



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2008

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 75

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sébastien GETTE

le 22 septembre 2008

TRALI ET TACO
EXPERIENCE NANCEENNE ET REMOISE

Examineurs de la thèse :

Président :

PM. Mertes

Professeur

Juges :

PE. Bollaert

Professeur

JM. Malinovsky

Professeur

G. Audibert

Praticien Hospitalier – Maître de Conférences

T. Schneider

Praticien Hospitalier

C. Charpentier

Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT- Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT
Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY
Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI – Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN
Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE
Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE
Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ
Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert
THIBAUT - Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND –
Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL
Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE
Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIOWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL
64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT
Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie
GILGENKRANTZ
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle
SOMMELET Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean
FLOQUET
Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

*Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez
témoignée en nous confiant ce sujet de thèse.*

*Nous avons été très sensibles à votre disponibilité et à votre
expertise.*

*Vous avez toujours eu le souci de nous apprendre les bonnes
pratiques de l'anesthésie et de la réanimation, ainsi que la
grande rigueur indispensable dans cette discipline.*

*Que cette thèse soit le reflet de notre profonde admiration et de
notre respect.*

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur de Réanimation Médicale

Vous nous avez accordé votre confiance en acceptant de juger ce travail et nous vous en remerciant.

Nous avons particulièrement apprécié vos enseignements. vous nous avez appris la rigueur et l'esprit de synthèse.

Vos qualités humaines, vos connaissances et votre sens clinique nous ont toujours guidés au cours de l'internat.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance, de notre profond respect et de notre sincère admiration.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Marc MALINOVSKY
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

*Vous nous faites l'honneur d'être membre de ce jury et de nous
donner votre avis sur ce travail.*

*Nous vous remercions de nous avoir permis d'élargir les
données de notre travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et
l'expression de nos sentiments les plus dévoués et respectueux.*

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Gérard AUDIBERT
Praticien hospitalier d'Anesthésie-Réanimation
Maître de conférences des universités.

Nous vous remercions très sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous sommes admiratifs devant vos grandes connaissances, votre rapidité d'analyse et votre chaleur humaine.

Nous avons pu apprécier, durant notre internat, vos qualités humaines et professionnelles autant que la clarté de vos enseignements.

Veillez trouver ici le témoignage de notre grande admiration.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Thierry SCHNEIDER
Praticien hospitalier
Directeur de l'EFS Lorraine-Champagne

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de notre thèse.

Nous vous remercions d'avoir rendu possible ce travail.

Nous avons été très sensibles à votre disponibilité et à votre expertise.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Mademoiselle le Docteur Claire CHARPENTIER
Praticien hospitalier d'Anesthésie-Réanimation

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges.

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce travail, vous avez su nous être d'une aide efficace tout au long de cette tâche.

Vous avez su nous guider avec excellence durant notre formation.

Nous avons été enthousiasmés par vos grandes compétences, votre expérience, votre rigueur et votre dynamisme.

Puisse ce travail être l'expression de notre gratitude et du respect que nous vous portons.

Au Dr Françoise Viry-Babel, Coordonnateur Régional d'Hémovigilance,

Pour vos précieux conseils et votre enthousiasme,

Au Dr Marie-Noëlle Guirlet et au Dr Jean-Claude Vagner, Correspondants d'hémovigilance au CHU de Nancy,

Pour votre accueil, vos précieux conseils et votre aide lors de la collecte des données,

Au Dr Xavier Tinard, Correspondant d'hémovigilance à l'EFS Lorraine Champagne,

Pour vos précieux renseignements,

A Michael Bernasinski, Interne en Anesthésie Réanimation au CHU de Reims,

Pour ton aide précieuse ,

A nos Maîtres,
Monsieur le Professeur Hervé Bouaziz
Monsieur le Professeur Dan Longrois
Monsieur le Professeur Claude Meistelman
Monsieur le Professeur Bruno Levy

*Vous avez été d'une aide précieuse durant notre formation,
nous tenons à vous exprimer l'expression de notre vive
reconnaissance,*

A Messieurs les Docteurs Jean Garric, Pascal Welfringer et à toute l'équipe paramédicale du
service de réanimation chirurgicale,

Pour votre accueil, votre gentillesse et votre bonne humeur,

Aux médecins et infirmières de la réanimation neurochirurgicale,

Pour votre accueil et votre enthousiasme,

Aux Docteurs Jean-François Poussel, Joëlle De Cubber, Béatrice Schnitzler, Eric Tomassini,
Paul Cangemi et à toute l'équipe paramédicale de la réanimation du CHR Metz Bonsecours,

*Pour vos qualités humaines et professionnelles. C'est toujours
avec un grand plaisir que je reviens travailler chez vous,*

Aux Docteurs Thierry Jacques, Sandrine Boussat, Carine Thivilier, Marie Conrad et Pierre
Perez et à toute l'équipe paramédicale,

Pour votre soutien et vos encouragements,

Aux Docteurs Aurélie Cravoisy, Sébastien Gibot, Lionel Nace et à toute l'équipe paramédicale,

Pour votre accueil et votre initiation à la réanimation,

Aux Docteurs Sylvie Boileau, Florence Vial, Séverine Bousquet, Eric Savoye, Henri Barthelet et Nour-Eddine Baka, aux infirmière anesthésistes et aux sages-femmes de la maternité régionale,

Pour votre bonne humeur tout au long de ces nuits interminables.

Aux médecins et infirmières anesthésistes des services de chirurgie de l'Hôpital Militaire Legouest, du service de chirurgie digestive de l'hôpital de Brabois, des services de chirurgie maxilo-faciale, de neurochirurgie et d'ophtalmologie de l'hôpital Central, du service de chirurgie de COT-ATOL, du service de chirurgie de l'hôpital Jeanne D'Arc à Toul, du service d'anesthésie-réanimation pédiatrique de l'hôpital d'enfant,

Pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre grande disponibilité.

A Marie-Paule, ma chérie,

*Pour toutes les soirées en tête à tête passées sur ce travail,
Pour ces dix années d'amour passées ensemble : pour ton
soutien, ta compréhension et ta présence.
Pour les deux enfants que tu m'as donné et avec qui la vie a
encore plus de sens et d'intensité.
Je t'aime.*

A Julie et Martin, mes enfants adorés,

*Pour tout le bonheur que vous me procurez chaque jour par
vos bisous, vos câlins, vos sourires.*

A mes parents,

*Pour avoir fait les bons choix qui m'ont mené où je suis,
Maman, pour ton soutien sans faille et ton enthousiasme
débordant tout au long de ces longues années.
Papa, pour tous ces moments de détente passés à bricoler
ensemble.*

A mes sœurs, Christelle et Valérie,

*Pour avoir supporter votre petit frère ,
Pour ces petits mots et gestes qui aident au quotidien.*

A toute ma famille,

Pour votre encouragement et votre soutien moral.

A tous mes amis,

*Pour tous les moments festifs qui ont marqué ces années
studieuses.*

A mes collègues de promo,

Pour ce soutien collectif,

A Clémence,

Je dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Abréviations	24
Table des tableaux	25
Table des figures	26
Introduction	27
A) Données de la littérature	28
I) Description de l'hémovigilance en France	28
1) Définition de l'hémovigilance	28
2) Système national d'hémovigilance	29
3) Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	30
4) Commission nationale d'hémovigilance	31
5) Coordonnateurs régionaux d'hémovigilance	34
6) Rôle des établissements de transfusion sanguine	37
7) Rôle des établissements de santé	40
8) Obligation de signalement et de déclaration	46
9) Outils de l'hémovigilance : fiche d'effet indésirable receveur (FEIR)	48
II) Réglementation communautaire et comparaison avec l'Amérique du Nord	50
III) Risques transfusionnels et évolution	55
1) Accidents immunologiques	55
(a) Réactions immuno-hémolytiques	55
(b) Accidents liés à l'allo-immunisation aux antigènes leucoplaquettaires	56
(c) Cas particulier et rare : le purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel	57
(d) Choc anaphylactique par conflit immunologique IgA/anti-IgA	57
(e) Réaction du « greffon contre l'hôte » post-transfusionnelle	58
(f) TRALI	58

2)	Accidents infectieux	59
(a)	Contamination bactérienne transfusionnelle	59
(b)	Contamination virale transfusionnelle.....	59
3)	Réactions allergiques.....	60
4)	Accidents de surcharge.....	60
(a)	TACO	60
(b)	Hémochromatose.....	60
5)	Accidents circulatoires	61
(a)	Embolies.....	61
(b)	Thrombophlébite	61
6)	Evolution du risque transfusionnel.....	61
IV)	Oedème aigu pulmonaire et TACO.....	63
1)	Introduction.	63
2)	Physiopathologie [4, 5].....	63
3)	Causes des oedèmes pulmonaires cardiogéniques	65
4)	Tableau clinique	66
5)	Examens complémentaires	67
6)	Etiologies.....	69
7)	Diagnostics différentiels.....	71
8)	Traitement de l'oedème pulmonaire dans sa forme habituelle [7].....	71
9)	Traitement de l'oedème pulmonaire grave	76
10)	Particularités du TACO	77
V)	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu	79
1)	Introduction	79
2)	Définition.....	79
3)	Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire lésionnelle [25, 27].....	80
4)	Etiologies.....	81
5)	Traitement	82
(a)	Optimisation de la stratégie ventilatoire au cours du Syndrome de détresse respiratoire aiguë	82
(b)	Autres traitements.....	88

