

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8669

Recommandations en cas de suspicion de lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (TRALI)

2 mars 2011

1. INTRODUCTION

La lésion pulmonaire aiguë post-transfusionnelle (*transfusion-related acute lung injury* – TRALI) est une affection dont l'évolution peut être grave et qui apparaît durant ou peu après l'administration de composants sanguins (Kleinman et al., 2004; Goldman et al., 2005; Saidenberg et al., 2010). Le diagnostic différentiel par rapport à d'autres affections pulmonaires n'est pas facile. Son incidence est, de ce fait, sans doute sous-estimée et diffère clairement d'un pays à l'autre. Le but du projet est d'élaborer un avis concernant le diagnostic clinique et les examens de laboratoire pouvant étayer ce diagnostic.

En Belgique, les rapports d'hémovigilance pour la période 2006 – 2008 (AFMPS, 2007; AFMPS, 2008; AFMPS, 2010) font mention de 11 notifications de suspicion de TRALI: 3 en 2006, 4 en 2007, et 4 en 2008. La présence d'anticorps anti-HLA/anti-HNA n'a pu être prouvée ou détectée pour aucun des cas. Cette surveillance concerne 1.997.005 composants sanguins distribués avec une fréquence de 0,65/100.000 composants sanguins.

Une des causes connues de TRALI est la présence d'anticorps anti-leucocytaires dans le plasma des composants sanguins administrés (Benson et al., 2009; Silliman et al., 2009; Nuffermans, 2010). Les anticorps en cause sont des anti-HNA (*human neutrophil antigen*) mais également anti-HLA (*human leukocyte antigen*) de classe I et II. En accordant une attention particulière à cette affection, nous espérons, grâce à la notification dans le cadre de l'hémovigilance, obtenir une meilleure évaluation de son incidence dans notre pays et de vérifier si les anticorps anti-leucocytaires présents dans les composants sanguins jouent un rôle à ce niveau. Sur base des données obtenues, des mesures pourront être recherchées afin d'en diminuer l'incidence.

Afin de répondre à la question, un groupe de travail a été constitué au sein duquel des expertises en transfusion sanguine, hématologie, biologie clinique, anesthésiologie et soins intensifs étaient représentées.

2. AVIS

Le TRALI est un syndrome clinique caractérisé par l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance respiratoire aiguë liée au développement d'un œdème pulmonaire non cardiogénique apparaissant endéans les 6 heures d'une transfusion d'un composant sanguin contenant du plasma.

Le diagnostic du TRALI est essentiellement clinique et les tests de laboratoire peuvent, dans certains cas, y contribuer. Il doit être différencié d'autres étiologies impliquées dans l'insuffisance respiratoire aiguë et, en particulier, de l'œdème pulmonaire hémodynamique aigu post-transfusionnel (*transfusion associated circulatory overload* – TACO).

Le traitement du TRALI est essentiellement symptomatique.

Les tests de laboratoire demandés dans le cadre d'une enquête immunologique (recherche d'anticorps anti HNA et anti-HLA) doivent être réalisés dans des laboratoires de référence ayant l'expertise nécessaire.

L'utilisation de plasma frais congelé issus de donneurs masculins ou féminins non immunisés représente actuellement la mesure préventive la plus efficace.

Le CSS recommande une surveillance plus étroite des patients bénéficiant de la transfusion d'un composé sanguin. Le clinicien sera particulièrement attentif à toute altération de l'état respiratoire du patient (cf. dyspnée et désaturation), laquelle devrait systématiquement être rapportée à la personne de contact d'hémovigilance au sein des hôpitaux.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Abréviations utilisées: ADN = acide désoxyribonucléique; ALI = *acute lung injury*; BNP = peptide natriurétique de type B; HLA = *human leukocyte antigen*; HNA = *human neutrophil antigen*; NT-proBNP = pro-peptide N-terminal du BNP; SHOT = Serious Hazards Of Transfusion; TACO = *transfusion associated circulatory overload*; TRALI = *transfusion-related acute lung injury*.

3.1 Méthodologie

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique ainsi que sur l'opinion des experts. Elle est le résultat d'une recherche approfondie des listes de références de tous les articles pertinents et d'articles disponibles en ligne avant parution auprès des journaux principaux en transfusion clinique. Ces données ont été complétées avec des recherches d'articles apparentés via la base de données PubMed.

3.2 Elaboration

3.2.1. Introduction

Le TRALI est un syndrome clinique caractérisé par l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance respiratoire aiguë liée au développement d'un œdème pulmonaire non cardiogénique apparaissant endéans les 6 heures d'une transfusion d'un composant sanguin contenant du plasma (AFSSAPS, 2006).

La première description du TRALI apparaît rétrospectivement être celle de Barnard en 1951 alors que le concept d'ALI (*acute lung injury*) n'avait pas encore été établi (Barnard, 1951). Par la suite, plusieurs publications rapportent des manifestations pulmonaires sous des dénominations variées: infiltrats pulmonaires associés à la transfusion de leucoagglutinines, hypersensibilité pulmonaire induite par la transfusion d'agglutinines non-HLA, œdème pulmonaire transfusionnel sans surcharge circulatoire, infiltrats pulmonaires avec anti-HLA spécifiques, œdème pulmonaire non-cardiogénique fulminant après chirurgie cardiaque.

Popovsky et al. (1985) individualisent les premiers le TRALI en 1983 et publient en 1985 une série de 36 cas observés entre 1982 et 1984 à la Mayo Clinic. Le syndrome bénéficie de relativement peu d'intérêt entre 1985 et le milieu des années 1990, peut-être à cause de la perception erronée que le poumon n'était pas un organe à risque en cas de complication aiguë post-transfusionnelle. Cette perception a changé depuis, suite à la publication de rapports et de travaux démontrant le rôle de l'atteinte pulmonaire dans la survenue de complications graves, voire mortelles après transfusion. Lorsque le TRALI devint la première cause de mortalité aiguë

post-transfusionnelle aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, la communauté médicale prit alors le problème beaucoup plus au sérieux.

Les systèmes d'hémovigilance en France et au Canada ont confirmé l'importance du problème représenté par le TRALI. Aujourd'hui, il est généralement reconnu que, dans les pays présentant un index de développement élevé, le TRALI est la première cause de morbidité sévère et de mortalité aiguë après transfusion (Popovsky et al., 2008). En outre l'étude de ce syndrome a conduit à mettre en évidence d'autres complications pulmonaires associées à la transfusion telles que l'œdème de surcharge ou TACO (*transfusion-associated circulatory overload*).

