

Mécanismes et facteurs de risque des œdèmes pulmonaires lésionnels aigus post-transfusionnels

Transfusion

Mechanisms and risk factors in post-transfusion acute lung injury

Jean-Yves Muller

Laboratoire d'immunologie,
CHU de Nantes,
9 quai Moncousu,
44093 Nantes Cedex 01
<jymuller@me.com>

Résumé. Les mécanismes qui aboutissent à un œdème lésionnel post-transfusionnel peuvent être immuns ou non. Ils aboutissent à l'accumulation et l'activation de polynucléaires dans les capillaires pulmonaires. Cette activation est due soit à des anticorps, soit à des « modificateurs » de la réponse biologique présents dans le plasma transfusé. Les anticorps ciblent des antigènes présents sur différentes cellules : neutrophiles, monocytes, cellules endothéliales des capillaires pulmonaires. Les activateurs biologiques des polynucléaires, libérés dans le plasma au cours de la conservation des produits sanguins cellulaires, représentent une voie alternative d'activation. Les deux provoquent la libération du contenu des granules des polynucléaires et à l'agression de la membrane alvéolo-capillaire. Les anticorps impliqués sont dus à une allo-immunisation lors de grossesses antérieures et posent, en l'absence de méthodes de détection encore adaptées au contexte de la transfusion, le problème de l'éviction systématique du plasma des donneuses potentiellement immunisées. La rareté de l'accident souligne le rôle de facteurs de risque inhérents à la situation du receveur qui ont en commun d'être des états favorisant une leucostase pulmonaire. La possibilité de provoquer cet accident par la seule action d'un anticorps est débattue. À ces situations où l'accident peut être assez facilement rapproché de la transfusion s'opposent celles des patients en situation critique chez lesquels la fréquence et la gravité des œdèmes lésionnels de toutes origines doit conduire à un apport particulièrement parcimonieux des produits sanguins susceptibles d'apporter des facteurs activateurs.

Mots clés : TRALI, SDRA, œdème pulmonaire lésionnel, transfusion sanguine, polynucléaire neutrophile

Abstract. Pathways leading to transfusion-related lung injury may be immune or non immune. Whatever the mechanism it ends up in neutrophils accumulation and activation in pulmonary microcirculation. Neutrophils stasis in pulmonary capillaries depends on their adhesion and stiffness favoured by systemic or local inflammatory stimulus. Neutrophils activation is achieved by anti-leucocyte antibodies or by biologic reaction modifiers (BRM) carried by transfused plasma. Antibodies targeted various cells mostly neutrophils, monocytes or pulmonary capillary endothelial cells. Biologic response modifiers develop in plasma during storage of cell containing blood components. Antibodies and BRM are able to elicit neutrophil granules release which offends alveolo-capillary basement membrane. Under most circumstances this aggression depends on favouring conditions mostly linked to pro inflammatory pathologies. Whether in some instances a transfused antibody alone is able to provoked this lung injury is still a matter of debate. Due to deferral

Tirés à part :
J.-Y. Muller

of transfused blood donors, the unique source of offending antibodies in blood products in France is female donor with previous pregnancies. The present technical difficulties of screening on a large scale for these antibodies leads the policy of avoiding transfusion of blood components containing significant amounts of plasma coming from these donors. The frequency and the severity of acute lung injuries occurring in critically ill patients have been underlined by several teams and should encourage parsimonious usage of blood containing at risk plasma in these situations.

Key words: TRALI, ARDS, ALI, blood transfusion, neutrophil

Le TRALI (*Transfusion-Related Acute Lung Injury*) est un œdème pulmonaire post-transfusionnel aigu décrit en 1983 par Popovsky. Il partage les caractéristiques des autres œdèmes pulmonaires lésionnels aigus (*Acute Lung Injury* [ALI]) et des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) reconnus 20 ans plus tôt. Cette ressemblance suggère une communauté physiopathologique et l'appartenance du TRALI au groupe des SDRA. La connaissance du TRALI a bénéficié de celle des œdèmes aigus pulmonaires lésionnels et de leur définition clinique par une conférence de consensus réunie en 1994 sous le nom de « American-European consensus conference on ARDS » [1]. Cette conférence a défini les critères cliniques du diagnostic de l'ALI (*tableau 1*). Le TRALI est un ALI secondaire survenant pendant ou dans les 6 heures qui suivent une transfusion sanguine. Les critères de ce diagnostic proposé par une conférence américano-européenne en 2004 sont résumés dans le *tableau 2*.

Bases anatomiques et physiologiques

– Sur le plan anatomique on note l'accumulation de polynucléaires neutrophiles activés dans les petits vaisseaux, les

capillaires, le tissu interstitiel et les alvéoles pulmonaires, et à leur côté la présence de monocytes/macrophages et d'amas de plaquettes. La formation de membranes hyalines intra-alvéolaires semble corrélée avec la gravité dont témoigne la destruction de l'architecture parenchymateuse pulmonaire, l'œdème quant à lui concerne les alvéoles et le tissu interstitiel. Les lésions observées en microscopie électronique montrent des parois des capillaires perméables avec de larges bandes de cellules endothéliales pycnotiques au contact des polynucléaires activés [2-4]. Cet aspect histopathologique suggère que le TRALI résulte de l'agression de la membrane alvéolo-capillaire pulmonaire par des polynucléaires accumulés puis activés au contact des cellules capillaires endothéliales provoquant une exsudation de liquide riche en protéines vers les alvéoles pulmonaires. – Sur le plan physio-pathologique, l'activation des polynucléaires neutrophiles au contact de la membrane basale alvéolo-capillaire, évolue en deux stades, le premier est la stase intrapulmonaire des polynucléaires stimulés, le second

Tableau 1
Critères de l'ALI selon la Conférence de consensus américano-européenne de 1994.

Critères retenus pour la définition de l'ALI
1. Apparition sur un mode aigu
2. Hypoxémie
Dans un contexte de recherche :
- $PAO_2/FIO_2 \leq 300$
- ou $SPO_2 < 90\%$ en air ambiant
En dehors d'un contexte de recherche :
- $PAO_2/FIO_2 \leq 300$
- ou $SPO_2 < 90\%$ en air ambiant
- ou autre évidence clinique d'une hypoxémie
3. Infiltrat bilatéral sur une radiographie thoracique frontale
4. Absence de signes d'hypertension dans l'oreillette gauche (pas de surcharge circulatoire)

Dans le contexte transfusionnel, l'absence d'hyperpression dans l'oreillette gauche peut être difficile à établir [1].

Tableau 2
Critères du TRALI selon la Conférence de consensus canadienne tenue à Toronto en 2004.

Critères retenus pour la définition du TRALI
TRALI certain
- Présence des critères de l'ALI
- Pas d'ALI préexistant avant la transfusion
- Survenue dans les 6 heures de la transfusion (pendant ou dans les 6 heures après)
- Pas de relation temporelle avec un facteur de risque alternatif d'ALI
TRALI possible
- Présence des critères de l'ALI
- Pas d'ALI préexistant avant la transfusion
- Survenue dans les 6 heures de la transfusion (pendant ou dans les 6 heures après)
- Relation temporelle avec un facteur de risque alternatif d'ALI

La définition du TRALI inclut celle de l'ALI et ajoute: le lien temporel avec la transfusion et des critères d'exclusion liés à la présence d'autres causes d'ALI [85]. Les critères diagnostiques définis par cette conférence ont été adaptés lors d'une conférence nord-américaine au cours de laquelle il a été considéré que, lorsque la réapparition ou l'aggravation d'un ALI survenait dans un délai et selon des conditions qui indiquaient que la transfusion avait pu jouer un rôle synergique le diagnostic de TRALI, certains pouvaient être retenus [101].

est la libération *in situ* après activation, du contenu de leurs granules.