VI)	Actualisation des données de la littérature sur le TRALI	89
1)	Définition.....	89
2)	Incidence	91
3)	Physiopathologie	93
4)	Diagnostic.....	101
(a)	Diagnostic positif	101
(b)	Diagnostic différentiel	103
5)	Traitement	104
6)	Conduite à tenir transfusionnelle.....	104
(a)	Vis à vis du receveur	105
(b)	Vis à vis des PSL.....	105
(c)	Vis à vis des donneurs	105
7)	Evolution et pronostic	106
8)	Tests biologiques	106
(a)	Bilan immunologique pour le (s) donneur (s)	107
(b)	Bilan immunologique pour le receveur	107
VII)	Outils diagnostiques pour différencier l'œdème pulmonaire hydrostatique et lésionnel	110
1)	La pression artérielle pulmonaire d'occlusion	110
2)	Rapport protéines de l'œdème alvéolaire / protéines plasmatiques	110
3)	Radiographie thoracique.....	111
4)	Echocardiographie.....	111
5)	B-type Natriuretic Peptide.....	112
B)	Etude de l'incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy et au CHU de Reims	113
I)	Matériel et Méthodes.....	113
1)	Matériel	113
2)	Méthodes	115

II)	Résultats	117
1)	Population.....	117
2)	Incidence du TRALI et du TACO	117
3)	Nature des PSL	123
4)	Volume de PSL	126
5)	Délai d'apparition et durée des symptômes	126
6)	Variation de température corporelle.....	126
7)	Tachycardie et pression artérielle.....	127
8)	Neutropénie	128
9)	Terrain favorisant	128
10)	Devenir des patients.....	129
11)	Enquête immunologique	129
12)	Répartition temporelle	130
III)	Discussion	132
1)	Principaux résultats	132
2)	Discussion des méthodes.....	133
(a)	Méthodologie.....	133
(b)	Cohorte de patients.....	133
3)	Discussion des résultats.....	134
4)	Conclusion pour la pratique clinique.....	140
5)	Perspectives à venir	141
	Conclusion.....	142
	Bibliographie	143
	Annexes	151

Abréviations

TRALI : Transfusion Related Acute Lung Injury
TACO : Transfusion Associated Circulatory Overload
PSL : Produits Sanguins Labiles
PFC : Plasma Frais Congelé
CPA Concentré Plaquettaire d'aphérèse
MCP : Mélange Concentré Plaquettaire
OAP : Edème Aigu du Poumon
PaO₂ : Pression Partielle Artérielle en Oxygène
PaCO₂ : Pression Partielle Artérielle en Dioxyde de Carbone
IRA : Insuffisance Respiratoire Aiguë
SDRA : Syndrome de Défaillance Respiratoire Aiguë
ALI : Acute Lung Injury
VT : Volume Courant
PEP : Pression Expiratoire Positive
NO : Monoxyde d'Azote
PNN : Polynucléaire Neutrophile
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
HLA : Human Leukocyte Antigen
ROL : Radicaux Oxygénés Libres
BNP : B-type Natriuretic Peptide
VM : Ventilation Mécanique
VNI : Ventilation Non Invasive
EIR : Evénement Indésirable Receveur
FEIR : Fiche d'Evénement Indésirable Receveur
CEC : Circulation Extra Corporelle
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
RFNH : Réaction Fébrile Non Hémolytique

Table des tableaux

Tableau I : Etiologies des SDRA.	81
Tableau II : Définition du TRALI : Conférence de consensus 2004.....	90
Tableau III : Incidence du TRALI selon les produits sanguins transfusés.....	91
Tableau IV : Aspects radiologiques du diagnostic différentiel entre œdème de surcharge et TRALI	111
Tableau V : Items de déclaration d'accidents transfusionnels.	114
Tableau VI : Définition du TRALI : Conférence de consensus 2004	116
Tableau VII : Concordance des déclarations à Nancy.....	118
Tableau VIIIa : Caractéristiques des patients TRALI au CHU de Nancy.....	119
Tableau VIIIb : Caractéristiques des patients TACO et autre au CHU de Nancy	119
Tableau IX : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy de 1996 à 2006.....	120
Tableau Xa : Caractéristiques des patients TRALI au CHU de Reims.....	121
Tableau Xb : Caractéristiques des patients TACO et autre au CHU de Reims.....	121
Tableau XI : Concordance des déclarations à Reims.....	122
Tableau XII : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Reims de 2002 à 2008.....	122
Tableau XIII : Nature des PSL associés à la survenue d'un TRALI ou d'un TACO au CHU de Nancy.....	123
Tableau XVI : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy en fonction de la nature des PSL.	124
Tableau XV : Nature des PSL associés à la survenue d'un TRALI ou d'un TACO au CHU de Reims	125
Tableau XVI : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Reims en fonction de la nature des PSL.	125
Tableau XVII : Nombre de PSL transfusés.....	126
Tableau XVIII : Variation de température corporelle	127
Tableau XIX : Tachycardie et pression artérielle.....	127
Tableau XX : Pathologies des patients TRALI	128
Tableau XXI : Devenir des patients	129
Tableau XXII : Cas de TRALI annuels entre 1996 et 2006.....	130
Tableau XXIII : Cas de TRALI annuels entre 2002 et 2008.....	131

Table des figures

Figure 1 : Evolution des EIR de 2000 à 2005	62
Figure 2 : Relation Pression-Volume : Effet d'un vasodilatateur artériel et d'un inotrope	74
Figure 3 : Effets indésirables post transfusionnels en 2006	92
Figure 4 : Evolution des TRALI français de 2002 à 2005	92
Figure 5 : Leucostase des PNN par adhésion à l'endotélium.....	94
Figure 6 : Leucostase des PNN par rigidification	94
Figure 7 : Mécanismes des lésions capillaires et alvéolaires pulmonaires dans le TRALI.....	96
Figure 8 : Intensité de la forme clinique en fonction de la prédisposition individuelle et du facteur déclenchant.	97

Introduction

Le TRALI bien que son incidence soit probablement sous-évaluée [1], apparaît désormais comme l'une des premières causes résiduelles de mortalité transfusionnelle [2]. Véritable œdème pulmonaire lésionnel post transfusionnel, son mécanisme physiopathologique reste discuté, résultant d'un conflit immunologique ou de la transfusion passive de lipides activateurs des polynucléaires, ou de l'association des deux.

Son diagnostic est clinique mais les symptômes peuvent être confondus avec d'autres causes de complications transfusionnelles. Le TACO est son diagnostic différentiel principal mais d'autres diagnostics peuvent être évoqués comme l'hémolyse, l'allergie ou d'autres causes de détresse respiratoire aiguë.

Les tableaux cliniques du TACO et du TRALI sont superposables sur de nombreux points, il est donc important de connaître et de rechercher leurs différences diagnostiques.

La prévention du TRALI et du TACO passe par une connaissance plus approfondie de leurs étiologies et de leur clinique, afin d'identifier les populations des donneurs et receveurs à risque.

La définition actuelle du TRALI est récente, c'est pourquoi les cas de TRALI n'étaient pas déclarés en tant que tels. Depuis cette définition, les campagnes de sensibilisation et de formation des professionnels de la santé ont pour but de mieux dépister les TRALI et donc d'augmenter leurs déclarations.

La première partie de ce travail est un rappel des données récentes de la littérature concernant le TACO et le TRALI. La deuxième partie est une étude personnelle, rétrospective des EIR à type de détresse respiratoire au CHU de Nancy entre 1996 et 2006. Ces données sont secondairement comparées aux EIR à type de détresse respiratoire du CHU de Reims, répertoriés entre 2002 et 2008. L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'incidence du TRALI et du TACO aux CHU de Nancy et de Reims, parmi les EIR de type détresse respiratoire, en tenant compte des données récentes de la littérature. L'objectif secondaire est d'analyser les différents facteurs liés au patient ou aux PSL impliqués dans la survenue d'un TRALI ou d'un TACO.

A) Données de la littérature

I) Description de l'hémovigilance en France

1) Définition de l'hémovigilance

Article L1221-13 du Code de santé publique (CSP)

"L'hémovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de PSL. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant de la collecte des PSL jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs. Les personnes qui ont à connaître de ces informations sont tenues au secret professionnel dans les conditions et sous les peines prévues aux articles 226-13 et 226-14 du code pénal. Un décret en Conseil d'Etat, pris après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, fixe les règles d'hémovigilance, et notamment la nature des informations nécessaires à la surveillance des effets de l'utilisation des PSL que les praticiens sont tenus de fournir, ainsi que les conditions d'exercice de cette surveillance".

Article R1221-22

"L'hémovigilance est un élément de la sécurité transfusionnelle. Elle comporte, pour tout don de sang et pour tout PSL :

1. Le signalement et la déclaration de tout incident grave ;
2. Le signalement et la déclaration de tout effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang ;
3. Le signalement et la déclaration de tout effet indésirable survenu chez un receveur de PSL ;
4. Le recueil, la conservation et l'accessibilité des informations relatives aux prélèvements de sang, à la préparation, à l'utilisation de PSL ainsi qu'aux incidents et effets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ci-dessus ;
5. L'évaluation et l'exploitation de ces informations en vue de prévenir la survenue de tout incident ou effet mentionné aux 1°, 2° ou 3° ci-dessus ;

6. La réalisation de toutes études ou tous travaux concernant les incidents ou les risques d'incidents et les effets indésirables liés aux activités précitées.

Elle comporte en outre le recueil, la conservation et l'accessibilité des informations relatives à l'épidémiologie des donneurs de sang et des candidats à la transfusion autologue programmée."

Article R1221-23

Pour l'application de la présente section, on entend par :

1. Effet indésirable : la réaction nocive survenue chez les donneurs et liée ou susceptible d'être liée aux prélèvements de sang ou survenue chez les receveurs et liée ou susceptible d'être liée à l'administration d'un PSL ;
2. Effet indésirable grave : l'effet indésirable entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide ;
3. Incident : l'incident lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de PSL, dû à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables ;
4. Incident grave : l'incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves.

2) *Système national d'hémovigilance*

Article R1221-24

Le système national d'hémovigilance comprend :

- l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- la Commission nationale d'hémovigilance ;
- les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance mentionnés à l'article R. 1221-32 ;
- l'Etablissement français du sang et le centre de transfusion sanguine des armées ;
- l'Institut de veille sanitaire ;

- les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et groupements de coopération sanitaire autorisés en vertu des articles L. 6132-2 et L. 6133-1 à assurer les missions d'un établissement de santé et les hôpitaux des armées ;
- tout professionnel de santé.

3) Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Article R1221-25

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé assure la mise en oeuvre de l'hémovigilance. Elle en définit les orientations, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance organisées par la présente section. Elle prend, le cas échéant, les mesures appropriées en vue d'assurer la sécurité transfusionnelle ou saisit les autorités compétentes.

Pour l'exercice de cette mission, l'agence est destinataire des documents et informations suivants :

1. Dans les conditions prévues aux articles R. 1221-50 et R. 1221-51 des déclarations d'incident grave ainsi que des déclarations d'effet indésirable grave survenu chez les donneurs de sang et des déclarations d'effet indésirable survenu chez les receveurs de produits sanguins labiles ;
2. De toute information recueillie, lors des différentes étapes de la chaîne transfusionnelle, susceptible de compromettre la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles ;
3. Des données issues de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang et des candidats à la transfusion autologue programmée effectuée par l'Institut de veille sanitaire.

L'agence procède, en outre, ou fait procéder à des enquêtes épidémiologiques et à des études relatives aux conditions d'emploi des produits sanguins labiles.

Article R1221-26

L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé communique à l'Etablissement français du sang et au centre de transfusion sanguine des armées les informations relatives à la sécurité et à la qualité des produits sanguins labiles provenant des autres systèmes de vigilance.

Article R1221-27

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé établit annuellement un rapport de synthèse relatif à l'hémovigilance. Ce rapport est adressé au ministre chargé de la santé ainsi qu'à la Commission européenne au plus tard le 30 juin de l'année suivante.

4) Commission nationale d'hémovigilance

Article R1221-28

La Commission nationale d'hémovigilance siège auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Elle a pour missions :

1. De donner un avis sur le bilan des informations recueillies ;
2. De proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et d'en évaluer les résultats ;
3. De donner un avis au directeur général de l'agence sur les mesures prises ou à prendre pour prévenir la survenance ou la répétition de tout incident ou effet indésirable ;
4. D'adopter le rapport annuel d'hémovigilance mentionné à l'article R. 1221-27.

Article R1221-29

Le ministre chargé de la santé peut demander l'avis de la commission sur toute question entrant dans le domaine de compétence de celle-ci.

Article R1221-30

La Commission nationale d'hémovigilance comprend :

1. Cinq membres de droit :
 - le directeur général de la santé ou son représentant ;
 - le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant ;
 - le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins ou son représentant ;
 - le président de l'Etablissement français du sang ou son représentant ;
 - le directeur du centre de transfusion sanguine des armées ou son représentant.
2. Vingt membres nommés par le ministre chargé de la santé pour une durée de trois ans renouvelable dont :
 - cinq personnes choisies en raison de leurs compétences cliniques ou biologiques en anesthésie-réanimation, en hématologie, en immunologie, en infectiologie ou en virologie ;
 - quatre personnes choisies en raison de leurs compétences dans le domaine des prélèvements, de la qualification biologique, de la préparation, de la distribution des produits sanguins labiles, dont une sur proposition du directeur du centre de transfusion sanguine des armées ;
 - un infirmier doté d'une expérience en transfusion sanguine exerçant dans un établissement de santé ;
 - deux personnes choisies en raison de leurs compétences en épidémiologie dont une sur proposition du directeur général de l'Institut de veille sanitaire ;

- deux personnes exerçant les fonctions de correspondant d'hémovigilance dans un établissement de santé dont une exerçant ces fonctions dans un hôpital des armées ;
- une personne exerçant les fonctions de correspondant d'hémovigilance dans un établissement de transfusion sanguine désignée sur proposition du président de l'Etablissement français du sang après avis de la personne responsable ;
- une personne exerçant les fonctions de correspondant d'hémovigilance dans le centre de transfusion sanguine des armées désignée sur proposition du directeur du centre de transfusion sanguine des armées ;
- deux personnes exerçant les fonctions de coordonnateur régional d'hémovigilance ;
- un médecin ou pharmacien inspecteur de santé publique ;
- une personne choisie en raison de ses compétences en transfusion sanguine et désignée sur proposition du directeur de l'Institut national de la transfusion sanguine.

A l'exception des personnes proposées par le directeur du centre de transfusion sanguine des armées, par le président de l'Etablissement français du sang, par le directeur général de l'Institut de veille sanitaire et par le directeur de l'Institut national de la transfusion sanguine, les membres mentionnés au 2° sont nommés sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Des suppléants en nombre égal sont nommés dans les mêmes conditions que les membres titulaires. Ils remplacent ces derniers en cas d'empêchement. Ils leur succèdent s'il se produit une vacance en cours de mandat, pour la durée du mandat restant à courir.

Le président et le vice-président sont désignés par le ministre chargé de la santé parmi les membres de la commission mentionnés au 2°. Le vice-président supplée le président en cas d'empêchement.

Article R1221-31

La Commission nationale d'hémovigilance peut entendre toute personne qualifiée. Elle peut faire appel à des rapporteurs et à des experts désignés par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Les délibérations de la commission sont confidentielles. Les membres de la commission et les personnalités leur apportant leur concours sont astreints au secret professionnel dans les conditions prévues à l'article 226-13 du code pénal. Les frais de déplacement des membres de la commission, des rapporteurs et des experts sont remboursés dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur applicable aux fonctionnaires de l'Etat.

Le secrétariat de la Commission nationale d'hémovigilance est assuré par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

5) *Coordonnateurs régionaux d'hémovigilance*

Article R1221-32

Dans chaque région, un coordonnateur d'hémovigilance placé auprès du directeur régional des affaires sanitaires et sociales est chargé :

1. De suivre la mise en oeuvre par les établissements de santé et de transfusion sanguine de la région des dispositions de la présente section ainsi que, le cas échéant, des décisions du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et des actions entreprises par les comités de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance des établissements ;
2. D'entretenir des relations directes avec chacun des correspondants d'hémovigilance de la région, de veiller avec eux à la qualité et à la fiabilité des informations recueillies en application des articles R. 1221-39 et R. 1221-43 et de se tenir informé de toute difficulté que les correspondants rencontreraient dans l'exercice de leur mission ;

3. D'informer le préfet de région et l'agence de son activité, notamment par un rapport annuel d'activité, dont il adresse copie à l'Etablissement français du sang ;
4. De proposer, le cas échéant, à l'agence, sous couvert du préfet de région, l'adoption de toute mesure susceptible d'améliorer la qualité, la fiabilité et la cohérence du dispositif d'hémovigilance ;
5. De saisir sans délai le préfet de région et l'agence de toute difficulté susceptible de compromettre la sécurité transfusionnelle et d'en informer simultanément l'Etablissement français du sang ;
6. De proposer, le cas échéant, au préfet de département les mesures à prendre au vu des fiches de déclarations reçues en application de l'article R. 1221-50.

Article R1221-33

A la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou du préfet de région, ou de sa propre initiative, le coordonnateur régional d'hémovigilance se fait communiquer par le ou les correspondants d'hémovigilance compétents toute information que les établissements de transfusion sanguine ou de santé recueillent et détiennent en application du présent chapitre.

A partir de ces informations, le coordonnateur procède ou fait procéder par les correspondants d'hémovigilance à toute recherche utile à l'hémovigilance et concernant notamment :

1. L'identification de toute unité de produit sanguin labile préparée à partir d'un don ;
2. L'identification de toutes les unités administrées à un patient déterminé ou la recherche de tous effets indésirables liés, ou susceptibles d'être liés, à l'administration d'une unité ou d'un type de produit sanguin labile déterminé ;

3. Les données épidémiologiques concernant les donneurs de sang dont proviennent les unités de produits sanguins labiles mentionnées au 1° et au 2°.

Dans le respect de l'anonymat des donneurs et des receveurs, le coordonnateur régional d'hémovigilance transmet les résultats des investigations prévues ci-dessus au préfet de région et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé prise après avis de l'Etablissement français du sang et du centre de transfusion sanguine des armées peut fixer les modalités des échanges d'information, liés à ces investigations, entre, d'une part, les établissements et le coordonnateur et, d'autre part, entre le coordonnateur et l'agence.

Article R1221-34

Lorsque cela est nécessaire dans l'intérêt de l'hémovigilance, le coordonnateur régional d'hémovigilance transmet à un autre coordonnateur régional une information dont il est détenteur. Il en informe l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Article R1221-35

Le coordonnateur régional d'hémovigilance est un médecin praticien hospitalier ou possédant des qualifications équivalentes, doté d'une expérience en matière de transfusion sanguine. Il est nommé pour une durée de trois ans renouvelable par arrêté du préfet de région pris après avis de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

6) *Rôle des établissements de transfusion sanguine*

Article R1221-36

1. Chaque établissement de transfusion sanguine est tenu de recueillir et de conserver, pour chaque unité de produit sanguin labile dont il assure la préparation, les informations suivantes :
 - L'identification du don de sang ou de composants du sang dont sont issues l'unité et l'identification du donneur ;
 - Les résultats des analyses biologiques et des tests de dépistage auxquels il a été procédé sur le don ;
 - L'identification de l'établissement de transfusion sanguine destinataire de l'unité préparée, lorsque celle-ci a été distribuée à un autre établissement de transfusion sanguine.
2. Chaque établissement de transfusion sanguine est tenu de recueillir et de conserver, pour chaque unité de produits sanguins labiles, dont il assure la distribution ou la délivrance, les informations suivantes :
 - L'identification de l'établissement de santé auquel des unités de produits sanguins labiles ont été distribuées ou délivrées ainsi que, lorsqu'un établissement de santé délivre un produit sanguin labile pour un patient hospitalisé dans un autre établissement de santé, les circonstances de cette délivrance et l'identification de ce dernier ;
 - L'identification du prescripteur et l'identification du patient auquel a été administrée l'unité ou, le cas échéant, la date de destruction de l'unité ou de sa restitution à l'établissement de transfusion sanguine.
3. Chaque établissement de transfusion sanguine transmet à l'Institut de veille sanitaire les données nécessaires à la surveillance épidémiologique des donneurs de sang et des candidats à la transfusion autologue programmée.