En même temps qu'apparaissaient les données sur la morbi-mortalité liée au TRALI, plusieurs travaux épidémiologiques et physiopathologiques ont fait progresser les connaissances sur les mécanismes et les facteurs déclenchant du syndrome. Ainsi, l'association observée entre TRALI et les composants sanguins contenant du plasma de femmes multipares a modifié considérablement l'attitude des centres de prélèvements. Plusieurs stratégies destinées à identifier les donneurs à haut risque ont été identifiées et implémentées dans certains pays.

3.2.2. Définitions

Le TRALI est une forme particulière d'ALI. La conférence de consensus nord-américaine et européenne (Bernard et al., 1994) a défini l'ALI comme étant une hypoxémie aiguë caractérisée par un rapport pression partielle en oxygène au niveau artériel (fraction inspirée en oxygène PaO_2/FiO_2) inférieur à 300 mmHg, associée à un infiltrat bilatéral à la radiographie de thorax, sans signe de surcharge vasculaire pulmonaire. Plusieurs facteurs de risque associés à l'apparition d'un TRALI ont été identifiés. La plupart représentent des causes reconnues de développement d'un œdème pulmonaire lésionnel, à savoir:

1. Lésions pulmonaires directes:
 - a. infection;
 - b. pneumonie d'aspiration;
 - c. embolie graisseuse;
 - d. embolie de liquide amniotique;
 - e. contusion pulmonaire;
 - f. inhalation de toxique;
 - g. transplantation pulmonaire;
 - h. noyade.
2. Lésions indirectes:
 - a. sepsis sévère;
 - b. choc;
 - c. surdosage en salicylés;
 - d. toxicomanie intraveineuse;
 - e. pancréatite aiguë;

- f. polytraumatisme;
- g. circulation extracorporelle.

Sur cette base, deux définitions du TRALI ont été proposées, l'une lors de la conférence de consensus canadienne de Toronto (Kleinman et al., 2004) et l'autre par le NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*) (Goldman et al., 2005). Toutes deux réfèrent à l'apparition d'un nouvel ALI endéans les 6 heures suivant la transfusion d'un composé sanguin et ce, en l'absence d'autre facteur de risque de développement d'un ALI. En présence d'un ou de plusieurs autres facteurs de risque de développement d'un ALI endéans les 6 heures d'une transfusion, la conférence de consensus canadienne parle de TRALI « possible » alors que la NHLBI parle de TRALI si les circonstances cliniques suggèrent que les autres facteurs de risque d'ALI ne sont pas en cause.

Le TRALI ne se distingue pas cliniquement des autres formes d'ALI et se présente d'emblée comme sévère. Les patients présentent habituellement une dyspnée sévère et/ou une cyanose. Si le patient est intubé, il peut présenter de sécrétions rougeâtres et moussues au niveau du tube endotrachéal et/ou nécessiter une augmentation de la FiO₂. L'hypoxémie est d'emblée sévère (PaO₂ entre 30 et 50 mmHg à l'air ambiant). Une tachycardie, une élévation de la température corporelle de 1 à 2 °C, une hypotension voire une hypertension peuvent également être observées, mais de manière inconstante. La radiographie de thorax présente un infiltrat alvéolo-interstitiel parfois difficile à différencier d'un œdème pulmonaire cardiogénique. L'hypotension lorsqu'elle est présente est généralement modérée et ne répond pas au remplissage vasculaire. L'administration d'agents diurétiques chez les patients normo-ou hypertendus peut précipiter l'apparition d'une hypotension. Tous ces symptômes apparaissent endéans une à six heures suivant la transfusion d'un composant sanguin contenant du plasma (endéans 1 à 2 heures dans 90 % des cas). Au contraire des autres formes d'ALI, caractérisées par une morbi-mortalité importante, 80 % des patients présentant un TRALI vont voir leurs symptômes s'amender dans les 48 à 96 heures suivant l'agression initiale et ce, pour autant qu'ils aient bénéficié d'un support respiratoire adéquat. Alors que chez les patients présentant un ALI les lésions pulmonaires sont plus lentement réversibles, celles des patients présentant un TRALI sont transitoires. La PaO₂ retrouvant des valeurs identiques à celles précédant l'épisode et la radiographie de thorax documentant une élimination rapide du liquide d'œdème. Cependant, dans environ 20 % des cas, l'infiltrat pulmonaire peut persister jusqu'à 7 jours sans que ces patients ne présentent de séquelles pulmonaires définitives. En dehors des symptômes cliniques, une leucopénie et une neutropénie transitoires ont été rapportées chez des patients développant un TRALI (Popovsky et al., 2008; Renaudier et al., 2009). Celle-ci peut durer de 2 à 16 heures. Dès lors, une numération leucocytaire sélective peut faire partie de la mise au point des patients suspects de TRALI. Le taux de mortalité du TRALI varie selon les études entre 5 et 24 %. Il constitue la première cause de mortalité aiguë liée à la transfusion aux Etats-Unis. Cependant, des formes modérées de TRALI, ne correspondant pas totalement à la définition du consensus de Toronto, doivent probablement exister et être sous diagnostiquées.

L'incidence exacte du TRALI reste mal connue et ce, pour plusieurs raisons: pas de définition univoque avant 2004, manque de données en rapport avec le nombre de composés sanguins transfusés annuellement et, surtout, une non-reconnaissance et une sous-déclaration liée à la confusion possible avec d'autres entités cliniques comme le TACO (Popovsky et al., 2008). Ces facteurs expliquent les incidences très variables retrouvées dans la littérature.

Aux Etats-Unis, les études font état d'une incidence comprise entre 1/1.300 et 1/5.000 transfusions de composé sanguin contenant du plasma. Une étude réalisée dans un hôpital anglais rapporte une incidence de 1/7.900 unités de plasma frais congelé (Juvénal et al., 2000). Les types de composé sanguin les plus fréquemment impliqués sont le plasma frais congelé, les plaquettes de donneurs multiples et les plaquettes par aphérèse et enfin les unités de globules rouges concentrés. Une étude récente portant sur une série consécutive de patients de soins intensifs ne nécessitant pas de support ventilatoire avant la transfusion rapporte une incidence de

TRALI de 1/534 épisodes transfusionnels (Gajic et al., 2007). Cette observation suggère que l'incidence du TRALI est probablement plus fréquente dans certaines circonstances cliniques. Quoiqu'il en soit, la plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître que l'incidence réelle du TRALI demeure nettement sous-évaluée parce que non reconnu et non rapporté (Popovsky et al., 2008; Renaudier et al., 2009).

Le TRALI est distribuée de manière équilibrée entre les deux sexes et touche toutes les tranches d'âge de la population.

