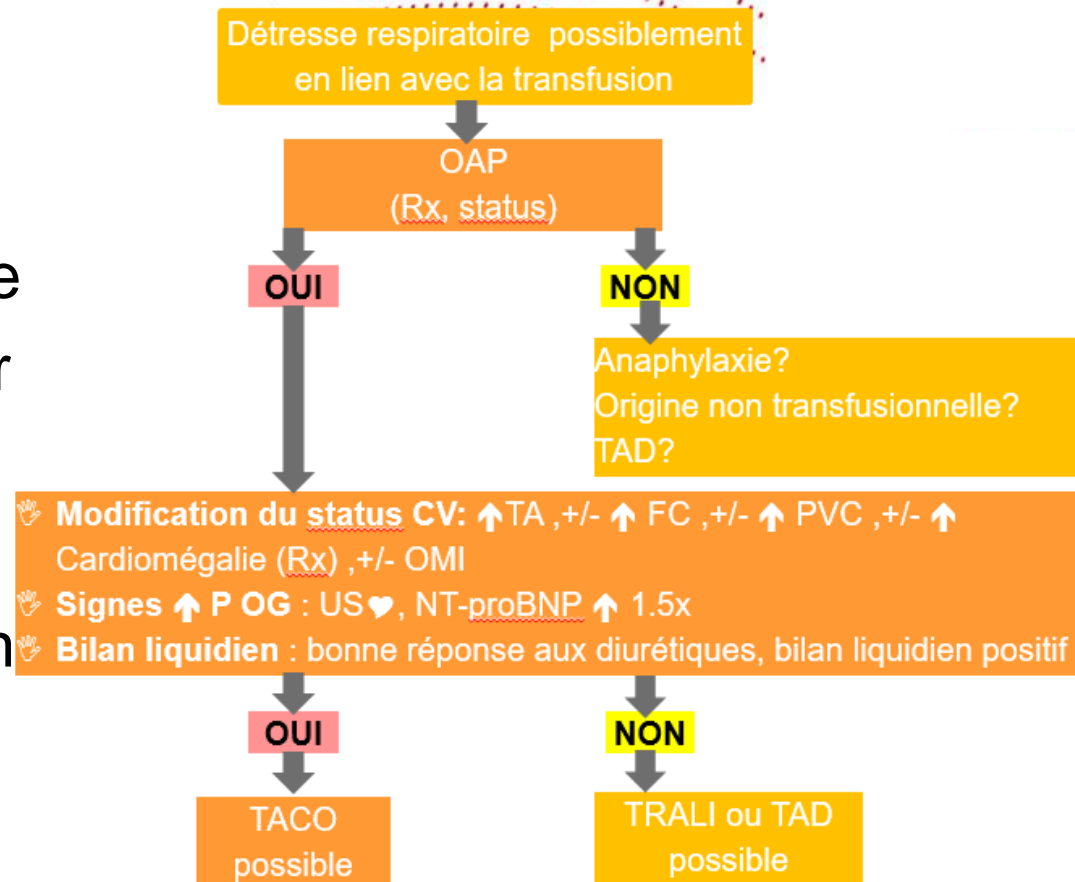
- Vitesse rapide
- Volume non adapté au poids
- Médiateurs biologiques (?)

TACO



Diagnostic différentiel TRALI/TACO

- DD difficile
- Symptômes similaires
- Documentation insuffisante
- 2 entités peuvent coexister
- Les éléments contributifs pour un TACO sont l'augmentation de pression dans l'OG et l'élévation du NT-pro-BNP