La leucostase intrapulmonaire, qui correspond à l'adhérence des polynucléaires aux cellules endothéliales des capillaires pulmonaires est réversible en 24 à 72 heures et n'est pas directement pathogène, elle crée simplement une situation favorable à la survenue de la lésion [5]. Contrairement à ce qui se passe dans les autres tissus inflammatoires ou les polynucléaires adhèrent et migrent dans les veinules post capillaires, dans les vaisseaux pulmonaires le site principal de l'adhésion et de la transmigraton est le capillaire lui-même [6, 7]. Dans les poumons le diamètre des capillaires est inférieur à celui des granulocytes « sphérisés », (6 microns) et ceci ralentit leur transit et nécessite qu'ils progressent en se déformant et en ayant d'étroits contacts avec les cellules endothéliales [8]. La conséquence de cette particularité est le risque de leucostase qui peut résulter de mécanismes systémiques ou locaux. Cette leucostase intrapulmonaire fait intervenir à des degrés divers trois facteurs :

– la rigidification des polynucléaires qui peut survenir sous l'effet d'un stimulus pro inflammatoire systémique [9, 10]. Des travaux expérimentaux montrent que la simple rigidification des polynucléaires est suffisante pour induire une leucostase sans intervention des molécules d'adhésion. Néanmoins, en dehors de conditions expérimentales particulières, la rigidification des polynucléaires induite par une polymérisation des filaments d'actine, s'accompagne de la stimulation de leur adhérence [11] ;

– la stimulation des polynucléaires neutrophiles qui conduit à une augmentation de leur adhérence est liée à un changement conformationnel des $\beta 2$ -intégrines qui passent d'un état non adhésif à un état adhésif et peuvent donc interagir avec leur ligand ICAM-2 (CD102) exprimé constitutivement sur l'endothélium capillaire [6, 12]. C'est aussi dès ce stade que les PN renforcent le contenu agressif de leurs granules en activant les mécanismes oxydatifs de la NADPH oxydase [13-15] ;

– l'activation des cellules endothéliales pulmonaires qui accroît l'expression de leurs molécules d'adhésion [16]. À ce stade, l'expression de molécules CD62P sur les cellules endothéliales et leur interaction avec leurs ligands leucocytaires, PSGL-1 (CD162) ou sialyl-Lewis^x, provoquent une adhérence lâche, un ralentissement du transit et une accumulation de leucocytes dans les vaisseaux capillaires pulmonaires. L'activation des cellules endothéliales s'accompagne d'une sécrétion de cytokines et de chimiokines comme l'IL8 et le CXCL2. Celles-ci agissent sur les polynucléaires en induisant un changement conformationnel des intégrines $\beta 2$: LFA-1 (CD11a/CD18) et Mac-1 (CD11b/CD18) et sur les cellules endothéliales en provoquant l'expression de molécules ICAM-1 conduisant à une adhérence ferme [17, 18].

Cette première phase est le substratum des situations cliniques favorisant l'émergence d'un TRALI [19]. Dans ces situations il y a mise en jeu de médiateurs stimulants tels que le PAF [20], le TNF- α [21], l'interleukine 8 (IL-8) [13], le GM-CSF [22] et

l'interféron γ (IFN- γ) [23] qui vont conduire à une leucostase pulmonaire plus ou moins durable, mais à ce stade il n'y a pas de lésion de la membrane basale alvéolo-capillaire.

L'activation par la transfusion des polynucléaires séquestrés et adhérents provoque la libération *in situ* du contenu de leurs granules sous l'effet d'un facteur déclenchant [24]. Cette agression aboutit à l'apparition de l'œdème alvéolaire exsudatif avec formation de membranes hyalines. Exsudat et œdème sont responsables d'un trouble de la diffusion et de la ventilation avec amputation de la capacité résiduelle fonctionnelle dont l'importance conditionne la désaturation du sang veineux pulmonaire et artériel et fait la gravité de ce syndrome. Différentes modalités étiologiques susceptibles de stimuler puis d'activer les polynucléaires neutrophiles et les endothéliums vasculaires ont été invoquées, elles ne sont ni exhaustives ni exclusives, mais indiquent clairement que le TRALI résulte de plusieurs mécanismes qui convergent vers cette activation [19, 25]. Schématiquement, on distingue les TRALI immunologiques, déclenchés par un conflit antigène - anticorps, des TRALI non immunologiques déclenchés par des médiateurs modificateurs de la réponse biologique (*Biologic Response Modifiers* [BRM]). Le facteur déclenchant transfusionnel n'est que rarement capable à lui seul de provoquer l'activation de polynucléaires neutrophiles qui n'auraient pas été préalablement stimulés [15, 26].

Les facteurs étiologiques

Rôle des anticorps antileucocytes contenus dans les PSL

Il est connu depuis longtemps [27-29]. Il peut s'agir d'anticorps ayant une action directe et/ou indirecte sur les polynucléaires neutrophiles. En effet les anticorps dont on considérerait initialement qu'ils agissaient directement sur les PN ont en fait un mode d'action plus complexe mis en évidence par la diversité de leurs cibles présentes sur plusieurs lignées cellulaires et éventuellement absentes de la surface des polynucléaires neutrophiles eux-mêmes.

Les anticorps antipolynucléaires neutrophiles (anti-HNA) reconnaissent des antigènes qui ne sont exprimés que sur les polynucléaires neutrophiles et éventuellement sur quelques autres lignées myéloïdes ou lymphoïdes. Les principaux systèmes antigéniques concernés sont présentés dans le *tableau 3*. L'anticorps anti-HNA-3a, appelé antérieurement anti-5b est particulièrement pathogène il est présent sur les PN, les lymphocytes et les plaquettes. Il a été étudié dans plusieurs modèles dont celui utilisant une perfusion de poumon isolé de lapin *ex vivo*. Dans ce modèle l'injection simultanée d'un anticorps anti-5b (anti-HNA-3a) granulo-agglutinant, de polynucléaires humains portant l'antigène et de plasma de lapin apportant du complément produisait un œdème lésionnel survenant en 2 à 6 heures. Dans ce modèle, l'injection des trois protagonistes était nécessaire et les auteurs insistaient sur le rôle patho-

Tableau 3

Présentation des systèmes des polynucléaires neutrophiles, de la répartition cellulaire de ces systèmes dits granulocytaires, de leur expression hétérogène et des molécules fonctionnelles qui les portent. Aucune n'a jusqu'à présent été retrouvée sur les cellules endothéliales

Systèmes	Antigènes	Fréquences phénotypiques	Expression cellulaire	Structures fonctionnelles
HNA-1	HNA-1a	0,6	100 % des PN	RFcγIIIB, CD16
	HNA-1b	0,8		
	HNA-1c	0,05		
HNA-2	HNA-2a	0,97	40 à 80 % des PN	PRV-1, CD 177
HNA-3	HNA-3a (5b)	0,97	Granulocytes, lymphocytes, plaquettes	<i>Choline transporter-like protein 2</i>
HNA-4	HNA-4a	0,99	PN, plaquettes	β2-intégrine, CR3, CD11b
HNA-5	HNA 5a		PN, monocytes, plaquettes	β2-intégrine, LFA-1, CD11a

gène du C5a et sur le caractère granulo-agglutinant de l'anticorps [30]. Le rôle du C5a n'est plus aujourd'hui considéré que comme une particularité de ce modèle.