3.2.3. Diagnostic

Le diagnostic différentiel doit se faire avant tout avec les entités cliniques suivantes: l'œdème pulmonaire hémodynamique aigu post-transfusionnel (TACO), un œdème lésionnel d'une autre origine, une réaction anaphylactique transfusionnelle grave, un accident transfusionnel par contamination bactérienne et un accident hémolytique par incompatibilité ABO (Popovsky et al., 2008; Renaudier et al., 2009; CSS, 2010).

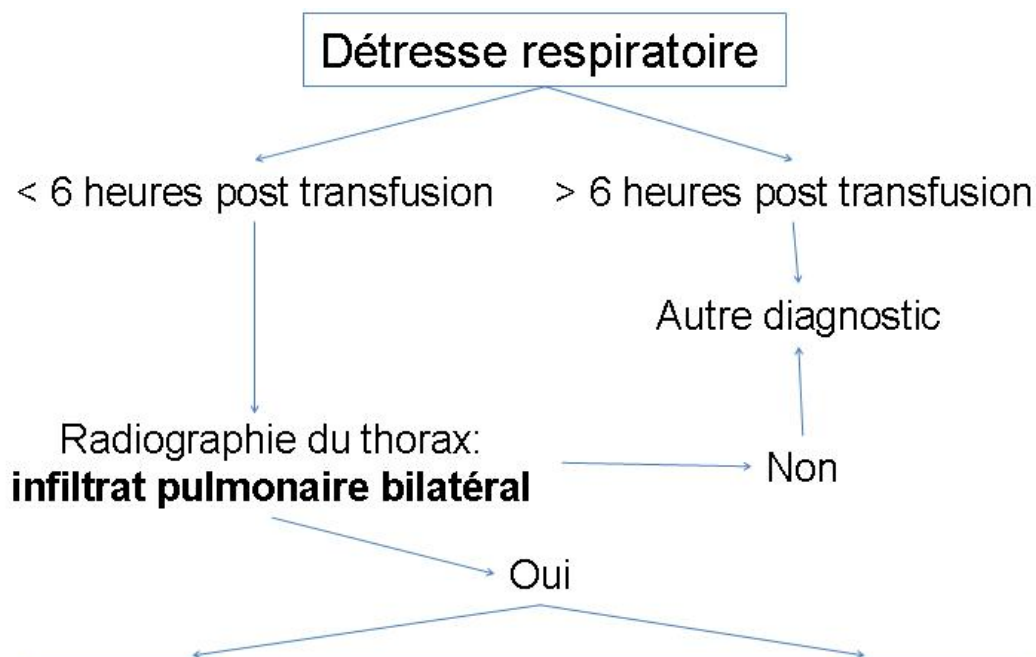
- 3.2.3.1. *L'œdème pulmonaire hémodynamique aigu post-transfusionnel (TACO)* se caractérise par une augmentation de la pression capillaire pulmonaire et de la pression auriculaire gauche. Sont en faveur de ce diagnostic la notion d'antécédents et/ou de signes cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche. Un électrocardiogramme pathologique peut orienter le diagnostic vers une cause cardiogénique. La radiographie du thorax de face contribue également au diagnostic différentiel (Tableau 1). L'échocardiographie est devenu l'examen de référence. Elle recherche la présence ou l'absence de signes évocateurs d'une insuffisance ventriculaire et/ou d'une augmentation de la pression de l'oreillette gauche. Biologiquement, il existe une augmentation du taux plasmatique du *brain natriuretic peptide* (BNP) ou de son extrémité N-terminale (NT-proBNP) (Renaudier et al., 2009). La sensibilité et la spécificité du BNP pour le diagnostic du TACO restent cependant discutées. Dans le contexte d'un TACO, la pression capillaire pulmonaire, si elle était mesurée, serait supérieure à 18 mmHg, alors qu'elle serait normale voire basse en cas de TRALI. En pratique, elle est de moins en moins souvent mesurée. Sur le plan thérapeutique, un œdème de surcharge répond en général rapidement aux diurétiques et aux traitements vasodilatateurs, contrairement au TRALI dans lequel ces traitements peuvent aggraver l'instabilité hémodynamique.
- 3.2.3.2. Un *œdème lésionnel d'une autre origine* doit également être exclu: les étiologies les plus fréquemment rencontrées sont reprises ci-dessus.
- 3.2.3.3. Une *réaction anaphylactique transfusionnelle grave* survient, en règle générale, précocement et sans délai par rapport à la transfusion. Le bronchospasme avec tachypnée, des sifflements expiratoires un stridor et une cyanose dominant le tableau respiratoire. Des signes cutanéomuqueux, à type d'urticaire ou d'érythème dont le siège prédomine au niveau de la face, du cou et de la région antérieure du thorax contribuent au diagnostic. Un œdème de Quincke peut se développer, avec risque d'asphyxie. Un état de choc, voire un arrêt cardiaque peuvent s'installer également. Il n'y a pas en général d'œdème pulmonaire, du moins dans la phase initiale de la réaction.
- 3.2.3.4. Un *accident transfusionnel par contamination bactérienne* s'accompagne de fièvre, de frissons, de marbrures cutanées, d'hypotension et/ou d'un collapsus vasculaire pouvant aller jusqu'au choc septique. Le tableau clinique peut comporter un ALI mais l'atteinte pulmonaire apparaît en général après quelques heures d'évolution.

3.2.3.5. Un *accident hémolytique par incompatibilité ABO* est en général facilement éliminé par le contexte clinique d'hémolyse intravasculaire aiguë et la vérification des documents transfusionnels, des poches de globules rouges transfusées et du contrôle ultime au lit du patient.

En pratique, il existe des formes de diagnostic plus difficiles où coexistent chez le même patient des facteurs lésionnels et hémodynamiques ou encore lorsque cette complication survient chez un patient déjà porteur d'un œdème pulmonaire lésionnel d'une autre cause. Selon les cas rencontrés, l'anamnèse, les circonstances d'apparition et notamment la relation chronologique avec l'épisode transfusionnel, les examens cliniques et para-cliniques permettent d'évoquer ou de réfuter le diagnostic de TRALI « possible ». Dans les cas litigieux, les examens immunohématologiques pourront aider au diagnostic de présomption clinique. Chez un patient déjà porteur d'un ALI notamment d'origine infectieuse, une aggravation significative de l'état respiratoire (dégradation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) endéans les 6 heures d'une transfusion doit faire évoquer un TRALI.

Un logigramme diagnostique et d'imputabilité d'un œdème pulmonaire à la transfusion est présenté sur la Figure 1 et les Tableaux 1 et 2 (Ozier et al., 2010).

Figure 1. Logigramme diagnostique d'un œdème pulmonaire à la transfusion (adapté d'après Ozier et al., 2010).