Diagnostic différentiel

	TACO	TRALI	TAD
F. de risque	FRCV, âge. IR, m. pulmonaire, bilan liquidien positif	LMA, greffe SCH ou hépatique, polytrauma, hémorrag post-partum, MAT, +/- FR SDRA) <i>Ac anti-HLA/HNA c/o donneur</i>	Inconnu
Début	T0 -> T12h	T0 -> T6h	T0 -> T24h
Signes cliniques	OAP Râles crépitants +/- sibilances +/-Expectos mousseuses +/- fièvre (30% des cas) <i>Réponse aux diurétiques</i>	OAP Râles crépitants +/- sibilances Expectos mousseuses abondantes Fièvre Ø de réponse aux diurétiques	Inconnu
Paramètres	Tachycardie, ↑TA +/- ↑ T° ↑POG (wedge > 18), ↑ PVC ↑BNP ou NT-proBNP LBA transsudat ([prot] <0.65) ↑↑IL-6, IL-8 N, ↑IL-10	Tachycardie, ↓TA +/- ↑ T° +/- ↓ leucocytes ↓ plq (transitoire) BNP ou NT-proBNP N ou faible ↑ LBA exsudat ↑IL-6, ↑ IL-8 , ↓IL-10	Inconnu
Signes radiologiques	Opacités pulm bilat ↑ Silhouette ♥ (C/T > 0.55) l. Kerley B ↑ Pédicule vasculaire < 65mm Cuffing péribronchique +/- ép. Pleural bilatéral ↓FE VG	Opacités pulm bilat Silhouette ♥ normale Ø d'ép. pleural <i>JC Wiersum-Osselton et al.. Lancet Haematology 2019 JW Semple et al. Blood 2019;133(17):1840-1853</i>	Inconnu

Peptide natriurétique

- Peptide natriurétique de type B (BNP) ou son fragment non actif terminal (NT-pro-BNP)
- Sécrétion par le myocarde lors d'↑ de la P dans le ventricule (reflet indirect de ↑ P hydrostatique pulmonaire lors de surcharge).
- Activation de récepteur avec : vasodilatation artérielle et veineuse, diminution de l'absorption de sodium, ↑ de la diurèse
- ↑ NP signifie une augmentation de la P hydrostatique pulmonaire et permet de différencier le TACO d'un œdème lésionnel