L'anticorps anti-HNA-2a, antérieurement anti-NB-1, reconnaît un polymorphisme de CD177 qui n'est retrouvé que sur les polynucléaires neutrophiles. L'injection d'anticorps monoclonal dirigé contre ce polymorphisme, est susceptible de produire un œdème lésionnel dans un modèle *ex vivo* de poumon de rat isolé en l'absence de complément. La survenue de cette lésion est tributaire, dans ce modèle, du pourcentage de cellules portant CD177 parmi les polynucléaires injectés. En effet, le pourcentage de PN portant CD177 varie selon les individus. Seule l'injection de l'anticorps avec des polynucléaires qui en expriment un fort pourcentage aboutit à l'apparition de l'œdème. La quantité de molécules CD177 et le pourcentage des polynucléaires les exprimant peuvent être modulés au contact de peptides formylés. Dans ce modèle les polynucléaires provenant de sujets exprimant une faible quantité de CD177 ne deviennent pathogènes que sous l'effet d'un contact préalable avec un peptide formylé (fMLP) qui augmente l'expression de CD177 et mime l'interaction avec une structure bactérienne [31].

La capacité à stimuler l'agression de cellules HMVEC (*Human pulmonary Microvascular Endothelial Cells*) cultivées *in vitro* en monocouches par les polynucléaires a également été montrée pour les anticorps anti-HNA-3a, HNA-4a et HNA-5a [31-33].

Les anticorps anti-HLA de classe I ont été très fréquemment mis en cause dans des cas de TRALI sans que la présence de leur cible n'ait toujours été recherchée chez le receveur. En revanche, le caractère granulo-agglutinant de certains d'entre eux a été invoqué comme un facteur de pathogénicité. Leur cible est représentée chez l'homme sur la majorité des cellules sanguines à l'exception des hématies matures et sur les cellules endothéliales capillaires et les pneumocytes. Ceci suggère que le schéma physiopathogénique de leur action puisse être différent de celui des anti-HNA. En effet, les cellules endothéliales sont susceptibles de s'activer et de sécréter des cytokines pro-inflammatoires par pontage de leurs molécules de classe I [34]. Cette activation met en jeu différents facteurs

pro-inflammatoires dont le C5a, le TNF-α, l'IL-1 et l'IL-8 [35] et crée une situation favorable à une activation locale des polynucléaires. Dans une observation unique et privilégiée, l'hypothèse de l'agression directe de l'endothélium pulmonaire et des pneumocytes par des anticorps anti-HLA a pu être étayée par l'apparition d'un TRALI sur un greffon pulmonaire unilatéral après injection de sang contenant un anticorps anti-HLA-B44. L'antigène HLA-B44, absent du génome du receveur, n'était exprimé que sur les cellules du poumon greffé [36]. Dans un modèle murin *in vivo* il a été montré que l'anticorps monoclonal anti-H-2d injecté par voie veineuse provoquait un œdème pulmonaire chez les souris BALB/c mâles H-2d mais pas chez les souris BALB.K isogéniques mais non H-2d [37]. Dans ce modèle la déplétion (chimique ou immunologique) en granulocytes de souris de la souche permissive BALB/c H-2d supprimait cette sensibilité. Ces mêmes animaux redevaient sensibles à ce stimulus lorsqu'on leur injectait des polynucléaires de souche non H-2d. Enfin, lorsque ces PN provenaient d'animaux Fcγ -/- sur les granulocytes le déclenchement de l'ALI par ce même anticorps monoclonal était bloqué [37-39]. Cela montre que, dans ce modèle, l'œdème pulmonaire est provoqué par l'activation des cellules endothéliales sensibilisées par l'anticorps mais que l'agression vulnérante se fait par l'intermédiaire des récepteurs Fcγ des PN indépendamment des molécules H-2 de ces derniers.

Les anticorps anti-HLA de classe II ont été mis en cause dans le déclenchement du TRALI en 2001 [40]. Les monocytes, les macrophages, les lymphocytes B et les lymphocytes T activés ainsi que les cellules endothéliales activées expriment les molécules correspondantes, contrairement aux PN. Cela a conduit à suspecter le rôle des monocytes. Dans une étude *in vitro* portant sur des monocytes mis au contact d'anticorps anticlasse II, une augmentation de l'expression de marqueurs de l'inflammation, IL-1β, TNF-α et de facteur tissulaire était observée et ne survenait que si la cible antigénique était présente sur les cellules cibles [41]. Ces cellules sont elles-mêmes susceptibles d'activer les cellules endothéliales pulmonaires, de provoquer à leur surface l'expression des molécules d'adhésion CD31 (PECAM) et CD34 et de stimuler puis

d'activer les polynucléaires neutrophiles par la libération de cytokines pro-inflammatoires. L'hypothèse que dans un contexte inflammatoire les polynucléaires puissent exprimer des molécules de classe II a également été émise mais cette observation demande confirmation [42]. Les délais d'activation des monocytes par les anticlasse II et la quantité de cytokines produites dans ce modèle sont peu compatibles avec les délais d'apparition des TRALI [43]. En revanche, les monocytes activés sont capables de sécréter du TNF et du leucotriène B4 (LTB4) et de transformer, par l'intermédiaire de leur LTA4 hydrolase, le LTA4 synthétisés par les cellules endothéliales en LTB4 dans des conditions compatibles avec celles de l'émergence d'un œdème pulmonaire lésionnel [19, 44]. Les mécanismes qui conduisent de l'injection d'un anticlasse II au TRALI restent encore imprécis mais des données récentes montrent que ces anticorps sont fréquemment impliqués dans cet accident.

La fréquence relative des différents anticorps observés dans le TRALI est présentée dans le *tableau 4*. Deux points sont à souligner : d'une part, le contraste entre la fréquence relative des différents anticorps chez les donneurs de sang chez lesquels il semble que ce soit les anti-HLA classe I qui soient les plus fréquents par rapport aux anticlasse II et surtout aux anti-HNA et, d'autre part, la dangerosité des différents anticorps pour laquelle on note l'implication fréquente des anticorps anti-HNA-3a et des anti-HLA classe II dans les cas ayant eu une évolution défavorable [45-48]. Ainsi, sur 5 332 donneuses étudiées par Reil la prévalence relative des différents anticorps chez les femmes immunisées était de 61 % d'anti-HLA classe I, 19 % d'anticlasse II, 12 % d'association d'anticlasse I et II et de 5 % d'anti-HNA alors que dans les 36 TRALI rapportés dans cette étude les fréquences des différents anticorps sont 11 % d'anticlasse I, 47 % d'anticlasse II, 8 % d'anticlasse I et II associés et 33 % d'anti-HNA. Parmi les 9 cas ayant eu une issue fatale 6 étaient associés à un anti-NA-3a et 3 à un anti-HLA classe II. Ces résultats soulignent le pouvoir immunogène des molécules HLA de classe I ou II et la fréquence moindre des anti-HNA chez les donneurs. Par contre les anticorps les plus fréquemment en cause dans les TRALI immunologiques sont les anti-HLA classe II suivis des anti-HNA puis les anti-HLA classe I. Le caractère granulo-agglutinant de certains anti-HNA et anti-HLA de classe I est également associé à un risque supérieur de TRALI [47, 49-52].