TRALI		TACO
	Antécédents cardiopathie	+
+	Hyperthermie	
Normale ou ↓	Pression artérielle	↑
+	Faible volume de composant sanguin transfusé	
	Echocardiographie: FEVG < 45 %	+
	Dysfonction diastolique	+
+	Leucopénie	
< 250	BNP (pg/mL)	> 1.000
< 1.000	NT-proBNP (pg/mL)	> 4.000
< 18	PAPO (mmHg)	> 18
> 0,65	Rapport [prot] œdème/plasma	< 0,65

+ = présent; ↓ = abaissée; ↑ = élevée; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; PAPO = pression artérielle pulmonaire d'occlusion; [prot] = concentration en protéines.

Tableau 1. Eléments de diagnostic différentiel entre œdème de surcharge (TACO) et TRALI sur la radiographie de thorax de face (adapté d'après Ware et al., 2005).

Aspect radiologique	Œdème de surcharge	TRALI
Silhouette cardiaque	Normale ou élargie	Normale
Taille des hiles	Élargie	Normale
Distribution vasculaire	Équilibrée ou redistribution vers les sommets	Normale
Distribution de l'œdème	Péri-hilaire	Cotonneux; périphérique
Epanchements pleuraux	Présents	Habituellement absents
Œdème péri-bronchique	Présent	Habituellement absent
Lignes de Kerley	Présentes	Habituellement absentes
Bronchogramme aérique	Habituellement absent	Habituellement présent

Tableau 2. Niveau d'imputabilité d'un TRALI (adapté d'après Ozier et al., 2010).

Niveau d'imputabilité	Commentaires	Définition
0		ALI non lié à la transfusion
1	Présence d'une autre cause d'ALI	TRALI « possible »
2	TRALI sans démonstration de conflit immunologique (bilan négatif, incomplet ou absent)	TRALI « probable »
3	TRALI avec conflit immunologique	TRALI « avéré »

3.2.4. Prise en charge thérapeutique

Le traitement du TRALI repose en premier lieu sur une prise en charge agressive de l'insuffisance respiratoire basée sur l'oxygénothérapie et la ventilation mécanique qu'elle soit non invasive ou avec intubation endotrachéale (Wheeler et al., 2007; Khan et al., 2008). Dans les formes modérées de TRALI, un apport d'oxygène peut suffire, soit à l'aide d'une sonde endonasale, soit à l'aide d'un masque lorsque le débit d'oxygène à administrer dépasse 6 L/min. Comme noté plus haut, le diagnostic différentiel entre un TRALI qu'il soit « avéré » ou « possible » et un TACO est essentiel, les diurétiques constituant un élément fondamental du traitement du TACO mais pouvant aggraver l'instabilité hémodynamique en cas de TRALI. Cependant, lorsque l'insuffisance respiratoire a été reconnue et l'instabilité hémodynamique contrôlée, à l'aide d'agents vasopresseurs si nécessaire, l'adoption d'une stratégie liquidienne restrictive peut s'avérer utile afin de faciliter la résolution de l'œdème pulmonaire et de réduire ainsi le temps de ventilation mécanique. Quoi qu'il en soit, une fois que le diagnostic de TRALI a été posé, les principes de traitement de l'insuffisance respiratoire sont les mêmes que ceux des autres formes d'ALI. Ils reposent sur l'administration de petits volumes courants en cas de ventilation mécanique invasive (6 – 8 mL/kg de poids corporel), l'utilisation de protocoles standardisés de sédation et de sevrage ventilatoire et l'application des mesures adaptées en prévention de complications nosocomiales. Les traitements à visée immunologique, comme la corticothérapie, n'ont pas fait preuve de leur intérêt et ne sont donc pas recommandés (Steinberg et al., 2006; Wheeler & Bernard, 2007).

En cas de TRALI « avéré » ou de suspicion de TRALI, la transfusion de composés sanguins doit être évaluée avec circonspection, en particulier lors de la phase initiale de celui-ci. L'indication de la transfusion doit être clairement définie, en particulier pour les composants sanguins les plus « à risque », c'est à dire contenant des quantités importantes de plasma. Afin de minimiser l'exposition du receveur à d'autres facteurs biologiques déclenchant, certains auteurs proposent l'utilisation de composés sanguins contenant des éléments cellulaires « jeunes », c.-à-d. des unités de globules rouges ayant moins de 3 semaines de conservation ou des unités plaquettaires de moins de 3 jours (Khan et al., 2008). Néanmoins, cette proposition ne repose pas actuellement sur des données scientifiques solides.

3.2.5. Mécanismes physiopathologiques

Les observations cliniques et les données expérimentales ont conduit la plupart des auteurs à proposer la conjugaison de deux facteurs intervenant séquentiellement dans la survenue d'un TRALI (Renaudier et al., 2009; Looney et al., 2010). Le premier facteur est lié à la pathologie du patient (sepsis, chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, etc.) qui crée une réaction inflammatoire systémique. Celle-ci est responsable d'une activation endothéliale, qui, au niveau des poumons, provoque un ralentissement du transit et une séquestration durable de polynucléaires neutrophiles dans les vaisseaux capillaires. A ce stade, il n'y a pas de lésion de la membrane basale alvéolo-capillaire, le patient est simplement dans une situation à risque de développer un TRALI. Le second facteur est lié à l'activation des polynucléaires séquestrés par la transfusion d'un composé sanguin. Les polynucléaires activés vont alors libérer des radicaux oxygénés et des enzymes granulaires au contact de l'endothélium, entraînant des lésions de la membrane basale capillaire et conduisant à l'apparition de l'œdème alvéolaire. Celui-ci est fait d'un exsudat séreux et cellulaire avec formation de membranes hyalines, signant l'œdème pulmonaire lésionnel. Exsudat et œdème sont responsables d'un trouble de diffusion et de la ventilation dont l'importance conditionne la gravité de la détresse respiratoire.