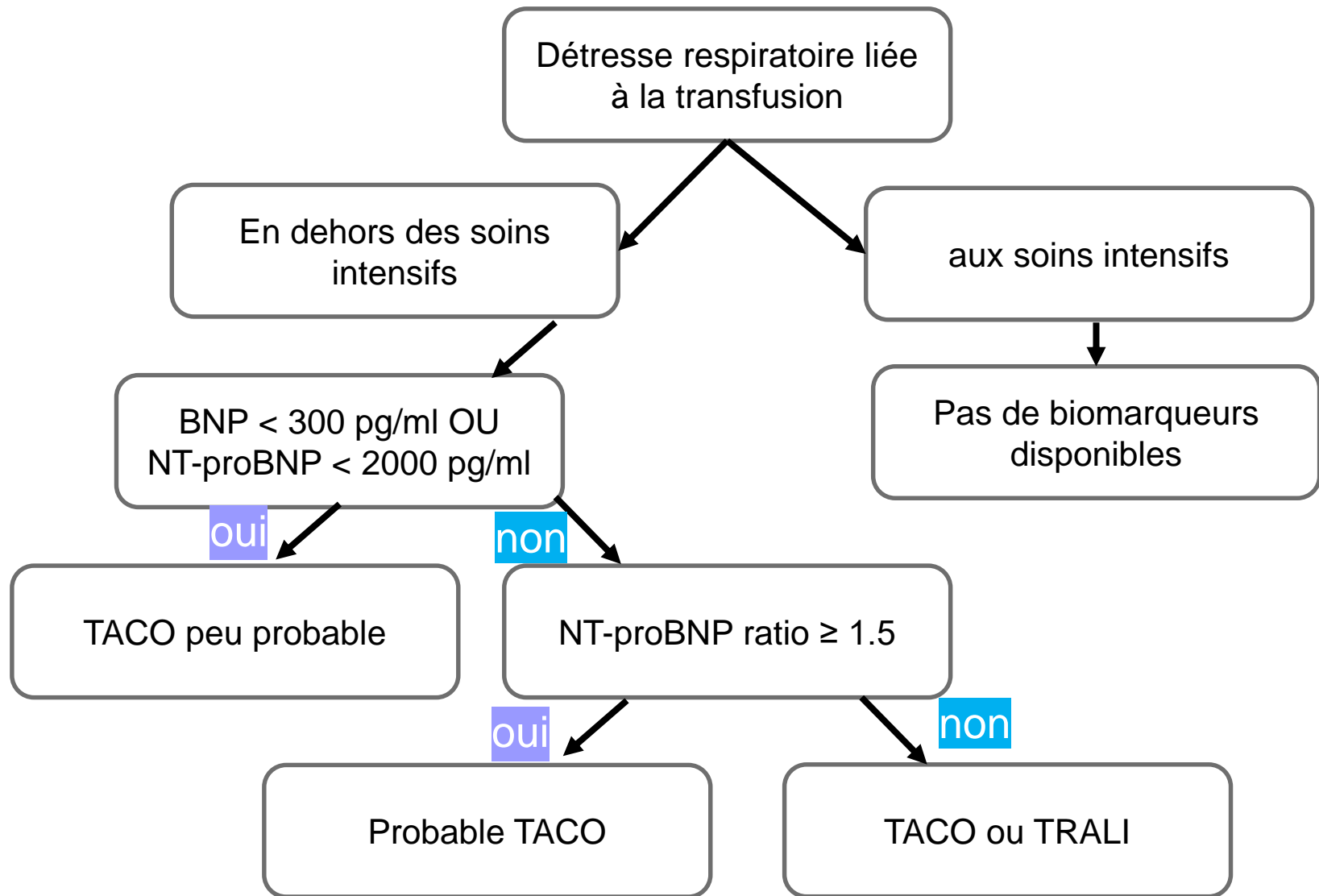
Peptide natriurétique

- BNP ou NT-pro-BNP sont augmentés dans l'IC aigue (BNP > 300 pg/mL, NT-pro-BNP > 900 pg/mL), en cas d'hypoxie, de ttt par catécholamines et de TRALI de type II
- La différence entre les valeurs lors de TACO ou IC aigue sont plus prononcées pour le BNP (> 1000 versus > 150) que pour le NT-pro-BNP (> 1000 versus > 900)
- BNP et NT-pro-BNP sont tous deux utilisés. La différence : moins d'accumulation du BNP lors d'IR, $\frac{1}{2}$ vie plus longue du NT-pro-BNP (120 vs 20 min)
- Cinétique : \uparrow rapide du NT-pro-BNP au début du TACO puis poursuite de l' \uparrow dans les 24h-36h suivantes. Il est conseillé de faire le dosage rapidement après le début des symptômes.
- Grande variabilité de dosage entre laboratoires

Recommandations NP

- Faire le dosage des NP au moment de la RT (ou au plus tard dans les 24h) et rattraper sur un tube prélevé avant transfusion
- BNP < 300 pg/mL ou NT-pro-BNP < 2000 pg/ml permettent d'exclure raisonnablement un TACO.
- Les NP ne sont pas interprétables chez les patients en soins intensifs, sévèrement atteints ou avec IR
- Un ratio NT-pro BNP avant/après TS ≥ 1.5 peut aider au diagnostic de TACO
-

Algorithme diagnostique



Cytokines inflammatoires

- ↑ IL-8 et ↓ IL-10 dans le TRALI
- IL-8 N et ↑ IL-10 dans le TACO

échocardiographie

Peut donner des informations très importantes

- TACO : dysfonction systolique +/- diastolique, élévation des P de remplissage dans les 12h de la transfusion
- TRALI type I : pas de dysfonction cardiaque
- TRALI type II : il peut y avoir une dysfonction cardiaque car l'œdème peut être à la fois lésionnel et hydrostatique

TACO_traitement et prévention

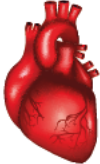


Traitement

= celui de l'œdème pulmonaire de surcharge : diurétiques, oxygénothérapie (VNI), ...

Prévention :

- Identifier les patients à risque
- Adapter la vitesse et le volume de la transfusion
- Administration de diurétique en prévention, si indiqué
- Patient blood management (seuils transfusionnels restrictifs)

Liste de contrôle_TACO

TACO Checklist	Evaluation du risque	OUI	NON
	Est-ce que le patient a une insuffisance cardiaque, une sténose aortique sévère, une dysfonction VG modérée à sévère?		
	Est-ce que le patient est sous diurétiques?		
	Est-ce que le patient a une anémie sévère?		
	Est-ce que le patient est connu pour un œdème pulmonaire?		
	Est-ce que le patient a des symptômes respiratoires d'origine indéterminée?		
	Est-ce que le patient a un bilan liquidien positif?		
	Est-ce que le patient reçoit ou a reçu une hydratation iv ces dernières 24h?		
	Est-ce que le patient a des œdèmes des MI?		
	Est-ce que le patient a une hypoalbuminémie?		
	Est-ce que le patient a une insuffisance rénale?		