Le rôle des modificateurs de la réponse biologique

Le rôle des lipides bioactifs activateurs des polynucléaires et notamment des lysophosphatidylcholines (Lyso PC) apportés par lesangtransfusé a été invoqué par Silliman [2]. Ces composés lipidiques qui s'accumulent dans les poches de produits sanguins cellulaires au cours de leur conservation ont une action activatrice sur les PN. Ces lipides sont essentiellement des composés intermédiaires de dégradation des membranes cellulaires des Lyso-PC (C16, C18 lyso PAF), ils stimulent le métabolisme oxydatif des polynucléaires Par l'intermédiaire de leur récepteur au PAF [53]. Expérimentalement le rôle de ces activateurs a été établi dans un modèle de poumon de rat isolé sensibilisé par une perfusion préalable de lipopolysaccharides (LPS) mimant le rôle des parois bactériennes au cours d'une infection et qui, dans ce modèle, est indispensable à la survenue de l'œdème. Ces travaux ont également établi une relation entre la durée de conservation du produit sanguin et la présence de ces lipides [54]. C'est sur cette observation qu'a été fondée l'hypothèse dite de la double frappe. Le rôle de ces médiateurs a également été étayé par des dosages de Lyso-PC dans le sérum de patients ayant présenté un TRALI non immunologique [2].

Au cours de la conservation des concentrés plaquettaires d'autres médiateurs activateurs des PN peuvent être libérés. C'est ainsi que le ligand de CD40 sous sa forme soluble (sCD40 ou CD154) s'accumule dans le plasma baignant les plaquettes pendant leur conservation [55]. CD154 agit comme une cytokine pro-inflammatoire qui, en se liant à son récepteur cellulaire sur les cellules de la lignée monocyto-macrophagique, contribue à leur activation. Plus récemment l'expression de CD40 sur les PN a été rapportée, faisant de cette cellule un ligand potentiel de CD154. Des expériences *in vitro* avec des cellules endothéliales humaines en cultures (HMVEC) pré-incubées avec du LPS ont montré le potentiel cytotoxique de PN activés par CD154 dont sont dépourvus les PN non activés [56].

Cependant, les formes les plus sévères de TRALI sont le plus souvent associées à des anticorps anti-HNA ou anti-HLA [25, 57], les TRALI nécessitant une assistance respiratoire mécanique sont plus souvent des TRALI immunologiques [58]. De même les TRALI évoluant défavorablement ont été le plus fréquemment rapportés à la présence d'anticorps anti-leucocytes chez le donneur [59].

Tableau 4
Fréquence relative des anticorps antileucocytes retrouvés chez les donneurs impliqués dans différentes séries de TRALI [45-48]

Série	Fréquence relative des anticorps impliqués dans le TRALI				
	Anti-HLA			Anti-HNA	Autres
	Classe I	Classe II	Classe I et II		
Reil <i>et al.</i>	11 %	47 %	8 %	33 %	
Keller-Stanislawski <i>et al.</i>	3 %	46 %	14 %	29 %	
Chapman <i>et al.</i>	19 %	41 %	21 %	14 %	5 %
Van Stein <i>et al.</i>	19 %	14 %	42 %	5 %	14 %

Les schémas pathogéniques

Trois schémas pathogéniques sont proposés pour rendre compte des différentes conditions cliniques dans lesquelles peut survenir un œdème pulmonaire lésionnel aigu.

L'hypothèse de la frappe unique propose qu'un anticorps peut, à lui seul, provoquer la leucostase intrapulmonaire et la dégranulation des polynucléaires déclenchant un TRALI chez un receveur n'ayant aucun facteur prédisposant. Cette possibilité a été attestée par des essais sur volontaires sains montrant que certains anticorps granulo-agglutinants sont capables en dehors de tout contexte pathologique de provoquer des réactions pulmonaires sévères [60, 61]. Des modèles expérimentaux dans lesquels l'anticorps est le seul facteur nécessaire à l'agression pulmonaire vont dans le même sens [30]. Cette possibilité semble être réservée aux anticorps les plus agressifs. Mais aucun anticorps n'est capable de provoquer cet accident de façon constante comme en témoignent les études rétrospectives de receveurs de PSL provenant de donneurs allo-immunisés impliqués dans un accident antérieur. Ces études montrent que le TRALI n'est pas inéluctable et que sa survenue demeure plus l'exception que la règle même lorsqu'il s'agit d'un anticorps réputé agressif comme l'anti-HNA-3a. Il semble que seuls les anticorps les plus agressifs peuvent réaliser ce scénario alors que les BRM apportés par la transfusion interviennent seulement comme facteur déclenchant.

L'hypothèse de la double frappe soulève la nécessité d'une situation clinique favorisant pour que la transfusion apportant le facteur activateur des leucocytes déclenche l'accident. Cette hypothèse est étayée par des modèles expérimentaux animaux dans lesquels les réponses à l'injection sanguine dépendent d'une stimulation préalable par le LPS ou par le fMLP qui sont l'un et l'autre utilisés comme substituts d'une infection bactérienne susceptible de stimuler les polynucléaires sans aller jusqu'à leur activation provoquant leur dégranulation. Ces modèles reposent sur l'utilisation *ex vivo* d'explants pulmonaires [62], sur l'agression *in vitro* de lignées de cellules endothéliales en culture ou sur la reproduction *in vivo* chez la souris de l'œdème pulmonaire [37]. Cette hypothèse est en accord avec les deux stades décrits dans la physiopathologie du TRALI et implique que la leucostase est liée à la condition clinique du malade alors que le déclenchement de l'agression de la membrane alvéolo-capillaire résulte du facteur apporté par la transfusion. Ce schéma répond sans doute aux cas cliniques survenant dans les conditions identifiées comme favorisant dans lesquelles l'œdème pulmonaire lésionnel nécessiterait une double condition, d'une part, un événement conduisant à la stimulation des PN et/ou des cellules endothéliales pulmonaires responsable de la leucostase intrapulmonaire et, d'autre part, un événement déclenchant constitué par la transfusion du facteur qui conduit à la libération *in situ* du contenu des granules des polynucléaires séquestrés [63]. Ce facteur déclenchant peut dans ce schéma être soit un anticorps soit des BRM présents dans le produit injecté.

L'hypothèse du seuil d'activation suppose que l'œdème pulmonaire résulte du franchissement d'un seuil de déclenchement plus ou moins élevé selon les patients transfusés. L'abaissement de ce seuil avec l'addition de différents facteurs pro-inflammatoires généraux ou locaux expliquerait la sensibilité particulière aux œdèmes lésionnels observés chez les patients en situation critique. Chez ces derniers le facteur transfusionnel ne serait qu'un des facteurs s'additionnant pour atteindre le seuil de déclenchement du TRALI. L'intérêt de cette hypothèse est de concilier les différents schémas l'accident pouvant résulter d'un facteur déclenchant puissant chez un malade n'ayant pas de facteur prédisposant ou au contraire d'un stimulus minime chez un malade fragile en situation critique [25].