Dans le TRALI, la responsabilité des anticorps anti-granulocytes issus du composé transfusé dans l'activation *in vivo* des polynucléaires est connue depuis longtemps. Il peut s'agir soit d'anticorps anti-neutrophiles (anticorps anti-HNA) soit d'anticorps anti-HLA de classe I, qui en se fixant sur les polynucléaires entraînent l'activation du complément, ou d'anticorps anti-HLA de classe II. Ultérieurement cinq mécanismes activateurs des polynucléaires autres que les auto-anticorps ont été mis en évidence (Renaudier et al., 2009):

- des lipides neutres et des phosphatidylcholines qui s'accumulent durant la conservation dans les composants sanguins cellulaires (c.-à-d. les concentrés globulaires et plaquettaires);
- les radicaux libres oxygénés libérés par les érythrocytes en cas d'hypoxie pulmonaire, induisant une réaction inflammatoire et provoquant le recrutement des polynucléaires. Cette libération de radicaux libres est encore plus marquée lorsqu'il s'agit de culots globulaires dont les érythrocytes ont une diminution de leurs capacités oxydantes;
- le facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF et les anticorps anti-HLA de classe II qui provoquent une augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales. Les anticorps anti-HLA de classe II agiraient soit directement sur les neutrophiles en cas de réaction inflammatoire sévère, soit par l'intermédiaire des cellules de la lignée monocyto-macrophagique;
- le ligand soluble du CD40 (sCD40L) est un médiateur pro-inflammatoire libéré par les plaquettes et retrouvé dans les composants sanguins. Sa liaison avec le CD40 présent sur les polynucléaires est capable de provoquer l'activation de ceux-ci;

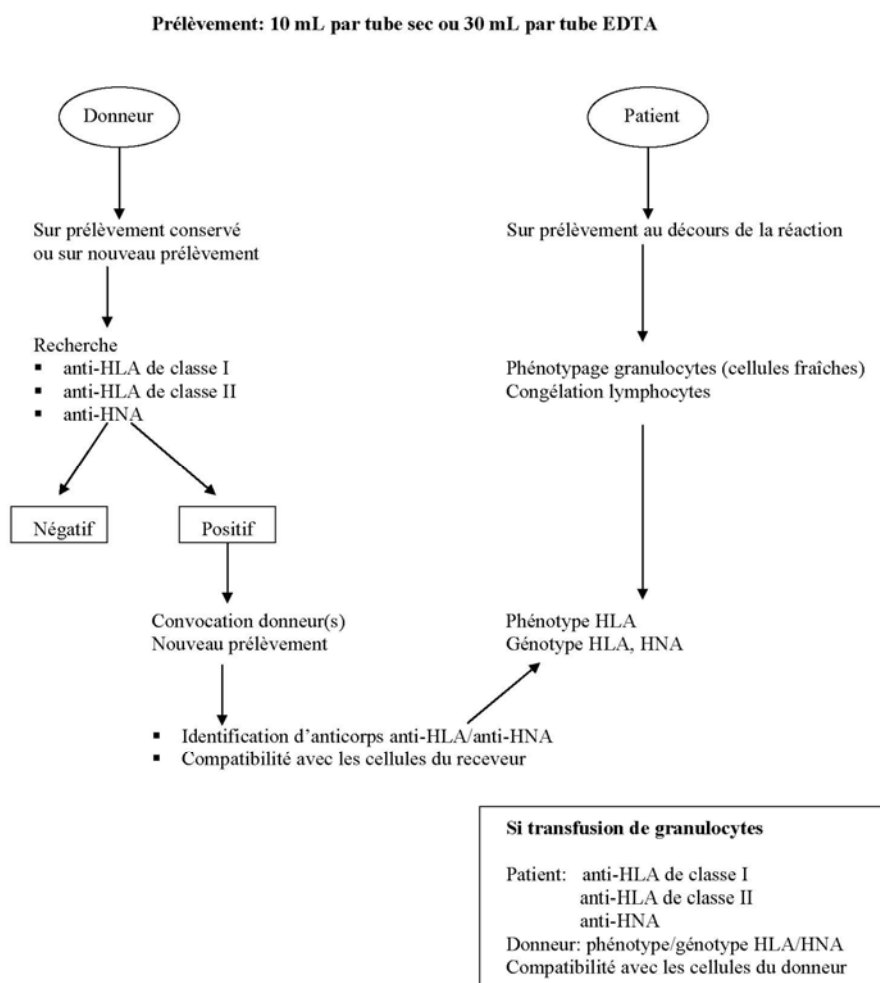
- des anticorps présents chez le receveur, dirigés contre un antigène leucocytaire du donneur sont susceptibles d'induire un TRALI « inversé », les leucocytes transfusés induisant l'agression pulmonaire chez le receveur.

3.2.6. Apport des tests biologiques chez les donneurs et les receveurs

Depuis la conférence de consensus de Toronto en 2004, la définition du TRALI est clinique. Il résulte de plusieurs mécanismes dont le point central est l'activation des granulocytes accumulés dans les capillaires pulmonaires. La responsabilité des anticorps anti-granulocytes dans l'activation est connue depuis longtemps. Il peut s'agir soit d'anticorps anti-neutrophiles (HNA), soit d'anticorps anti-HLA de classe I et II. Dans les premières études, il est rapporté la présence d'anticorps chez 89 % des donneurs impliqués (Popovsky et al., 2008).

Les anticorps anti-HNA (nomenclature HNA-1 à 5) (Bux, 2008) sont impliqués plus souvent dans les cas les plus sévères et particulièrement pour l'anti-HNA-3a (anciennement anti-5b) (Reil et al., 2008). La détection de ces anticorps est donc importante pour le suivi du ou des donneurs impliqués (Fig. 2).

Figure 2. Enquête immunologique chez les donneurs et les receveurs (adapté d'après CSS, 2010).



EDTA = acide éthylène diamine tétra acétique.

La présence de ces anticorps anti-leucocytes est détectée avec une plus grande fréquence chez les donneurs de sexe féminin. En effet, la fréquence augmente en fonction du nombre de grossesses, soit 9 % après une grossesse, 18 % après deux et 23 % après 3 grossesses suivant une étude européenne (Insunza et al., 2004). Une étude américaine réalisée sur 5.841 donneuses montre une prévalence globale d'anticorps anti-HLA de 17,3 %, dont 1,7 %, 11,2 %, 22,5 %, 27,5 % et 32,2 % après respectivement 0, 1, 2, 3 ou 4 grossesses (Triulzi et al., 2009).

Du point de vue des spécificités des anticorps, la recherche des anticorps anti-HLA de classe I et de classe II ainsi qu'anti-HNA a révélé, chez 5.532 donneuses ayant eu une ou plusieurs grossesses, la présence d'anticorps anti-leucocytes chez 8,9 % avec 63 % HLA de classe I, 19 % HLA de classe II, 19 % HLA de classe I et de classe II, et 5 % anti-HNA (Reil et al., 2008). Lors d'enquête, on privilégiera donc le dépistage d'anticorps chez les donneurs de sexe féminin ayant eu des enfants.

Pour les rares cas de TRALI « inversé », l'anticorps est présent chez le patient et est dirigé contre un antigène leucocytaire du donneur. Dans les premiers cas de TRALI décrits, jusqu'à 6 % des cas étaient attribués à la présence d'anticorps chez le patient (Popovsky et al., 2008). Dans de nombreux pays et en Belgique depuis 2004, les concentrés érythrocytaires et plaquettaires sont systématiquement déleucocytés (taux de globules blancs résiduels < 1.10⁶ par composant sanguin). Ce mécanisme est donc probablement peu impliqué, sauf lors de transfusions de granulocytes.