Article R1221-37

A la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'établissement de transfusion sanguine recueille et conserve toutes les informations nécessaires à l'hémovigilance auxquelles il a accès et qui portent sur :

1. Les transfusions autologues auxquelles l'établissement a participé ;
2. Les examens prétransfusionnels et, le cas échéant, post-transfusionnels pratiqués sur le patient ;
3. La conservation, aux fins d'analyses ultérieures, d'échantillons biologiques prélevés sur le don du sang.

Article R1221-38

Les établissements de santé font parvenir à leur établissement de transfusion sanguine référent les informations mentionnées au II de l'article R. 1221-36 et au 2° de l'article R. 1221-37.

Des décisions du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé prises après avis de l'Etablissement français du sang et du centre de transfusion sanguine des armées peuvent préciser le contenu des informations mentionnées au présent article et fixer les modalités de leur recueil par l'établissement de transfusion sanguine ou de leur transmission par les établissements de santé.

Article R1221-39

Dans chaque établissement de transfusion sanguine, un correspondant d'hémovigilance est chargé d'assurer, sous l'autorité de la personne responsable :

1. Le recueil et la conservation des informations mentionnées aux articles R. 1221-36 à R. 1221-38 en veillant à leur qualité et à leur fiabilité ;
2. La déclaration, dans les conditions et selon les modalités prévues à l'article R. 1221-49, de tout effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang

et de tout effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles ainsi que de tout incident grave ;

3. La communication à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au coordonnateur régional d'hémovigilance mentionné à l'article R. 1221-32 des informations qu'ils sollicitent en application de l'article R. 1221-33 ;
4. La communication à l'Institut de veille sanitaire des informations mentionnées au 3 de l'article R. 1221-36 ;
5. L'information des établissements de santé sur l'usage des produits sanguins labiles distribués ou délivrés par son établissement de transfusion sanguine référent et la transmission à ces établissements des informations mentionnées au premier alinéa de l'article R. 1221-42 ;
6. Le signalement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au coordonnateur régional d'hémovigilance de toute difficulté susceptible de compromettre la sécurité transfusionnelle ;
7. Les investigations à entreprendre en cas d'urgence suite à des effets indésirables ou des incidents graves. Dans ce cas, il informe sans délai l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, qui décide de la poursuite ou de l'interruption de ces investigations, ainsi que le coordonnateur régional d'hémovigilance.

Le correspondant d'hémovigilance de l'Etablissement de transfusion sanguine est nommé, selon le cas, par le président de l'Etablissement français du sang sur proposition de la personne responsable ou par le directeur du centre de transfusion sanguine des armées. Il doit être médecin ou pharmacien.

Des conditions particulières de qualification et de formation de ce correspondant peuvent être imposées par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le nom du correspondant est communiqué par l'Etablissement français du sang ou par le centre de transfusion sanguine des armées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au coordonnateur régional d'hémovigilance concerné.

7) Rôle des établissements de santé

Article R1221-40

Chaque établissement de santé, public ou privé ainsi que chaque syndicat interhospitalier et chaque groupement de coopération sanitaire autorisés en vertu des articles L. 6132-2 et L. 6133-1 à assurer les missions d'un établissement de santé, est tenu de recueillir et de conserver, pour chaque unité de produit sanguin labile qui lui est distribuée ou délivrée pour un patient hospitalisé, les informations suivantes :

1. Le numéro d'identification de l'unité préparée conformément à la codification nationale approuvée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
2. L'identification du code produit conformément à la codification nationale approuvée par cette agence ;
3. Les circonstances du transport et de la conservation de l'unité ;
4. L'identification du prescripteur et celle de la personne chargée de l'administration du produit sanguin labile ;
5. L'identification du patient auquel a été administrée l'unité et les circonstances de cette administration, ou, le cas échéant, la date à laquelle l'unité a été détruite ou restituée à l'établissement de transfusion sanguine référent ;
6. Lorsqu'un établissement mentionné au premier alinéa délivre un produit sanguin labile à un patient hospitalisé dans un autre de ces établissements, l'identification de cet établissement ainsi que la date et les circonstances de cette délivrance ;
7. Tout effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles ainsi que tout incident grave.

Article R1221-41

A la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, les établissements mentionnés au premier alinéa de l'article R. 1221-40 recueillent et conservent toutes les informations relatives à l'hémovigilance auxquelles ils ont accès et qui portent sur :

1. Les transfusions autologues préopératoires et peropératoires pratiquées dans l'établissement ;
2. Les examens prétransfusionnels et, le cas échéant, post-transfusionnels pratiqués sur le patient ;
3. L'administration, dans le cadre d'un même traitement, d'un médicament dérivé du sang et d'un produit sanguin labile ;
4. La conservation, aux fins d'analyses ultérieures, d'échantillons biologiques prélevés sur le patient.

Article R1221-42

L'établissement de transfusion sanguine référent fait parvenir aux établissements mentionnés au premier alinéa de l'article R. 1221-40, les informations relatives aux 1° et 2° du même article et, le cas échéant, au 2° de l'article R. 1221-41.

Des décisions du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé prises après avis de l'Etablissement français du sang peuvent préciser le contenu des informations mentionnées au présent article et fixer les modalités de leur recueil par ces établissements ou de leur transmission par l'établissement de transfusion sanguine.

Article R1221-43

Au sein de chacun des établissements mentionnés au premier alinéa de l'article R. 1221-40, un correspondant d'hémovigilance est chargé d'assurer :

1. La déclaration, dans les conditions et selon les modalités prévues à l'article R. 1221-49, de tout effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles ainsi que de tout incident grave ;
2. Le recueil et la conservation des informations mentionnées aux articles R. 1221-40 à R. 1221-42, en veillant à la qualité et à la fiabilité de ces informations ;
3. La communication à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au coordonnateur régional d'hémovigilance des informations qu'ils sollicitent, en application de l'article R. 1221-33 ;
4. La transmission à l'établissement de transfusion sanguine référent des informations mentionnées au premier alinéa de l'article R. 1221-38 ;
5. Le signalement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et au coordonnateur régional d'hémovigilance de toute difficulté susceptible de compromettre la sécurité transfusionnelle ;
6. Les investigations à entreprendre en cas d'urgence à la suite des effets indésirables survenus chez les receveurs de produits sanguins labiles ou des incidents graves. Dans ce cas, il informe sans délai le coordonnateur régional, qui décide de la poursuite ou de l'interruption de ces investigations, et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le correspondant d'hémovigilance doit être un médecin. Toutefois, le correspondant d'hémovigilance peut être un pharmacien dans des conditions fixées par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Des conditions particulières de qualification et de formation peuvent être imposées aux correspondants de certains établissements par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur

proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Le correspondant d'hémovigilance est désigné, selon le cas, par le directeur de l'établissement de santé, le secrétaire général du syndicat interhospitalier ou l'administrateur du groupement de coopération sanitaire. Dans les établissements publics de santé et les syndicats interhospitaliers, cette désignation intervient après avis de la commission médicale d'établissement. Dans les établissements de santé privés, elle intervient après avis de la commission médicale ou de la conférence médicale. Le correspondant d'hémovigilance du syndicat interhospitalier ou du groupement de coopération sanitaire peut être le correspondant d'hémovigilance d'un établissement de santé membre du syndicat ou du groupement.

Le nom du correspondant est communiqué par l'établissement à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, au coordonnateur régional d'hémovigilance concerné et à l'établissement de transfusion sanguine référent.

Article R1221-44

Dans chaque établissement de santé privé ainsi que dans les groupements de coopération sanitaire autorisés en vertu de l'article L. 6133-1 à assurer les missions d'un établissement de santé, un comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance réunit le directeur de cet établissement et celui de l'établissement de transfusion sanguine référent ou leurs représentants, les correspondants d'hémovigilance de ces deux établissements et des représentants des personnels médicaux, soignants, médico-techniques et administratifs de l'établissement de santé ou exerçant au sein du groupement. Sont notamment représentés les principaux services prescripteurs de transfusion sanguine de cet établissement. Dans les groupements de coopération sanitaire, les personnes dont l'expertise est nécessaire à l'exercice des missions de ce comité peuvent être désignées parmi les professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé membres du groupement.

Le règlement intérieur de l'établissement de santé privé ou la convention constitutive du groupement de coopération sanitaire fixe les modalités de composition, d'organisation et de fonctionnement du comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance d'établissement.

Dans chaque établissement public de santé ainsi que dans les syndicats interhospitaliers autorisés en vertu de l'article L. 6132-2 à assurer les missions d'un établissement de santé, les attributions du comité susmentionné sont exercées par la sous-commission chargée de la sécurité transfusionnelle et de l'hémovigilance en application du II de l'article L. 6144-1 et dont

les modalités de composition, d'organisation et de fonctionnement sont fixées par les articles R. 6144-30-1 à R. 6144-30-9.

Article R1221-45

Le comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance et la sous-commission chargée de la sécurité transfusionnelle et de l'hémovigilance ont pour mission de contribuer par leurs études et propositions à l'amélioration de la sécurité des patients transfusés dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire où ils sont constitués.

Ce comité ou cette sous-commission veille à la mise en oeuvre des règles et procédures d'hémovigilance prévues par la présente section. Ils sont notamment chargés de la coordination des actions d'hémovigilance entreprises au sein de chacun des établissements mentionnés à l'alinéa précédent.