Ces trois schémas fournissent une base à l'implication graduée de la transfusion dans le déclenchement d'œdèmes lésionnels pulmonaires aigus selon des situations cliniques différentes. Le premier attire l'attention sur la dangerosité de certains anticorps qui peuvent déclencher un TRALI de façon relativement imprévisible chez des patients n'ayant apparemment aucun facteur de susceptibilité, le second correspond aux circonstances favorisant le plus souvent associées à la survenue de cet accident, le troisième montre le risque d'une agression minime chez des patients en situation critique. Cette éventualité est particulièrement importante à considérer car dans ces circonstances la présence de plusieurs facteurs d'œdème lésionnel peut venir masquer le rôle déclenchant ou aggravant que peut jouer par la transfusion.

Facteurs de risque

Les travaux expérimentaux en éclairant la physiopathologie permettent d'identifier trois sources de risque d'œdèmes pulmonaires post-transfusionnels.

Le risque inhérent aux donneurs qui est constitué exclusivement par le risque allo-immun. L'éviction des donneurs antérieurement transfusés fait, qu'en France, seules les donneuses non nullipares sont susceptibles d'avoir développé une immunisation antileucocytes. La preuve, encore récemment contestée, du risque immunologique a été apportée par une compilation méthodique des dossiers publiés montrant que les anticorps antileucocytes avaient une prévalence plus élevée chez les donneurs de PSL impliqués dans un TRALI [64]. Cette étude a conduit à une évaluation du risque relatif de développer un TRALI chez les patients recevant un PSL contenant des anticorps antileucocytes de 15 (IC : 5, 1-45) par rapport à ceux qui reçoivent un PSL qui n'en contient pas. Il faut néanmoins souligner que les études ascendantes rétrospectives menées sur les receveurs des PSL antérieurs provenant d'un donneur allo-immunisé impliqué dans un TRALI ont montré que la fréquence des réactions respiratoires post-transfusionnelles était estimée chez ceux-ci entre 0,5 % et 1 % pour les anti-HLA et voisine ou inférieure à 25 % pour les anti-HNA [50, 65-67].

Le risque inhérent aux PSL qui est lié, d'une part, aux anticorps présents dans le plasma qui au cours de la préparation peuvent subir une dilution ou être éliminés, et d'autre part, au développement au cours de la conservation de substances modificatrices de la réponse biologique. Tous les produits sanguins labiles ont été impliqués dans de TRALI : le sang total, les concentrés globulaires, le plasma thérapeutique qu'il provienne d'aphérèse ou d'un don de sang total, les concentrés de plaquettes qu'il s'agisse de plaquettes d'aphérèse ou de concentrés préparés à partir d'un mélange de plaquettes issues de dons de sang total. De façon exceptionnelle, les immunoglobulines, les cryoprécipités, les cellules souches hématopoïétiques et les PSL autologues ont été mis en cause. Cependant, ce sont les plasmas thérapeutiques et les plaquettes qui apportent des volumes importants de plasma qui sont associés à la plus grande fréquence de cet accident [68].

La durée de conservation des PSL a été mentionnée comme un facteur indépendant dans le déclenchement des TRALI non immunologiques [69]. Une première étude concernant des transfusions de plaquettes menée dans un seul établissement avait montré que l'incidence des réactions respiratoires était d'autant plus élevée que la durée de conservation des plaquettes injectées avait été plus longue. Les travaux, essentiellement effectués par l'équipe de Silliman confirment, *in vitro*, le rôle de ce paramètre lié au développement de BRM, ceci pour les concentrés érythrocytaires dont la capacité à stimuler les polynucléaires atteint son maximum au 42^e jour de conservation et pour le plasma accompagnant les concentrés plaquettaires dont la concentration en lipides activateurs croît avec la durée de conservation [53, 70].

La déleucocytation précoce des CGR et la limitation du volume de plasma résiduel qui ont à l'évidence un effet bénéfique ne suffiraient pourtant pas à maîtriser totalement le risque comme ceci est suggéré dans une étude publiée récemment [71].

La déplasmatisation prétransfusionnelle des concentrés cellulaires comporte des lavages susceptibles de débarrasser le PSL des anticorps et des médiateurs présents ou se développant dans le plasma au cours de la conservation en cause dans le TRALI. Cependant cette solution théoriquement séduisante a des contraintes, impose des délais et des manipulations qui la rendent actuellement impraticable en dehors de ses indications électives.

L'évaluation du risque de chaque PSL est variable selon les séries publiées. Les conditions de recueil de l'information souvent rétrospectives sont très hétérogènes. Les conditions de collecte du plasma et de préparation des PSL déterminantes pour la quantité de plasma et de leucocytes résiduels ainsi que les pratiques transfusionnelles varient selon les séries. Pour ce qui concerne les CGR, les différentes études considèrent de longue date que 60 mL de plasma résiduel suffisent à déclencher l'accident des travaux plus récents montrent même que 20 mL peuvent encore comporter un risque [72, 73]. Dans un travail récent émanant du système d'hémovigilance britannique les chiffres d'incidence sont 1/556 000 CGR, 1/68 000 concentrés de plaquettes et

de 1/81 000 plasmas frais congelés [45]. Ces chiffres sont assez proches de ceux publiés en France. Dans ces derniers on observe cependant un risque plus élevé avec les concentrés de plaquettes d'aphérèse par rapport aux mélanges de concentrés de plaquettes (1/20 040 contre 128 550) [74]. Cet effet peut être attribué à la dilution des éventuels anticorps présents dans le mélange des plasmas apportés avec les plaquettes constitutives du pool. Le même effet favorable de la dilution est retrouvé dans la série britannique pour les transfusions de pools de quatre concentrés de plaquettes issues de sang total resuspendus en plasma masculin [45]. En France, des raisons analogues peuvent être invoquées dans l'absence totale de TRALI associé à l'injection des plasmas inactivés par solvant détergent préparé à partir de pools de 100 donneurs [74]. Cet effet est également invoqué pour l'absence de cas rapportés dans les séries nordiques dans lesquelles le plasma est préparé à partir de volumineux pool de plasmas [75].

Trois situations particulières doivent être évoquées

Le TRALI inversé, qui est dû à la présence d'anticorps chez le receveur, est une éventualité beaucoup moins fréquente établie dès 1976 à l'occasion d'un TRALI d'évolution fatale [3]. En 1985, la fréquence du TRALI inversé était évaluée à 5 % des cas de TRALI [76]. Un an plus tard, l'injection *in vivo* de neutrophiles marqués à l'indium 111 à des patients ayant des leuco-agglutinines montrait une séquestration pulmonaire anormale de ces cellules. En France, la pratique de la déleucocytation systématique a certainement réduit considérablement le risque déjà faible de cet accident. Il ne doit cependant pas être totalement oublié, notamment en cas d'injection de concentrés de granulocytes [77].

Le TRALI entre donneurs est une possibilité rarement évoquée dans laquelle les anticorps d'un donneur reconnaissent des antigènes présents non pas chez le receveur mais chez un autre donneur. Quelques cas ont été rapportés : chez un nouveau-né à l'occasion d'une *ex sanguino* transfusion [78], chez un receveur de CPA apportant l'anticorps et de CGR apportant l'antigène [79], chez un receveur de pool de plaquettes dont l'un des donneurs était immunisé alors qu'un des autres possédait les antigènes correspondants [80]. Deux autres cas encore ont été récemment publiés ou cités [45, 81].