3.2.7. Enquête immunologique chez les donneurs et receveurs

Ces enquêtes (AFSAPPS, 2006; Bierling et al., 2009) ne seront réalisées que pour les cas de TRALI « probables » ou « possibles » diagnostiqués suivant les critères reconnus (Kleinman et al., 2004; Goldman et al., 2005; Chapman et al., 2009; Ozier et al., 2010). Ces enquêtes immunologiques doivent être réalisées dans des laboratoires de référence ayant l'expertise pour réaliser les tests de sérologie, le typage et le génotypage des antigènes HLA et HNA (CSS, 2010).

Les donneurs

L'enquête immunologique comprend 2 étapes:

- a. la recherche des anticorps anti-HLA de classe I et de classe II, et anti-neutrophiles HNA. Ces tests peuvent être réalisés sur un prélèvement du donneur conservé dans les établissements de transfusion frais ou congelé (sérothèque) ou sur un nouveau prélèvement;
- b. le contrôle et l'identification du ou des anticorps et le test de compatibilité (*crossmatch* lymphocytaire ou granulocytaire) avec les cellules du receveur dans les systèmes correspondants en cas de dépistage positif. Il doit être réalisé sur un nouveau prélèvement du donneur qui sera convoqué.

Les receveurs

Les prélèvements réalisés chez le receveur au décours de l'incident doivent être acheminés vers les laboratoires de référence rapidement (maximum 48 h).

L'enquête immunologique comprend 2 étapes:

Etape 1, à réaliser systématiquement

- a. phénotypage des granulocytes par des techniques sérologiques. Vu la fragilité des granulocytes si l'acheminement ne peut être effectué dans les délais, le typage sera réalisé par biologie moléculaire (cf. point c);
- b. congélation des lymphocytes pour effectuer un test de compatibilité (*crossmatch* lymphocytaire) suivant les résultats de l'enquête chez les donneurs;

- c. garder les prélèvements pour l'extraction d'ADN et la réalisation éventuelle d'un génotypage HLA et HNA suivant les résultats de l'enquête chez les donneurs;
- d. recherche et identification d'anticorps anti-HLA de classe I et de classe II, anti-HNA, à faire principalement en cas de TRALI suite à une transfusion de granulocytes.

Les lymphocytes congelés et l'ADN du receveur seront conservés jusqu'à la fin de l'enquête chez les donneurs.

Etape 2, à réaliser en cas de présence d'anticorps anti-HLA/anti-HNA chez un donneur ou un receveur

- a. détermination du phénotype/génotype HLA/HNA dans le système correspondant;
- b. test de compatibilité (*crossmatch* lymphocytaire ou granulocytaire) dans le système correspondant;
- c. en cas d'un résultat positif de recherche d'anticorps anti-leucocytaires chez le receveur, convocation du/des donneurs impliqués et prélèvement pour phénotypage/génotypage et test de compatibilité (*crossmatch* lymphocytaire ou granulocytaire) dans le système correspondant.

3.2.8. Attitudes par rapport aux composants sanguins et aux donneurs

Composants sanguins

Dès qu'un TRALI ou un TRALI « possible » est suspecté, le responsable hémovigilance de l'hôpital prend contact avec le responsable hémovigilance du centre ou établissement de transfusion (CSS, 2010). Celui-ci fait la liste des composants sanguins et des donneurs correspondants et réalise le blocage et/ou le rappel de tous les **composants et produits sanguins issus du même don**.

Si la suspicion de TRALI est confirmée, les composants sanguins issus de donneurs masculins sans antécédent de transfusion seront libérés, les composants sanguins issus de donneurs féminins ne seront libérés que si les recherches d'anticorps sont négatives.

Si la suspicion de TRALI n'est pas confirmée, tous les composants sanguins sont libérés.

Donneurs

Dès que le cas est suffisamment documenté et que le diagnostic de TRALI est confirmé, les **donneurs de sexe féminin** sont momentanément contraindiqués, dans l'attente de la fin de l'enquête immunologique.

Suivant la conférence de consensus canadienne (Kleinman et al., 2004; Goldman et al., 2005), l'implication du donneur peut être de 2 types:

- soit le donneur est **associé** au TRALI si un ou plusieurs de ses composants sanguins a été transfusé endéans les 6 heures précédant les premières manifestations du TRALI;
- soit le donneur est **impliqué** si des anticorps anti-HNA/anti-HNA ont été détectés et correspondent aux antigènes leucocytaires du patient.

Différentes attitudes peuvent être alors envisagées. Les plus fréquemment recommandées (Reil et al., 2008; Bierling et al., 2009) sont les suivantes:

- les donneurs « associés » ne sont pas contre-indiqués;
- les donneurs « impliqués pour lesquels le bilan immunologique a permis de suspecter un lien de cause à effet entre le donneur et l'incident » seront exclus définitivement du don de sang;
- la détection d'un anticorps anti-HNA et plus particulièrement anti-HNA-3a entrainera dans tous les cas également l'exclusion du donneur de manière définitive;
- les donneurs avec des anticorps anti-HLA seront écartés s'ils sont de forte réactivité et éventuellement restent comme donneurs de composants sanguins comportant peu de plasma.

Cet écartement de donneurs n'est actuellement pas basé sur des études prospectives et son efficacité n'a pas été démontrée pour réduire le TRALI mais il est basé sur le principe de précaution et de logique empirique qui veut que si un donneur a été impliqué dans une réaction de TRALI, il a plus de chance d'être à nouveau mis en cause. Pour les donneurs « impliqués », des études rétrospectives concernant les transfusions avec des composants sanguins précédemment préparés devraient être réalisées.

3.2.9. Stratégies de réduction du risque de TRALI

Tous les composants sanguins (concentrés érythrocytaires, concentrés plaquettaires et plasma frais congelé viro-inactivé) sont concernés. L'incidence du TRALI varie d'une étude à l'autre, elle est de l'ordre de 1/100.000 (variation 1/400 à 1/500.000) composants sanguins transfusés avec un risque 7 à 8 fois plus élevé pour les composants sanguins comprenant de grand volume de plasma, en occurrence le plasma frais congelé viro-inactivé et les concentrés plaquettaires (Kleinman et al., 2008; Popovsky et al., 2008).

En Belgique, les rapports d'hémovigilance pour la période 2006 – 2008 (AFMPS, 2007; AFMPS, 2008; AFMPS, 2010) font mention de 11 notifications de suspicion de TRALI: 3 en 2006, 4 en 2007, et 4 en 2008. La présence d'anticorps anti-HLA/anti-HNA n'a pu être prouvée ou détectée pour aucun des cas. Cette surveillance concerne 1.997.005 composants sanguins distribués avec une fréquence de 0,65/100.000 composants sanguins.