A ce titre, ces instances :

1. S'assurent auprès des services responsables de la présence dans le dossier médical mentionné à l'article R. 1112-2 des documents relatifs aux actes transfusionnels et, le cas échéant, de la copie de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur ;
2. Sont saisies de toute question relative à la collaboration des correspondants d'hémovigilance de l'établissement de transfusion sanguine et de l'établissement de santé, du syndicat interhospitalier ou du groupement de coopération sanitaire, et plus généralement de toute question portant sur les circuits de transmission des informations, en vue d'améliorer l'efficacité de l'hémovigilance ;
3. Se tiennent informées des conditions de fonctionnement des dépôts de sang ;
4. Sont averties des incidents graves survenus dans l'établissement de santé, le syndicat interhospitalier ou le groupement de coopération sanitaire ainsi que des effets indésirables survenus chez les receveurs, et conçoivent toute mesure destinée à y remédier ;

5. Présentent à la commission médicale d'établissement, à la commission médicale ou à la conférence médicale un programme de formation en sécurité transfusionnelle destiné aux personnels concernés ;
6. Remettent à la commission médicale d'établissement, à la commission médicale ou à la conférence médicale un rapport annuel d'activité.

Dans les groupements de coopération sanitaire, la convention constitutive précise les conditions dans lesquelles les propositions, avis et études de cette instance ainsi que son rapport d'activité sont transmis aux instances constituées au sein du groupement et de chaque établissement de santé membre de celui-ci.

Article R1221-46

Le comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance ou la sous-commission chargée de la sécurité transfusionnelle et de l'hémovigilance se réunit au moins trois fois par an.

Le coordonnateur régional d'hémovigilance, le responsable du centre régional de pharmacovigilance et le correspondant au sein de l'établissement du centre régional de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang, s'ils le souhaitent, assistent de droit aux séances du comité et peuvent y être entendus.

Article R1221-47

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, le coordonnateur régional d'hémovigilance, le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation et le préfet du département sont destinataires des comptes rendus, rapports et autres documents intéressant l'hémovigilance élaborés par le comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance d'établissement ou la sous-commission chargée de la sécurité transfusionnelle et de l'hémovigilance.

Article R1221-48

Le comité ou la sous-commission chargée de la sécurité transfusionnelle et de l'hémovigilance peut saisir le coordonnateur régional d'hémovigilance et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de toute question relative à la mise en oeuvre des règles d'hémovigilance dans l'établissement de santé, le syndicat interhospitalier ou le groupement de coopération sanitaire. Le comité ou la sous-commission peut demander au coordonnateur régional de faire procéder à toute investigation sur les circonstances de la survenue d'un incident grave ou d'un effet indésirable dans l'établissement de santé, le syndicat interhospitalier ou le groupement de coopération sanitaire.

8) Obligation de signalement et de déclaration

Article R1221-49

Tout professionnel de santé qui constate ou a connaissance d'un incident grave le signale sans délai au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de transfusion sanguine où a été effectué le don de sang ou au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé où l'incident a eu lieu.

Le correspondant d'hémovigilance procède aux investigations et examens appropriés. Il rédige une fiche de déclaration d'incident.

Tout professionnel de santé qui constate ou a connaissance d'un effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang le signale sans délai au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de transfusion sanguine dans lequel a été prélevé le produit.

Ce dernier procède aux investigations et examens appropriés et rédige une fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un donneur dont copie est versée au dossier du donneur.

Tout professionnel de santé qui constate ou a connaissance d'un effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles le signale sans délai au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé dans lequel a été administré le produit. A défaut de pouvoir le joindre, il le signale à tout correspondant d'hémovigilance d'un établissement de transfusion sanguine, qui transmet cette information au correspondant d'hémovigilance compétent.

Le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé dans lequel a eu lieu l'administration du produit en cause procède aux investigations et examens appropriés dans le service concerné. Il informe le correspondant de l'établissement de transfusion sanguine référent et rédige, en concertation avec lui, une fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur dont copie est versée au dossier médical de ce dernier.

Si des effets indésirables susceptibles d'être dus à un produit sanguin labile sont apparus chez un patient auquel ont également été administrés des médicaments dérivés du sang ou des produits biologiques relevant d'une autre vigilance, une copie de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez ce patient est communiquée au correspondant de la vigilance concernée.

Article R1221-50

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et le coordonnateur régional d'hémovigilance sont destinataires simultanément des fiches de déclaration d'incident grave et des fiches de déclaration d'effet indésirable survenu chez un donneur ou chez un receveur. L'Etablissement français du sang et le centre de transfusion sanguine des armées sont chacun destinataires des fiches de déclaration les concernant.

Article R1221-51

Une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé fixe, après l'avis de l'Etablissement français du sang et du centre de transfusion sanguine des armées, la forme et le contenu des fiches de déclaration d'incident grave ainsi que des fiches de déclaration d'effet indésirable survenu chez un donneur ou chez un receveur et les modalités de leur transmission. Cette décision peut définir les cas et situations dans lesquels il y aura lieu de transmettre la fiche.

Article R1221-52

Les dispositions de la présente section sont applicables aux recherches biomédicales sur les produits sanguins labiles, sans préjudice des dispositions du titre II du livre Ier de la première partie du présent code.

9) Outils de l'hémovigilance : fiche d'effet indésirable receveur (FEIR)

Depuis l'ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005, l'ancienne terminologie "incident transfusionnel – IT" est remplacée par "effet indésirable survenant chez les receveurs" (EIR).

Le formulaire de la FIT reste le support officiel de la déclaration d'EIR, en attendant la prochaine refonte par une décision du Directeur Général de l'Afssaps de la Directive technique N° 1 du 14 juin 1994. Cette fiche (de 2 pages) permet la déclaration dans un délai de 48 heures de tout événement indésirable dû ou susceptible d'être dû à la transfusion d'un PSL, quelle que soit sa gravité. La gravité d'un EIR se juge au moment de l'observation de l'incident et demande que soient considérés à la fois l'état du malade et le degré de morbidité correspondant à l'EIR constaté. Le degré de gravité doit être apprécié indépendamment de toute notion d'imputabilité.

Le délai de déclaration des EIR en 2005 reste encore défini par la directive technique N°1 du 14 juin 1994 de l'AFS "Tout professionnel de santé qui constate un événement ou effet inattendu ou indésirable dû ou susceptible d'être dû à l'administration d'un produit sanguin labile doit le signaler, de manière concomitante, aux correspondants d'hémovigilance de l'établissement de santé et du site distributeur dans les plus brefs délais et au plus tard dans les huit heures". La directive technique N°1 a été complétée par une note du 24 avril 1996 du Président de l'AFS à l'ensemble des Directeurs des établissements de transfusion sanguine – textes toujours opposables aux professionnels de santé - demandant que la saisie informatisée des fiches soit réalisée dans un délai imparti de 3 mois, mais précisant aussi qu'il est souhaitable que les fiches soient saisies et transférées au plus tard deux semaines après l'envoi de la fiche papier.

Gravité

Grade 4 : décès au cours ou au décours de la transfusion.

Grade 3 : menace vitale immédiate. Ce sont les manifestations cliniques présentées par le receveur qui ont mis en jeu son pronostic vital immédiat, nécessitant des gestes de réanimation.

Grade 2 : morbidité à long terme. Cette " morbidité" peut n'être que potentielle. Sont classées dans cette catégorie essentiellement les apparitions d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers et les contaminations virales.

Grade 1 : absence de menace vitale immédiate ou à long terme. Il faut comprendre : absence de décès, de menace vitale immédiate ou de morbidité à long terme. Il s'agit de tous les EIR qui ne sont pas de grades 0, 2, 3 ou 4.

Grade 0 : dysfonctionnement isolé sans manifestation clinique ou biologique. Il s'agit des dysfonctionnements et erreurs dans la chaîne transfusionnelle qui ont entraîné la transfusion inappropriée d'un PSL. Il s'agit d'une transfusion pour laquelle il n'est pas constaté chez le receveur de manifestations cliniques ou biologiques, que le PSL transfusé soit compatible ou non. Ces dysfonctionnements ou erreurs justifient une fiche uniquement si le PSL a effectivement été transfusé. En revanche, si un effet apparaît postérieurement, la fiche initiale pourra être reclassée dans une autre échelle de gravité.

Imputabilité

Imputabilité 4 : CERTAINE = événement clinique et/ou biologique apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile et dont les bilans prouvent l'origine transfusionnelle. Ex : Sérologie VHC positive chez un donneur et le receveur avec une identité génotypique.

Imputabilité 3 : VRAISEMBLABLE = événement clinique et/ou biologique apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile et qui ne semble pas pouvoir être expliqué par une cause intercurrente. Ex : Sérologie VHC positive chez le receveur avec au moins un donneur VHC positif (absence de preuve génotypique).

Imputabilité 2 : POSSIBLE = événement clinique et/ou biologique, apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile, mais qui pourrait être aussi expliqué par une cause intercurrente. Ce niveau d'imputabilité doit être utilisé pour les EIR retardés dont l'enquête est encore "en cours".

Imputabilité 1 : DOUTEUSE = événement clinique et/ou biologique, qui ne semble pas pouvoir être complètement expliqué par la transfusion, sans qu'on puisse totalement l'exclure.

Imputabilité 0 : EXCLUE = événement clinique et/ou biologique apparaissant dans un délai compatible avec l'administration du produit sanguin labile mais pour lequel la preuve a été faite que le produit sanguin labile n'est pas en cause.

II) Réglementation communautaire et comparaison avec l'Amérique du Nord

Depuis le début des années 90, l'hémovigilance est devenue une partie intégrante de tout concept sécuritaire en transfusion sanguine. Au sein de l'Union Européenne (UE), la mise en vigueur des Directives Européennes sur le Sang (2002/98/CE, 2004/33/CE, 2005/61/CE et 2005/62/CE) a eu un impact majeur sur la transfusion sanguine en général, et tout particulièrement sur l'hémovigilance. Depuis les premiers pas entrepris par les Communautés Européennes à Adare en fin 1994, les Etats membres et la Commission Européenne ont traversé une longue période de négociation avant de trouver un terrain d'entente, notamment en matière d'hémovigilance. Ensuite le Conseil européen et le Parlement européen ont mis plusieurs mois pour trouver une formule commune permettant de procéder à l'adoption de la Directive mère le 27 janvier 2003. Les Etats membres de l'UE (les « anciens », mais également les « nouveaux » qui ont rejoint l'UE le 1^{er} mai 2004) étaient tenus de procéder à la transposition en droit national de cette Directive Européenne sur le Sang, ceci endéans les 2 ans à partir de la date de publication dans l'OJEC le 8 février 2003. Les dispositions réglementaires sur l'hémovigilance ont constitué un défi particulier lors de la transposition en droit national :

- pour les Etats membres qui ne disposaient pas encore de système, il fallait mettre en place un système et des procédures, notamment en relation avec la traçabilité et la notification de réactions indésirables graves et d'incidents graves,
- pour les Etats membres qui disposaient déjà d'un système, il fallait assurer sa conformité avec les exigences de la réglementation communautaire.