Le TRALI consécutif à une transfusion issue d'un don dirigé a également été rapporté lors de dons dirigés intrafamiliaux. Une attention particulière doit être portée pour les transfusions de mère à enfant dans lesquelles les anticorps anti-HLA maternels peuvent reconnaître des antigènes paternels chez l'enfant. Deux cas de cette nature ont été rapportés dans le cadre des transfusions spécifiques du donneur programmées à titre de préparation à la greffe d'un rein maternel [82, 83].

L'existence de facteurs de risque inhérents aux receveurs

Ce n'est pas une condition indispensable à l'émergence d'un œdème pulmonaire lésionnel post-transfusionnel comme nous l'avons mentionné néanmoins le risque est largement accru dans certaines situations.

Les situations favorisant le TRALI sont des situations dans lesquelles l'accident survient plus volontiers du fait d'une stase intrapulmonaire préexistante. Ces situations sont *a priori* insuffisantes pour déclencher à elles seules un œdème pulmonaire lésionnel puisqu'elles n'apportent pas le facteur activant la dégranulation des polynucléaires. L'éventail de ces situations est très large et ces dernières sont considérées comme telles [63] :

- les pathologies ou les chirurgies cardiaques avec circulation extracorporelle ;
- les chirurgies majeures depuis moins de 72 heures ;
- les infections générales bactériennes ou virales ;
- les infections pulmonaires ;
- les pathologies hématologiques malignes en phase d'induction thérapeutique ;
- les traitements cytokiniques tels que le G-CSF ou le GM-CSF ;
- les transfusions massives dont les receveurs forment un groupe particulièrement exposé au risque d'œdème lésionnel pulmonaire aigu.

En France, le groupe experts de l'Afssaps a ajouté les situations favorisantes suivantes [84] :

- les cytopénies auto-immunes et les aplasies idiopathiques ;
- les thalassémies et autres hémolyse constitutionnelles ;
- les drépanocytoses ;
- les grossesses et les accouchements récents ;
- les néoplasies ;
- le paludisme.

Les autres causes d'œdème pulmonaire lésionnel aigu

Elles ne constituent pas des situations favorisantes à proprement parler car elles sont capables à elles seules de provoquer un ALI. Ce sont souvent des situations dans lesquelles une thérapeutique transfusionnelle est indiquée. C'est pourquoi, dans ces cas, le lien entre la transfusion et la survenue d'un œdème lésionnel est souvent difficile à établir. Ainsi, les points de vue divergent sur la façon de classer les œdèmes pulmonaires lésionnels survenant chez ces malades lorsqu'ils ont été transfusés [85, 86]. Cette difficulté peut conduire, à exclure ou à sous estimer le rôle de la transfusion sanguine dans l'émergence ou l'aggravation de l'œdème lésionnel dans ces situations complexes. Cela pose le problème du diagnostic étiologique de ces œdèmes chez des patients en situation critique.

Les patients en situation critique transfusés dans des unités de soins intensifs (USI)

Ils ont souvent des facteurs d'œdèmes pulmonaires, hémodynamiques ou lésionnels, qui conduisent à exclure le TRALI.

Cela risque d'entraîner une sous-estimation du facteur transfusionnel dans les œdèmes lésionnels pulmonaires aigus survenant dans ce cadre [87]. En effet, des études développées depuis une dizaine d'années ont montré que 37 à 44 % de ces patients étaient transfusés, ce taux pouvant s'élever jusqu'à 85 % chez ceux restant 7 jours ou plus en unité de soins intensifs [88, 89]. Dans ces travaux le taux d'œdèmes lésionnels chez les malades transfusés peut atteindre 8 %.

Cet aspect a été particulièrement étudié par plusieurs équipes nord-américaines notamment celle de la Mayo Clinic chez des patients ayant des facteurs non transfusionnels d'ALI. Dans ces circonstances, ces études ont montré que l'incidence de l'ALI était, indépendamment des autres facteurs, liée à la quantité de PSL transfusés [90-95]. Le rôle prédominant de l'injection des PSL contenant des quantités importantes de plasma, provenant de femmes ayant eu au moins une grossesse et contenant des anticorps antileucocytes était souligné alors qu'aucune relation n'était établie avec l'injection de CGR [90, 96, 97]. Bien que le rôle favorisant, déclenchant ou aggravant de la transfusion soit difficile à préciser, la sévérité des ALI rapportée dans ces circonstances est élevée avec des taux de mortalité pouvant atteindre 41 % [96, 98]. Enfin, chez ces patients, la possibilité d'avoir des œdèmes lésionnels retardés au-delà de 6 heures et jusqu'à la 72^e heures après la transfusion a été évoquée soulevant le problème du rôle étiologique de la transfusion et de la légitimité des critères temporels de la définition du TRALI dans ces circonstances [99].

Les transfusions massives

Elles constituent un cas à part parmi les situations critiques. Elles ont depuis longtemps été considérées comme un facteur de risque d'ALI. Quelle que soit la définition de la transfusion massive adoptée, des études prospectives ont montré que 24 à 36 % des malades développaient dans ces circonstances et en l'absence de toute autre cause un œdème pulmonaire [98, 100]. Ceci a conduit à considérer les transfusions massives comme un facteur autonome de TRALI même si dans les études citées la relation temporelle n'est pas spécifiquement précisée [87].

Conclusion

Les œdèmes lésionnels restent une cause majeure de morbidité et de mortalité post-transfusionnelle. En France une quarantaine de cas identifiés comme TRALI sont rapportés chaque année dont environ 10 % ont une évolution fatale. Les mécanismes physiopathologiques de cet accident reflètent la diversité des facteurs favorisants qui ont en commun de pouvoir provoquer une leucostase pulmonaire souvent très transitoire et brève mais qui expose le malade à l'accident si un facteur apporté par la transfusion vient provoquer directement ou indirectement l'activation des polynucléaires amassés dans les capillaires pulmonaires. Le risque véhiculé par la transfusion est centré, d'une part, sur la pré-

sence d'anticorps issus du receveur et, d'autre part, sur des activateurs des polynucléaires libérés par les cellules sanguines lors de la conservation de celles-ci. Ces facteurs peuvent être réduits en limitant au mieux la transfusion de plasma de sujets immunisés qui, en France, sont essentiellement les femmes immunisées au cours de grossesses. Les efforts entrepris en ce sens devraient aboutir à une réduction importante des cas de TRALI, cette politique est complexe à mettre en œuvre car elle comporte un risque de pénurie d'autant plus important que l'on ne peut se fonder sur les tests susceptibles de détecter les donneuses immunisées qui ne sont pas encore adaptés aux exigences d'un dépistage rapide et à haut débit de la transfusion sanguine. Cette difficulté oblige à restreindre le plus possible l'utilisation du plasma des femmes non nullipares ou à adopter des solutions indirectes mais efficaces comme la dilution du plasma dans des pools de plasmas thérapeutiques ou des mélanges de concentrés de plaquettes. La maîtrise du volume de plasma résiduel dans les produits sanguins cellulaires offre une autre issue, c'est sans doute à elle qu'est en grande partie dû le risque relativement plus faible attaché aux concentrés globulaires qui, en France, visent à ne pas apporter plus de 20 mL de plasma. Les solutions de conservation, de substitution, ou de viro-atténuation contribuent également à diminuer très sensiblement le risque mais les volumes résiduels de plasma apportés avec les concentrés de plaquettes d'aphérèse demeurent importants. Les modificateurs de la réponse biologique sont eux tributaires de la présence de cellules ou de débris de membranes et ont une concentration qui augmente avec la durée de conservation sans qu'un seuil puisse être défini. Néanmoins, ce mécanisme est dans l'ensemble en cause dans des accidents moins sévères. Enfin, le rôle de la transfusion chez les malades en soins intensifs est difficile à dégager. Des travaux consacrés à ce sujet, deux orientations émergent : limiter ici plus qu'ailleurs les PSL potentiellement activateurs des polynucléaires et limiter les apports transfusionnels à leur plus strict nécessaire. ■

Conflit d'intérêts : aucun.