En France, par contre, le rapport d'hémovigilance de 2009 mentionne 42 cas de TRALI avec une imputabilité de 2 à 4 comprenant un cas de décès, soit une fréquence de 1,4/100.000 composants sanguins correspondant à 0,7 % des réactions transfusionnelles (AFSSAPS, 2010).

Aux Pays-Bas, de janvier 2005 à juillet 2007, 49 cas de TRALI évaluables ont été rapportés dont 10 décès (van Stein et al., 2010). Dans 48 % des cas, des anticorps anti-leucocytes avec une incompatibilité prouvée ont été détectés. La fréquence est de 3/100.000 composants sanguins.

Réduction des risques de TRALI

La diminution du risque de TRALI de nature immunologique implique toute mesure visant à réduire la présence d'anticorps anti-HLA de classe I et de classe II et anti-HNA dans les composants sanguins et ce principalement dans le plasma frais congelé viro-inactivé, les concentrés plaquettaires mais également les concentrés érythrocytaires. Des mesures visant à réduire l'immunisation des patients doivent également être entreprises.

Concernant le TRALI de type non immunologique dû à des facteurs biologiques, des mesures de précaution type lavage des concentrés érythrocytaires ou raccourcissement éventuel de la durée de péremption des composants sanguins sont envisagées mais aucune n'est actuellement recommandée et appliquée.

La mesure essentielle pour la réduction de l'immunisation des patients est la déleucocytation des composants sanguins. Celle-ci a été effective en Belgique à partir de 2004 (CSS, 2010).

D'autres mesures d'écartement de donneurs à risque et notamment les donneurs de sexe féminin ayant eu des grossesses (Insunza et al., 2004; Reil et al., 2008; Triulzi et al., 2009) peuvent être envisagées et sont déjà utilisées dans d'autres pays comme au Royaume-Uni et en Allemagne (Barnard, 1951; Reil et al., 2008).

Pour les concentrés plaquettaires provenant de donneur unique, prélever des donneurs masculins uniquement et éventuellement des donneuses nullipares. Ceci entraînera une perte d'environ 50 % des donneurs de plaquettes. Une autre option est de prélever les donneuses mais de remplacer le plasma par du plasma de donneur masculin sans antécédent de transfusion.

Cela entraîne des manipulations supplémentaires et peut amener une perte de qualité. La réduction de plasma dans les composants sanguins cellulaires inclut, pour les concentrés érythrocytaires, l'utilisation de solution de conservation de type SAG-M (saline, adénine, glucose - mannitol) et, pour les concentrés plaquettaires, leur resuspension dans une solution de conservation PAS (*platelet additive solution*; 1/3 plasma, 2/3 PAS). Une alternative est d'utiliser le plasma de donneuses « non à risque ».

Un ciblage des donneurs « à risque », principalement les donneuses non nulligestes, peut être fait par la recherche des anticorps anti-HLA et anti-HNA. L'Allemagne le réalise (Reil et al., 2008) et la France est en train d'en faire l'évaluation (AFSSAPS, 2010). Pour les donneurs transfusés, une étude récente ne démontre pas une prévalence significativement plus élevée chez les donneurs transfusés par rapport au non transfusés et ne recommande pas de faire la recherche d'anticorps (Kakaiya et al., 2010). Ces recherches d'anticorps, outre le coût non négligeable, présentent des problèmes techniques. Pour les anticorps anti-HLA, l'utilisation de tests très sensibles avec une absence de standardisation, de définition de *cut off* significatif et d'identification de l'importance transfusionnelle dans un contexte différent des greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques pose problème (AFSSAPS, 2010; Kakaiya et al., 2010; Lopes et al., 2010; Hashimoto et al., 2010). Pour les anticorps anti-HNA, les tests réalisés (agglutination, fluorescence, MAIGA (*monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens*)) nécessitent l'utilisation de panels de granulocytes frais, ceux-ci ne résistant pas à la congélation. Cette contrainte technique réduit considérablement le nombre de laboratoires capables de réaliser ces tests dans de bonnes conditions. De nouvelles techniques utilisant la fixation des antigènes HNA sur les microbilles pour la recherche d'anticorps anti-HNA sont en cours d'évaluation et permettront de ne plus devoir utiliser des granulocytes frais (Fromont et al., 2010).

Récemment, deux équipes ont décrit la caractérisation moléculaire de l'antigène HNA-3a (sur la protéine CTL-2 (*choline-transporter like protein 2*)) et identifié le polymorphisme au niveau génique (Curtis et al., 2010; Greinacher et al., 2010). Ceci va permettre d'effectuer les recherches d'anticorps par les techniques précédentes et de réaliser un génotypage des donneurs et des patients HNA-3a négatifs (environ 5 %), susceptibles de s'immuniser.

Pour les concentrés plaquettaires obtenus à partir de *buffy coats* provenant de 5 ou 6 donneurs, le risque théorique est encore moins grand que pour les concentrés plaquettaires provenant de donneur unique, car la quantité de plasma résiduel par donneur est moindre. Les anglais favorisent ce concentré plaquettaire depuis 2003 (Hume, 2009). La quantité minimale de plasma nécessaire pour entraîner un TRALI n'est néanmoins pas connue actuellement.

Le composant sanguin le plus à risque pour le TRALI est le plasma frais congelé provenant d'un seul donneur, avec un risque de 20 à 30 fois plus élevé que pour les concentrés érythrocytaires. Aucun cas de TRALI n'a été déclaré après transfusion de plasma frais congelé viro-inactivé obtenu à partir d'un grand nombre de donneurs et traité par la méthode « solvant-détergent » (Renaudier et al., 2009).

Le Royaume-Uni, suivant les données d'hémovigilance SHOT, a décidé en 2003 d'exclure les femmes du don de plasma (Chapman et al., 2009). Cette décision a démontré son efficacité sur la réduction du nombre déclaré de TRALI. D'autres pays européens et les Etats-Unis ont adopté ou préconisent cette disposition d'exclure les femmes non nullipares ou d'exclure les femmes présentant des anticorps anti-leucocytaires (voir 3.2.6.).

En Belgique, depuis que le plasma frais congelé viro-inactivé est préparé à partir d'un seul donneur (1 avril 2004), les établissements de transfusion utilisent uniquement du plasma venant de donneurs sans antécédent de transfusion ou de donneuses sans antécédent de grossesse ni transfusion.