Actuellement tous les Etats membres de l'UE ont achevé la transposition en droit national. La mise en place sur le terrain de ces dispositions est difficile à juger actuellement : conformément à l'article 26 de la Directive 2002/98/CE, les Etats membres doivent communiquer périodiquement à la Commission Européenne des rapports sur l'état d'avancement, mais à ce jour aucun rapport détaillé de compilation n'a été publié. La situation exacte n'est donc pas connue, mais il est très probable que les Directives Européennes sur le Sang ont eu au sein des Etats membres un impact d'ordre réglementaire, organisationnel, opérationnel, sécuritaire, économique... pour ne citer que certains aspects.

En relation avec l'hémovigilance, la Commission Européenne est en droit d'attendre sur base de l'article 8 de la Directive 2005/61/CE des rapports annuels de la part des Etats membres : ceci sera le cas la première fois pour le 30 juin 2007. En relation avec l'hémovigilance en Europe, on peut identifier les conséquences suivantes (qui peuvent varier sensiblement d'un Etat membre à un autre, dépendant de la situation de départ, à savoir celle avant l'ère des Directives Européennes sur le Sang) :

- le système doit couvrir aussi bien les receveurs que les donneurs (alors que dans le passé presque tous les systèmes existants visaient les réactions chez les patients pendant ou après la transfusion sanguine)
- la notification de réactions indésirables graves et d'incidents graves à l'autorité compétente est obligatoire (alors que dans le passé certains Etats membres disposaient d'un système, basé sur la contribution volontaire des professionnels de la santé)
- les types de réactions indésirables chez les receveurs et les types d'incidents (chez les donneurs ou en relation avec les activités tout au long de la chaîne transfusionnelle) sont énumérés - ce qui manque actuellement ce sont des définitions pour les différentes catégories. Dans le passé, ils existaient des différences notables dans la classification des réactions suivant les systèmes nationaux
- les Etats membres doivent envoyer un rapport annuel sur leur hémovigilance nationale à la Commission Européenne, qui ne s'est pas encore prononcée sur ses intentions quant à ces données.

Il n'y a pas de doute que les dispositions réglementaires en matière d'hémovigilance (Directive 2005/61/CE), mais aussi sur les systèmes de qualité dans les établissements de transfusion sanguine et dans les établissements hospitaliers (Directive 2005/62/CE) ont significativement renforcé la sécurité et la qualité de la transfusion sanguine dans les Etats membres de l'UE, donc en Europe dans son ensemble.

En plus, les acteurs de l'hémovigilance en Europe ont commencé dès 1996 à s'organiser et à collaborer : le Réseau Européen d'Hémovigilance (EHN, European Haemovigilance Network) a joué un rôle important pour faciliter cette coopération et pour catalyser l'évolution en la matière.

En Europe (UE), les Directives Européennes sur le Sang établissent des standards minimaux en la matière, mais ne constituent pas d'outil d'harmonisation. Ainsi les programmes de sang dans les Etats membres sont à caractère, soit national (comme en France - EFS, au

Royaume-Uni - NBS, aux Pays-Bas - Sanquin, en Belgique, Finlande, Luxembourg - les sociétés nationales Croix-Rouge,...), soit décentralisé (comme en Allemagne, Espagne, Italie, Grèce, pays scandinaves - par régions). Souvent l'hémovigilance « initiale » dans les Etats membres reflétait cette organisation. Avec la mise en vigueur des dispositions communautaires en la matière, l'hémovigilance doit être organisée en « système », visant une couverture nationale. Actuellement il n'existe pas d'inventaire précis à ce sujet, mais il y a des indices qui permettent de conclure que les Etats membres se conforment aux exigences communautaires. Pourtant quelques problèmes et difficultés organisationnelles et financières en relation avec l'hémovigilance en Europe continuent à exister.

En Amérique du Nord beaucoup de questions se posent également en relation avec l'hémovigilance.

Au Canada, la situation autour de l'hémovigilance se présente de manière plutôt transparente.

Deux opérateurs couvrent la demande nationale en produits sanguins : le CBS (Canadian Blood Services, pour la partie anglophone) et Héma-Québec (pour la partie francophone), les deux organisations succédant à la Croix-Rouge Canadienne en tant qu'opérateurs et ayant des liens étroits.

En 2000, un nouveau système d'hémovigilance a été introduit pour la province du Québec. Ce système fut créé dans le cadre de la réorganisation du programme du sang au Québec qui date de 1998.

20 hôpitaux régionaux ont été désignés pour superviser les activités transfusionnelles de toute la province. La participation est sur base volontaire et porte non seulement sur des réactions transfusionnelles, mais également sur des erreurs ou accidents (avec ou sans signes cliniques chez le patient transfusé). Une particularité du système consiste dans le fait que les composants sanguins et les dérivés plasmatiques sont saisis dans le système québécois. Le volet de l'utilisation clinique des produits sera inclus très prochainement. Un deuxième système est établi pour la partie anglophone du Canada. Aux Etats-Unis d'Amérique (USA) par contre, la situation est assez complexe et montre des points faibles. Aux USA, la demande nationale en produits sanguins est assurée par un secteur qu'on appelle « blood industry ». Comme ce terme laisse sous-entendre, il s'agit d'une activité quasi-commerciale, très disputée entre différents acteurs : les centres de transfusion du groupe ABC (America's Blood Centers, qui couvrent ca. 50 %), de la ARC (Croix-Rouge Américaine, ca. 45 %) et autres (quelques 5 %) - la situation de ravitaillement est hétérogène.

Il en est de même en relation avec l'hémovigilance :

- le FDA (Food and Drug Administration, autorité de supervision et d'inspection) dispose de données sur le décès chez des donneurs (et leur cause),
- le FDA dispose aussi de données en relation de réactions indésirables chez des receveurs pendant et après la transfusion (surtout suite à des erreurs ou des suspicions d'erreurs ; très probablement ces notifications sont fragmentaires)
- le CDC (Centers for Disease Control) dispose de données sur les cas de transmission de maladies infectieuses par la transfusion sanguine
- certains établissements de transfusion sanguine disposent de données assez complètes sur des effets indésirables survenus chez des patients transfusés avec leurs produits sanguins; certains hôpitaux disposent de données détaillées sur des effets indésirables survenus chez des patients transfusés au sein de leurs murs
- tous les établissements de transfusion sanguine (producteurs de composants sanguins) disposent de dossiers de notifications de la part des hôpitaux au cas où leurs produits ont été mis en relation avec des effets indésirables survenus chez des patients pendant ou après la transfusion ; la Croix-Rouge Américaine est la seule organisation à compiler ces données sur une base nationale
- tous les hôpitaux sont tenus de conserver les rapports sur des effets indésirables survenus chez des patients transfusés, mais il n'existe ni compilation ni évaluation à l'échelle nationale.

Globalement, il y a lieu de retenir que l'hémovigilance :

- fait partie de tout concept sécuritaire en transfusion sanguine
- est réglementée au niveau communautaire
- commence à exister dans tous les Etats membres de l'EU
- doit fonctionner en commun (aussi bien au niveau national qu'europpéen - EHN)
- en Amérique du Nord des différences significatives existent : au Canada - deux systèmes - et aux USA - activités disparates
- est un concept en évolution (couvrant maintenant receveurs et donneurs, en transition du ré-actif au pro-actif)
- trouve son entrée, à l'échelle institutionnelle, dans les systèmes de qualité des établissements de transfusion sanguine (plus difficilement dans ceux des établissements hospitaliers)

- doit assurer une alerte rapide (nationale mais aussi communautaire / européenne, voire internationale)
- doit être utilisée comme un outil d'amélioration continue de la qualité en transfusion sanguine.

On peut conclure que des progrès importants ont été réalisés en matière d'hémovigilance, et ceci dans un laps de temps relativement court. Les progrès en Europe sont particulièrement impressionnants, surtout en ce qui concerne la mise en place rapide de systèmes nationaux et la couverture efficace du segment des donneurs. Au sein de l'UE, des différences existent actuellement entre les systèmes d'hémovigilance des Etats membres en termes de concept, d'organisation, de couverture, de modalités,... Les Directives Européennes sur le Sang vont amener une certaine convergence sans pour autant aboutir sur une harmonisation. Comparée aux USA, l'hémovigilance européenne présente un profil plus complet et a développé une dynamique impressionnante aux cours des dernières années. Etant donné que le Canada s'est largement inspiré des systèmes existant en Europe, il n'est pas surprenant que l'hémovigilance y a trouvé un niveau et des performances comparables à l'Europe.

Enfin, il est souhaitable que les systèmes d'hémovigilance existant dans le monde puissent communiquer encore plus étroitement et collaborer dans la réalisation d'un objectif commun.

III) Risques transfusionnels et évolution

La transfusion sanguine comporte trois type de dangers majeurs qui peuvent mettre en jeu la vie du malade : le risque immunologique, le risque infectieux et le risque de surcharge.