RÉFÉRENCES

- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, *et al.* Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care* 1994 ; 9 : 72-81.
- Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, *et al.* The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997 ; 37 : 719-26.
- Wolf CF, Canale VC. Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HLA incompatible blood transfusion: report of a case and review of the literature. *Transfusion* 1976 ; 16 : 135-40.
- Dry SM, Bechard KM, Milford EL, Churchill WH, Benjamin RJ. The pathology of transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 112 : 216-21.
- Ichinose Y, Hara N, Ohta M, *et al.* Recombinant granulocyte colony-stimulating factor and lipopolysaccharide maintain the phenotype of and superoxide anion generation by neutrophils. *Infect Immun* 1990 ; 58 : 1647-52.
- Burns AR, Smith CW, Walker DC. Unique structural features that influence neutrophil emigration into the lung. *Physiol Rev* 2003 ; 83 : 309-36.
- Lee WL, Downey GP. Neutrophil activation and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2001 ; 7 : 1-7.
- Huang Y, Doerschuk CM, Kamm RD. Computational modeling of RBC and neutrophil transit through the pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 2001 ; 90 : 545-64.
- Doerschuk CM, Mizgerd JP, Kubo H, Qin L, Kumasaka T. Adhesion molecules and cellular biomechanical changes in acute lung injury : Giles F. Filley Lecture. *Chest* 1999 ; 116 : 375-43S.
- Worthen GS, Schwab 3rd B, Elson EL, Downey GP. Mechanics of stimulated neutrophils: cell stiffening induces retention in capillaries. *Science* 1989 ; 245 : 183-6.
- Kubo H, Doyle NA, Graham I, Bhagwan SD, Quinlan WMM, Doerschuk CM. L- and P-selectin and CD11/CD18 in intracapillary neutrophil sequestration in rabbit lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 267-74.
- Reutershan J, Ley K. Bench-to-bedside review: acute respiratory distress syndrome - how neutrophils migrate into the lung. *Crit Care* 2004 ; 8 : 453-61.
- Daniels RH, Finnen MJ, Hill ME, Lackie JM. Recombinant human monocyte IL-8 primes NADPH-oxidase and phospholipase A2 activation in human neutrophils. *Immunology* 1992 ; 75 : 157-63.
- Guthrie LA, McPhail LC, Henson PM, Johnston Jr RB. Priming of neutrophils for enhanced release of oxygen metabolites by bacterial lipopolysaccharide. Evidence for increased activity of the superoxide-producing enzyme. *J Exp Med* 1984 ; 160 : 1656-71.
- Wyman TH, Bjornsen AJ, Elzi DJ, *et al.* A two-insult *in vitro* model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage : requirements for adherence and chemokine release. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002 ; 283 : C1592-C1603.
- Lien DC, Henson PM, Capen RL, *et al.* Neutrophil kinetics in the pulmonary microcirculation during acute inflammation. *Lab Invest* 1991 ; 65 : 145-59.
- Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *Faseb J* 1994 ; 8 : 504-12.
- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994 ; 84 : 2068-101.
- Silliman CC, Fung YL, Bradley Ball J, Khan SY. *Transfusion-related acute lung injury (TRALI) : Current concepts and misconceptions.* *Blood Rev*, 2009.
- Vercellotti GM, Yin HQ, Gustafson KS, Nelson RD, Jacob HS. Platelet-activating factor primes neutrophil responses to agonists: role in promoting neutrophil-mediated endothelial damage. *Blood* 1988 ; 71 : 1100-7.
- Berkow RL, Wang D, Larrick JW, Dodson RW, Howard TH. Enhancement of neutrophil superoxide production by preincubation with recombinant human tumor necrosis factor. *J Immunol* 1987 ; 139 : 3783-91.
- Fleischmann J, Golde DW, Weisbart RH, Gasson JC. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances phagocytosis of bacteria by human neutrophils. *Blood* 1986 ; 68 : 708-11.
- Tennenberg SD, Fey DE, Lieser MJ. Oxidative priming of neutrophils by interferon-gamma. *J Leukoc Biol* 1993 ; 53 : 301-8.
- Silliman CC, Kelher M. The role of endothelial activation in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2005 ; 45 : 109S-116S.

25. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 788-99.
26. Silliman CC, McLaughlin NJ. Transfusion-related acute lung injury. *Blood Rev* 2006 ; 20 : 139-59.
27. Nordhagen R, Conradi M, Dromtorp SM. Pulmonary reaction associated with transfusion of plasma containing anti-5b. *Vox Sang* 1986 ; 51 : 102-7.
28. Popovsky MA, Chaplin Jr HC, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992 ; 32 : 589-92.
29. Yomtovian R, Kline W, Press C, *et al.* Severe pulmonary hypersensitivity associated with passive transfusion of a neutrophil-specific antibody. *Lancet* 1984 ; 1 : 244-6.
30. Seeger W, Schneider U, Kreuzler B, *et al.* Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood* 1990 ; 76 : 1438-44.
31. Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, *et al.* Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood* 2006 ; 107 : 1217-9.
32. Kopko PM. Leukocyte antibodies and biologically active mediators in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. *Curr Hematol Rep* 2004 ; 3 : 456-61.
33. Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : S124-31.
34. Bian H, Reed EF. Alloantibody-mediated class I signal transduction in endothelial cells and smooth muscle cells: enhancement by IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999 ; 163 : 1010-8.
35. Ward PA. Role of complement, chemokines, and regulatory cytokines in acute lung injury. *Ann N Y Acad Sci* 1996 ; 796 : 104-12.
36. Dykes A, Smallwood D, Kotsimbos T, Street A. Transfusion-related acute lung injury (Trali) in a patient with a single lung transplant. *Br J Haematol* 2000 ; 109 : 674-6.
37. Logdberg LE, Vikulina T, Zimring JC, Hillyer CD. Animal models of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 2009 ; 23 : 13-24.
38. Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1615-23.
39. Looney MR, Matthay MA. Animal models of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : S132-6.
40. 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.
41. 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* 2003 ; 43 : 177-84.
42. Nakagawa M, Toy P. Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury: cases at one hospital. *Transfusion* 2004 ; 44 : 1689-94.
43. Sakagawa H, Miyazaki T, Fujihara M, *et al.* Generation of inflammatory cytokines and chemokines from peripheral blood mononuclear cells by HLA Class II antibody-containing plasma unit that was associated with severe nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion* 2007 ; 47 : 154-61.
44. Nishimura M, Hashimoto S, Takanashi M, Okazaki H, Satake M, Nakajima K. Role of anti-human leucocyte antigen class II alloantibody and monocytes in development of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med* 2007 ; 17 : 129-34.
45. Chapman CE, Stainsby D, Jones H, *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* 2009 ; 49 : 440-52.
46. Keller-Stanislawski B, Reil A, Gunay S, Funk MB. Frequency and severity of transfusion-related acute lung injury - German haemovigilance data. *Vox Sang* 2006-2007 : 2009.
47. Reil A, Keller-Stanislawski B, Gunay S, Bux J. Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang* 2008 ; 95 : 313-7.
48. van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, *et al.* Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands : an observational study. *Transfusion*, 2009.
49. Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, *et al.* TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma : a report of 2 fatalities. *Transfusion* 2003 ; 43 : 641-5.
50. Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA* 2002 ; 287 : 1968-71.
51. Popovsky MA. Transfusion and lung injury. *Transfus Clin Biol* 2001 ; 8 : 272-7.
52. Cooling L. Transfusion-related acute lung injury. *JAMA* 2002 ; 288 : 315-6 (author reply 6).
53. Silliman CC, Clay KL, Thurman GW, Johnson CA, Ambruso DR. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med* 1994 ; 124 : 684-94.
54. Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, *et al.* Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion* 2003 ; 43 : 633-40.
55. Phipps RP, Kaufman J, Blumberg N. Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. *Lancet* 2001 ; 357 : 2023-4.
56. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, *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* 2006 ; 108 : 2455-62.
57. Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, Dynis M, Chaplin H. Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion* 1999 ; 39 : 103-6.
58. Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang* 2005 ; 89 : 1-10.
59. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev* 2004 ; 18 : 184-8.
60. Brittingham TE, Chaplin Jr H. Febrile transfusion reactions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets. *J Am Med Assoc* 1957 ; 165 : 819-25.
61. Dooren MC, Ouweland WH, Verhoeven AJ, von dem Borne AE, Kuijpers RW. Adult respiratory distress syndrome after experimental intravenous gamma-globulin concentrate and monocyte-reactive IgG antibodies. *Lancet* 1998 ; 352 : 1601-2.
62. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, *et al.* Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 1458-67.
63. Silliman CC, Boshkov IK, Mehdizadehkashi Z, *et al.* Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood* 2003 ; 101 : 454-62.
64. Middelburg RA, van Stein D, Briet E, van der Bom JG. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Transfusion* 2008 ; 48 : 2167-76.

65. Fadeyi EA, De Los Angeles Muniz M, Wayne AS, Klein HG, Leitman SF, Stroncek DF. The transfusion of neutrophil-specific antibodies causes leukopenia and a broad spectrum of pulmonary reactions. *Transfusion* 2007 ; 47 : 545-50.
66. Muniz M, Sheldon S, Schuller RM, *et al.* Patient-specific transfusion-related acute lung injury. *Vox Sang* 2008 ; 94 : 70-3.
67. Toy P, Lowell C. TRALI-definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007 ; 21 : 183-93.
68. Kopko P, Popovsky M. Transfusion-Related Acute Lung Injury. In : Popovsky M, ed. *Transfusion reactions*. Bethesda, MA : AABB Press, 2007 : 207-28.
69. Zallen G, Offner PJ, Moore EE, *et al.* Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1999 ; 178 : 570-2.
70. Silliman CC, Dickey WO, Paterson AJ, *et al.* Analysis of the priming activity of lipids generated during routine storage of platelet concentrates. *Transfusion* 1996 ; 36 : 133-9.
71. Kelher MR, Masuno T, Moore EE, *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* 2009 ; 113 : 2079-87.
72. Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, *et al.* Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang* 2001 ; 81 : 269-83.
73. Popovsky MA, Davenport RD. Transfusion-related acute lung injury: femme fatale? *Transfusion* 2001 ; 41 : 312-5.
74. Renaudier P, Rebibo D, Waller C, *et al.* Pulmonary complications of transfusion (TACO-TRALI). *Transfus Clin Biol* 2009 ; 16 : 218-32.
75. Wallis JP. Progress in TRALI. *Transfus Med* 2008 ; 18 : 273-5.
76. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985 ; 25 : 573-7.
77. Sachs UJ, Bux J. TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes. *Transfusion* 2003 ; 43 : 1683-6.
78. O'Connor JC, Strauss RG, Goeken NE, Knox LB. A near-fatal reaction during granulocyte transfusion of a neonate. *Transfusion* 1988 ; 28 : 173-6.
79. Eastlund T, McGrath PC, Britten A, Propp R. Fatal pulmonary transfusion reaction to plasma containing donor HLA antibody. *Vox Sang* 1989 ; 57 : 63-6.
80. Virchis AE, Patel RK, Contreras M, Navarrete C, Kaczmarek RS, Jan-Mohamed R. Lesson of the week. Acute non-cardiogenic lung oedema after platelet transfusion. *Br J Med* 1997 ; 314 : 880-2.
81. Lucas G, Rogers S, Evans R, Hambley H, Win N. Transfusion-related acute lung injury associated with interdonor incompatibility for the neutrophil-specific antigen HNA-1a. *Vox Sang* 2000 ; 79 : 112-5.
82. Campbell Jr DA, Swartz RD, Waskerwitz JA, Haines RF, Turcotte JG. Leukoagglutination with interstitial pulmonary edema. A complication of donor-specific transfusion. *Transplantation* 1982 ; 34 : 300-1.
83. Goeken NE, Schulak JA, Nghiem DD, Knox LB, Reynolds LS, Corry RJ. Transfusion reactions in donor-specific blood transfusion patients resulting from transfused maternal antibody. *Transplantation* 1984 ; 38 : 306-7.
84. Ozier Y, Caldani C, Willaert B, *et al.* Groupe d'experts de l'Afssaps sur les œdèmes pulmonaires post-transfusionnels. Fiche de recueil complémentaire d'une suspicion d'œdème pulmonaire après le début d'une transfusion. 2009.
85. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, *et al.* Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury : statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004 ; 44 : 1774-89.
86. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, *et al.* Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 721-6.
87. Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol* 2009 ; 147 : 431-43.
88. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, *et al.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002 ; 288 : 1499-507.
89. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, *et al.* The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 39-52.
90. Gajic O, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc* 2005 ; 80 : 766-70.
91. Gong MN. Genetic epidemiology of acute respiratory distress syndrome: implications for future prevention and treatment. *Clin Chest Med* 2006 ; 27 : 705-24 (abstract x.).
92. Croce M, Toolley E, JA C, Fabian T. Transfusions results in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *Journal of Trauma* 2005 ; 59 : 19-23.
93. Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, Adams M, Rozycki G, Moss M. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma* 2005 ; 59 : 717-23.
94. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, *et al.* Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007 ; 131 : 1308-14.
95. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, *et al.* Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Crit Care* 2007 ; 11 : R63.
96. Gajic O, Rana R, Winters JL, *et al.* Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 886-91.
97. Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, *et al.* Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 351-60.
98. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome : potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1191-8.
99. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 3080-4.
100. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 293-301.
101. Goldman M, Weibert 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.