CONCLUSION

1. Le TRALI est un syndrome clinique caractérisé par l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance respiratoire aiguë liée au développement d'un œdème pulmonaire non cardiogénique apparaissant endéans les 6 heures d'une transfusion d'un composant sanguin contenant du plasma.

2. Le diagnostic du TRALI est clinique; les tests de laboratoire peuvent dans certains cas y contribuer. Il doit être différencié d'autres étiologies impliquées dans l'insuffisance respiratoire aiguë en particulier l'œdème pulmonaire hémodynamique aigu post transfusionnel (TACO).

3. Les tests de laboratoire demandés dans le cadre d'une enquête immunologique (recherche d'anticorps anti-HNA et anti-HLA) doivent être réalisés dans des laboratoires de référence ayant l'expertise nécessaire.

4. Le traitement du TRALI est essentiellement symptomatique.

5. L'utilisation de plasma frais congelé issus de donneurs masculins ou féminins non immunisés représente actuellement la mesure préventive la plus efficace.

4. REFERENCES

- AFMPS. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Rapport annuel d'hémovigilance 2006. Bruxelles: AFMPS; 2007.
- AFMPS. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Rapport annuel d'hémovigilance 2007. Bruxelles: AFMPS; 2008.
- AFMPS. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Rapport annuel d'hémovigilance 2008. Bruxelles: AFMPS; 2010.
- AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI) - Mise au point. Saint-Denis: AFSSAPS; 2006.
- AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rapport annuel Hémovigilance 2009. Saint-Denis: AFSSAPS; 2010.
- Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. N Y State J Med 1951;51:2399-402.
- Benson AB, Marc 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.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:818-24.
- Bierling P, Bux J, Curtis B, Flesch B, Fung L, Lucas G, et al. Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury. Vox Sang 2009; 96:266-9.
- Bux J. Human neutrophil alloantigens. Vox Sang 2008; 94:277-85.
- Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N, et al. Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion 2009; 49:440-52.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. Bruxelles: CSS; 2010. Avis n° 8381.
- Curtis BR, Cox NJ, Sullivan MJ, Konkashbaev A, Bowens K, Hansen K, et al. The neutrophil alloantigen HNA-3a (5b) is located on choline transporter-like protein 2 and appears to be encoded by an R>Q154 amino acid substitution. Blood 2010;115:2073-6.
- Fromont P, Prié N, Simon P, Cesbron-Gautier A, Quelvennec E, Bignon JD, et al. Granulocyte antibody screening: evaluation of a bead-based assay in comparison with classical methods. Transfusion 2010; 50:2643-8.
- Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, 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.

- Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.
- Greinacher A, Wesche J, Hammer E, Füll B, Völker U, Reil A, et al. Characterization of the human neutrophil alloantigen-3a. *Nat Med* 2010; 16:45-8.
- Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H, Kawamura K, Satake M, Tadokoro K, et al. Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 2010; 50:2582-91.
- Hume HA. TRALI: moving toward prevention. *Transfusion* 2009; 49:402-5.
- Insunza A, Romon I, Gonzalez-Ponte ML, Hoyos A, Pastor JM, Iriundo A, et al. Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfus Med* 2004; 14:157-64.
- Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2000; 91:714-9.
- Kakaiya RM, Triulzi DJ, Wright DJ, Steele WR, Kleinman SH, Busch MP, et al. Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteer blood donors. *Transfusion* 2010; 50:1328-34.
- Khan H, Cartin-Ceba R, Gajic O. Transfusion and acute lung injury in the critically ill. In: Kleinman S, Popovsky MA, eds. *TRALI: Mechanisms, Management, and Prevention*. Bethesda: AABB Press; 2008.
- Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; 44:1774-89.
- Looney MR, Gilliss BM, Matthay MA. Pathophysiology of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2010; 17:418-23.
- Lopes LB, Fabron-Jr A, Chiba AK, Ruiz MO, Bordin JO. Impact of using different laboratory assays to detect human leukocyte antigen antibodies in female blood donors. *Transfusion* 2010;50:902-8.
- Nuffermans NP. TRALI - emerging importance of host factors and implications for classification and management. *Expert Rev Hematol* 2010; 3:459-67.
- Ozier Y, Renaudier P, Caldani C, Aguilon P, Canivet N, Fabrigli P, et al. Œdèmes pulmonaires transfusionnels: classification des cas notifiés en hémovigilance. *Transfus Clin Biol* 2010;17:284-90.
- Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573-7.
- Popovsky MA, Pearl T, Looney MR. The spectrum of pulmonary transfusion reactions. In: Kleinman S, Popovsky MA, eds. *TRALI: Mechanisms, Management, and Prevention*. Bethesda: AABB Press; 2008.
- Reil A, Keller-Stanislawski B, Günay 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.
- Renaudier P, Rebibo D, Waller C, Schlanger S, Vo Mai MP, Ounnoughene N, et al. Complications pulmonaires de la transfusion (TACO–TRALI). *Transfus Clin Biol* 2009;16:218-32.
- Saidenberg E, Petraszko T, Semple E, Branch DR. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI): A Canadian Blood Services Research and Development Symposium. *Transfus Med Rev* 2010; 24:305-24.
- Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): Current concepts and misconceptions. *Blood Reviews* 2009; 23:245-55.
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671-84.
- Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009; 49:1825-35.

- van Stein D, Beckers EA, Sintnicolaas K, Porcelijn L, Danovic F, Wollersheim JA, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study. *Transfusion* 2010;50:213-20.
- Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005; 353:2788-96.
- Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369:1553-64.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BENOIT Yves COENE José	hémato oncologie pédiatrique transfusion	UGent Dienst voor het Bloed, Rode Kruis – Vlaanderen
DE BACKER Daniel DENEYS Véronique*	soins intensifs transfusion	ULB Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; UCL
DE PAEP Rudy* FERRANT Augustin* LAMBERMONT Micheline*	soins intensifs hématologie clinique transfusion	UZA UCL ULB; Service du Sang, Croix Rouge de Belgique
LATINNE Dominique* MUYLLE Ludo* PEERLINCK Kathelijne	biologie hématologique sang, tissus et cellules maladies de la coagulation et des vaisseaux sanguins	UCL UA; UZA; AFMPS KUL
SELLESLAG Dominik SZABO Bertrand	médecine interne; hématologie transfusion	AZBrugge Cliniques Reine Astrid Malmédy
THOMAS Isabelle* VANDEKERCKHOVEN Bart* VAN DER LINDEN Philippe	virologie biologie clinique, thérapie cellulaire anesthésiologie	ISP UGent CHU Brugman

Le groupe de travail a été présidé par Mme Véronique DENEYS et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (European Science Advisory Network for Health), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez vous abonner à une *mailing-list* et/ou un *RSS-feed* via le lien suivant: <http://www.css-hgr.be/rss>.