1) Accidents immunologiques

(a) Réactions immuno-hémolytiques

Depuis les débuts de la transfusion, différentes études ont tenté d'estimer la fréquence des réactions et des accidents immuno-hémolytiques transfusionnels. Ces études sont difficilement comparables du fait des différentes périodes d'observation, des différents pays où elles se situaient et des différentes méthodologies de recueil des réactions observées. La fréquence des réactions cliniquement significatives semble cependant avoir diminué au fil du temps. Aujourd'hui, ces réactions sont devenues relativement rares : une fréquence de 1/30000 unités de sang transfusées semble une estimation moyenne raisonnable, encore que cette fréquence soit vraisemblablement sous-estimée. En effet, des études récentes soulignent plusieurs faits :

- les erreurs constatées peuvent avoir été corrigées avant leurs conséquences éventuelles, et leurs erreurs non corrigées peuvent ne pas avoir de conséquences immunologiques ;
- certaines incompatibilités immunologiques sont méconnues du fait de l'absence ou de la discrétion des signes cliniques ;
- tous les accidents ne sont pas répertoriés du fait du critère de recueil des réactions (décès du patient associé à la transfusion, par exemple) ou de l'absence de recueil.

Malgré ces réserves, diverses constatations peuvent être faites :

- des hémolyses post-transfusionnelles liées à un mécanisme immunologique sont une complication rare mais grave de la transfusion. Leur fréquence ne diminue pas vraiment en regard des moyens médico-techniques disponibles pour assurer la sécurité immunologique des transfusions.
- ces hémolyses sont liées quasi exclusivement à un conflit immunologique entre le(s) antigène(s) de groupes sanguins présent(s) sur les hématies transfusées et les anticorps présents dans le plasma du patient. Les hémolyses dues à un anticorps

apporté par un produit sanguin reconnaissant un antigène du patient ou d'un autre produit sanguin sont très rares et classiquement moins marquées quant à leur expression clinique.

- les anticorps en cause sont essentiellement les anticorps naturels réguliers du système ABO, les anticorps immuns irréguliers des systèmes Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS (S, s) et les anticorps naturels ou immuns dirigés contre des antigènes de fréquence élevée.
- les zones de défaillance essentielles concernent les établissements de soins et sont liées à un non-respect des procédures transfusionnelles standardisées, à plusieurs niveaux : erreur d'« identification » des prélèvements sanguins pour les examens de laboratoire ; absence de respect de procédures pré transfusionnelles que sont la réalisation des examens de laboratoire et la prise en compte de leurs résultats ; erreur d'attribution des unités de sang accompagnée de l'absence ou de la mauvaise réalisation de la vérification ultime au lit du patient, laquelle a pour but d'éviter la transfusion de sang incompatible dans le système ABO.

(b) Accidents liés à l'allo-immunisation aux antigènes leucoplaquettaires

Les réactions transfusionnelles liées à l'allo-immunisation aux antigènes leucoplaquettaires survenaient autrefois après des transfusions de concentrés globulaires « standard » (c'est-à-dire non déleucocytés), mais elles ne s'observent plus guère aujourd'hui qu'après la transfusion de concentrés plaquettaires chez des malades immunisés le plus souvent lors de transfusions antérieures ou de grossesses. Trois situations cliniques peuvent être décrites :

Forme latente : la transfusion inefficace

Après des transfusions de concentrés plaquettaires (standard ou d'aphérèse) ou de concentrés unitaires granulocytaires, le conflit antigène-anticorps chez les sujets immunisés peut se traduire seulement par l'inefficacité de la transfusion. La récupération prévisible est d'au moins 80% au bout de douze heures pour les plaquettes et 50% au bout d'une heure pour les granulocytes, en l'absence d'autres facteurs pouvant expliquer l'inefficacité transfusionnelle (état septicémique, coagulation intravasculaire disséminée).

Forme bénigne : la réaction « frisson-hyperthermie »

Au cours de la transfusion ou dans l'heure qui la suit, le malade ressent une vive sensation de froid avec des frissons parfois intenses, exprime une pâleur, une tachycardie, une hypotension modérée. Après un temps variable (de quelques minutes à un quart d'heure), cette réaction est suivie d'une brusque montée thermique à 39-40°C, qui va disparaître progressivement en deux à trois heures.

(c) Cas particulier et rare : le purpura thrombopénique aigu post-transfusionnel

Ce purpura survient en général une huitaine de jours après une transfusion chez un sujet polytransfusé ou chez une femme avant eu plusieurs grossesses. Le taux de plaquettes est en général très abaissé et peut entraîner un syndrome hémorragique grave. Ce purpura est isolé, sans anomalie leucocytaire et érythrocytaire, avec une moelle riche en mégacaryocytes sur le myélogramme. L'évolution se fait habituellement vers la résolution spontanée en deux à cinq semaines. Cependant, une issue fatale peut être observée.

Les sujets sont de groupe plaquettaire HPA 1b (PIA1 négatif) et ont dans leur sérum un anticorps anti-HPA 1b (anti-PIA1) ; les plaquettes injectées sont du groupe HPA 1a (PIA1 positif). La thrombopénie observée, très importante, est le fait, non de la disparition des plaquettes HPA 1a injectées, mais essentiellement de la destruction d'une partie des plaquettes HPA1a-négatif du receveur.

(d) Choc anaphylactique par conflit immunologique IgA/anti-IgA

L'incompatibilité protéique est rare, mais donne également lieu à un accident de haute gravité : le choc anaphylactique lié à la présence d'un anticorps antiIgA chez le receveur. Les signes cliniques sont très polymorphes (cutanés, pulmonaires, cardiovasculaires, digestifs). Ils peuvent aboutir au collapsus et au décès. Les tableaux les plus graves sont associés à la présence d'un antiIgA chez des sujets présentant un déficit en IgA. Mais des réactions cliniques importantes peuvent être notées chez des sujets présentant un taux normal d'IgA et sont liées à des variations allotypiques. Le diagnostic est basé sur la recherche d'un déficit en IgA et la recherche d'anticorps anti-IgA (classe, sous-classe, allotype).

(e) Réaction du «greffon contre l'hôte » post-transfusionnelle

La réaction du «greffon contre hôte» (*Graft-Versus-Host* ou GVH) s'observait de manière très exceptionnelle après une transfusion. Elle était liée à la greffe de cellules immunocompétentes apportées par le sang du donneur dans l'organisme du receveur. Cette complication survenait chez des receveurs en immunodépression profonde. Cette dernière pouvait être d'origine acquise (malade conditionné en vue d'une greffe, leucémique traité par chimiothérapie) ou d'origine constitutionnelle (déficits immunitaires primitifs graves, sujets transfusés avec du sang de sujets apparentés). Le transfert des cellules lymphoïdes ne peut plus s'effectuer au travers de concentrés globulaires ou plaquettaires, car ces derniers sont désormais systématiquement déleucocytés en France.

La forme la plus typique était la forme aiguë, toujours très grave, avec troubles débutant cinq à huit jours après la transfusion, sous forme d'une diarrhée incoercible, d'une atteinte hépatique, d'une grave altération de l'état général, avec fièvre et cachexie. L'évolution était fréquemment mortelle en quelques semaines, comme dans les cas de complication après une allogreffe de moelle osseuse.

La forme chronique était moins fréquente et surtout moins bien identifiée : la relation avec la transfusion était moins souvent évoquée et le nombre de cellules lymphoïdes apportées plus restreint en cas de transfusion que de greffe de moelle. Les premiers signes ne survenaient que trois à quatre semaines après la transfusion, également sous forme de diarrhée et d'une éruption cutanée plus ou moins étendue. L'évolution était réversible en quelques semaines.

Les possibilités thérapeutiques devant une GVH déclarée étant très restreintes, il importait de la prévenir en évitant l'apport de cellules, immunocompétentes viables du donneur. L'irradiation préalable des lymphocytes du produit sanguin constituait la seule possibilité de prévention.

(f) TRALI

2) *Accidents infectieux*

(a) Contamination bactérienne transfusionnelle

Elle est liée à la transfusion d'un produit sanguin contaminé par une bactérie. Il s'agit d'une pathologie transfusionnelle très grave.

Comment le sang peut-il être contaminé ? Il peut l'être au moment du prélèvement : un prélèvement septique, une bactériémie transitoire, ayant par exemple pour origine une carie dentaire surinfectée ou un syndrome digestif infectieux, pourraient en être la cause. Il peut l'être aussi lors de la manipulation du sang au moment ou après le prélèvement.

Quelle que soit la façon dont le sang a été contaminé, la prolifération microbienne est d'autant plus importante que la chaîne du froid, prescrite par les bonnes pratiques, n'a pas été respectée.

(b) Contamination virale transfusionnelle

Malgré l'ensemble de ces mesures de prévention, il existera toujours un risque résiduel de transmettre un virus par transfusion (VIH, VHB, VHC, CMV). Ce risque est principalement lié à l'existence de la fenêtre silencieuse, période qui sépare la contamination du sujet de la date de mise en évidence des marqueurs dépistés.

Le dépistage génomique viral (DGV), rendu obligatoire en France pour le VIH et le VHC en juillet 2001, avait pour vocation de réduire le risque résiduel existant en permettant la mise en évidence directe du virus. Les outils biologiques disponibles à ce jour obligent à un poolage des dons (8 ou 24). Cependant, compte tenu de la sensibilité des techniques utilisées et des taux de virémie généralement observés durant la période de pré séroconversion pour ces deux virus, la majorité des dons prélevés en fenêtre sérologique est détectée malgré ce poolage. Toutefois, l'objectif sécuritaire idéal est de ne plus recourir au poolage des échantillons et de pratiquer des tests unitaires, ce d'autant que le DGV du VIH, en raison de sa charge virale basse pendant la fenêtre, n'est possible que dans cette condition.

Le taux de séroconversion observé sur la période 2002-2005, c'est-à-dire depuis la mise en place du dépistage génomique viral, est de 1 pour 509310 PSL distribués, et plus spécifiquement de 1 pour 1515190 PSL distribués en ce qui concerne le VHC et de 2525310 pour le VHB, 1 pour 10101260 PSL pour le VIH et de 1 pour 1377440 PSL pour le CMV.