Si des risques sont identifiés	OUI	NON
Revoir l'indication à la transfusion (est-ce que les bénéfices dépassent les risques)?		
Est-ce que la transfusion peut-être différée sans risque, le temps d'investiguer, traiter ou corriger la situation?		
Actions préventives	TICK	
Adapter le volume à transfuser en fonction du poids		
Transfuser un CE et revoir la situation		
Mesurer le bilan liquidien		
Prescrire des diurétiques en prévention		
Surveiller les signes vitaux de façon étroite, y compris la saturation O2		

Name (PRINT):

Role:

Date:

Time (24hr):

Signature:

TAD

- Détresse respiratoire aigue
- Pendant ou dans les 24h après transfusion
- Non expliquée par la situation clinique
- Ne remplissant pas les critères de TRALI, TACO ou de RT allergique
- C'est un diagnostic d'exclusion
- Représente 6.4% des décès liés à la transfusion (SHOT)

Difficulté:

- Pas de critère diagnostique définis
- Physiopathologie non connue
- Certains cas de TAD ont des caractéristiques suggérant un TACO ou TRALI, insuffisantes pour remplir les critères de classification (manque d'information?)

Résumé TACO-TRALI-TAD

Acute onset hypoxemia and pulmonary oedema within 6 hours ^a of transfusion			
Pulmonary complication	ARDS risk factors present	ARDS stability	LAH
TRALI type I	No	–	No evidence of/not significant
TRALI type II	Yes	Pre-existing/stable	No evidence of/not significant
ARDS	Yes	Deteriorating over past 12 hours	No evidence of/not significant
TACO/TRALI (not distinguishable)	Clinically compatible with TACO and TRALI May co-exist		Lack of data
TACO			Present
TAD	Temporal association with transfusion, not meeting other criteria		

Patients de soins intensifs

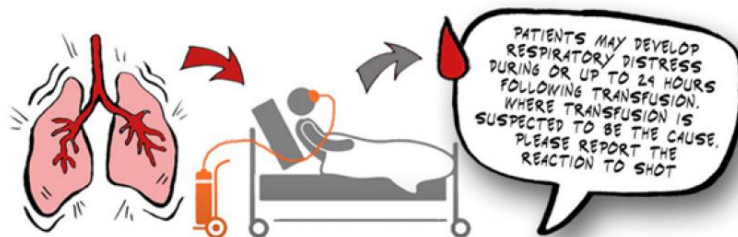
- Sévèrement atteints, donc à risque de TACO/TRALI
- 40% sont transfusés en CE et 15% en CP
- Les complications respiratoires de la transfusion ne sont pas reconnues car attribuées à la situation clinique ou à d'autres causes
- L'incidence des TRALI (15%) et de TACO (11%) est plus élevée que chez les autres patients hospitalisés (environ 1%)
- La mortalité du TRALI chez les patients de soins intensifs peut aller jusqu'à 50%
- Le BNP ou le NT-pro-BNP n'est pas interprétable chez ces patients

Messages à retenir

- Les complications pulmonaires de la transfusion telles que le TACO et le TRALI sont la première cause de décès en transfusion.
- Leur mécanisme physiopathologique est complexe et encore incomplètement connu
- En fonction de la situation clinique et en l'absence d'un test discriminatif, elles restent difficiles à reconnaître et à diagnostiquer.
- Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement spécifique

Messages à retenir

- Les mesures préventives appliquées jusqu'ici se sont avérées efficaces
- Le personnel soignant doit faire preuve de vigilance afin de détecter rapidement, prendre en charge et prévenir ces complications
- Toute complication pulmonaire survenant pendant ou dans les 24h de la transfusion doit être signalée et documentée de façon extensive
- Des traitements ciblés potentiels se dessinent et nécessitent encore une validation ultérieure



Merci de votre attention!