3) Réactions allergiques

En dehors des chocs anaphylactiques déjà mentionnés, on peut observer, au cours ou au décours d'une transfusion, des réactions allergiques d'autres type,. généralement bénignes (rougeur de la peau, prurit, urticaire, avec frissons et élévation thermique). De telles réactions, dont la fréquence est importante, cèdent aisément aux antihistaminiques. Très exceptionnellement, ce sont des réactions plus graves : crise d'asthme, oedème de Quincke, oedème de la glotte.

Les accidents allergiques peuvent être dus à la transmission passive d'un anticorps du donneur au receveur. C'est pourquoi les personnes atteintes d'asthme, de rhume des foins, d'urticaire, d'eczéma, doivent être exclues du don.

Un exemple d'accident est celui d'un receveur sous traitement par la pénicilline et qui est transfusé par le plasma d'un donneur sensibilisé à la pénicilline. Le mécanisme inverse est également possible : sensibilisation du malade à un antigène apporté par le plasma du donneur.

4) Accidents de surcharge

(a) TACO

(b) Hémochromatose

Un litre de sang contient environ 500 mg de fer. A la longue, se constitue une surcharge en fer de l'organisme qui entraîne une véritable hémochromatose acquise, avec ses expressions cliniques : insuffisance cardiaque, insuffisance endocrinienne, mélanodermie, etc.

Ce risque doit être pris en considération lorsqu'on traite par transfusion des aplasies et des insuffisances médullaires chroniques, et plus particulièrement les thalassémies où un traitement chélateur du fer est indispensable, car l'hémochromatose transfusionnelle constitue chez ces derniers patients une cause fréquente de décès.

5) *Accidents circulatoires*

(a) Embolies

La migration d'un caillot de fibrine constitué dans la poche est prévenue par l'adjonction d'une solution anticoagulante dans le conditionnement et par l'utilisation d'un filtre.

L'accident par embolie gazeuse présente un risque grave, quoiqu'exceptionnel, lié surtout à une absence de précaution suffisante lors de la transfusion.

(b) Thrombophlébite

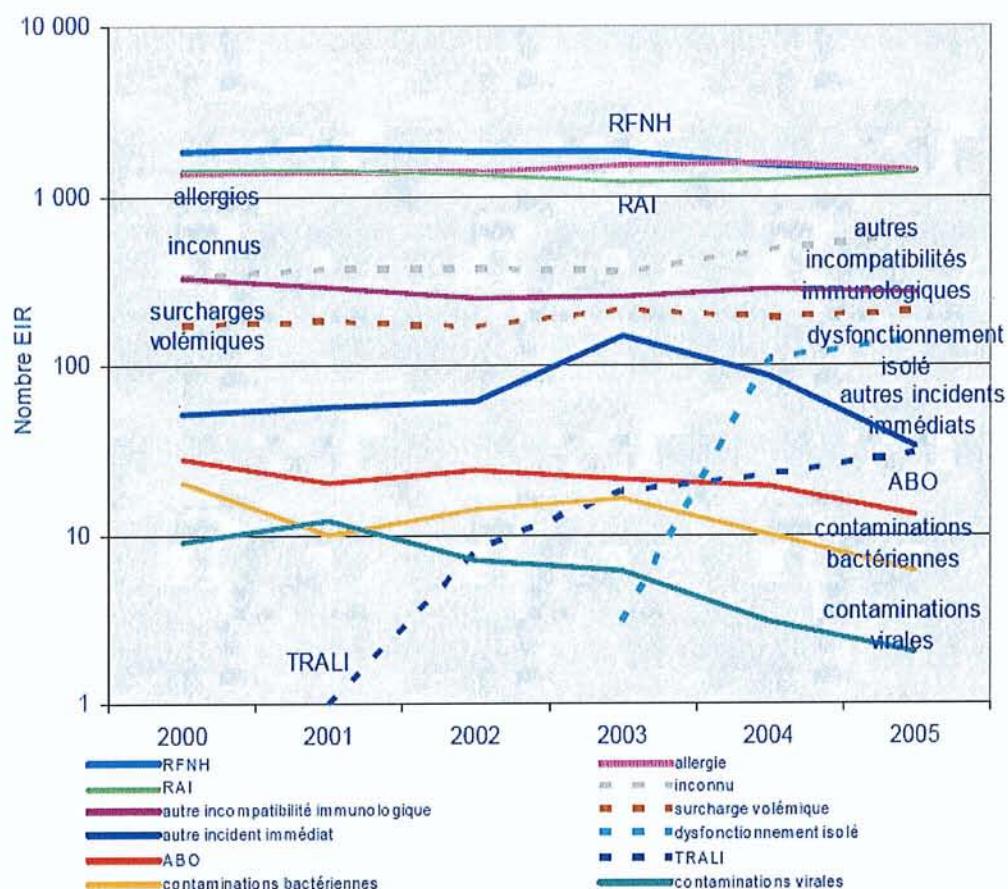
Au cours d'une perfusion prolongée, l'endoveine longtemps traumatisée peut être lésée ; cette blessure est susceptible, chez certains malades, de se compliquer de thrombose. Des douleurs durables le long du trajet veineux sont parfois les seules manifestations cliniques de cet accident.

6) *Evolution du risque transfusionnel*

Le système d'hémovigilance en France a évolué de façon importante ces dernières années, ce qui a permis le recul de certains risques transfusionnels (RFNH, ABO, contaminations bactériennes, contaminations virales, ...) (Figure 1)

Le recul de risques transfusionnels prépondérants ces dernières années, a permis de mettre en évidence d'autres risques jusqu'alors peu fréquents comme le TRALI et le TACO. La sensibilisation à ces risques générée par cette mise en évidence, a fait augmenter leurs incidences.

Figure 1: Evolution des EIR de 2000 à 2005 [3]



- Tendance à la hausse (traits pleins)
 - allergie
 - inconnu
 - surcharge volémique
 - TRALI ...
- Tendance à la baisse (traits en pointillés)
 - RFNH
 - ABO
 - contaminations bactériennes
 - contaminations virales ...

IV) Oedème aigu pulmonaire et TACO

1) *Introduction.*

L'oedème aigu pulmonaire cardiogénique est une urgence médicale. Il traduit l'inondation du compartiment alvéolaire par un transsudat provenant du compartiment liquidien vasculaire pulmonaire. Il est pratiquement toujours la conséquence d'une insuffisance cardiaque gauche. Il réalise une insuffisance respiratoire aiguë à caractère souvent dramatique qui nécessite un traitement d'urgence, qui associe au moins l'oxygénothérapie, le traitement diurétique et souvent les vasodilatateurs.

2) *Physiopathologie [4, 5]*

L'oedème pulmonaire correspond à une accumulation de liquides d'origine plasmatique dans les zones extravasculaires du poumon ; l'oedème alvéolaire, quelle qu'en soit l'étiologie, est toujours précédé par un oedème interstitiel. Cette expansion des liquides extravasculaires pulmonaires n'est pas un phénomène statique : elle traduit la défaillance des mécanismes d'évacuation hors du poumon des fluides qui ont traversé la paroi endothéliale : avant même que le contenu hydrique augmente, il apparaît une modification dynamique des débits liquidiens transvasculaires. Ceux-ci sont régis, à travers la membrane vasculaire, par l'équation de Starling :

$$Q = a [K(P_{cp} + P_{int}) - (\pi_{int} + \pi_{pl})]$$

Q = flux net de liquide sortant du capillaire vers l'interstitium

a = coefficient de proportionnalité

K = coefficient de perméabilité

P_{cp} = pression capillaire pulmonaire

π_{int} = pression oncotique du liquide interstitiel

P_{int} = pression interstitielle

π_{pl} = pression oncotique plasmatique

Cette équation montre que le débit net transvasculaire filtré est fonction de la pression hydrostatique moyenne capillaire et interstitielle, de la pression oncotique moyenne interstitielle et capillaire (déterminée essentiellement par les protéines plasmatiques qui tend à retenir l'eau dans le secteur vasculaire) et de la perméabilité hydraulique. Il faut également prendre en compte la circulation lymphatique : à l'équilibre, le débit net filtré transvasculaire est égal au débit lymphatique et le volume d'eau extravasculaire ne se modifie pas. Dans l'oedème pulmonaire, la vitesse d'apparition et l'importance du phénomène transsudatif dépassent les capacités d'évacuation du filtrat transvasculaire hors du poumon par la circulation lymphatique. La pression interstitielle doit être prise aussi en compte : en cas de dépression inspiratoire majeure (comme dans certaines crises d'asthme), une transsudation peut se produire pour des pressions capillaires de 15 mm Hg seulement.

Au total, dans l'OAP cardiogénique, on peut semble-t-il admettre le mécanisme suivant :

- l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire moyenne dépassant 25 à 30 mmHg (elle est en fait très hétérogène, variant en hauteur dans le poumon, étant plus élevée à la base) entraîne, selon l'équation de Starling, une augmentation de liquide dans l'interstitium que les lymphatiques n'ont pas le temps d'évacuer.
- la perméabilité de l'épithélium alvéolaire est très faible et les possibilités de filtration vers l'alvéole sont très réduites. Cependant, la distension liquidienne de l'interstitium favorise des ruptures des cloisons alvéolaires (ou bronchiolaires) : survient alors l'oedème alvéolaire.
- les voies aériennes représentent un espace particulièrement compliant où les liquides s'engagent préférentiellement réduisant le débit lymphatique.

Par conséquent, l'oedème alvéolaire engendre un véritable cercle vicieux, ce qui rend compte de l'aspect cataclysmique qu'il peut prendre, même s'il n'est dû qu'à une augmentation modeste des zones de filtration au delà d'un seuil donné.

Les mécanismes compensateurs sont chroniquement activés dans l'insuffisance ventriculaire gauche chronique (épaississement de la barrière alvéolo-capillaire, augmentation du débit lymphatique ...), expliquant que des niveaux de pressions capillaires pulmonaires de 20-25 mm Hg puissent être bien tolérés. Au contraire, l'oedème pulmonaire peut être cataclysmique quand ces mécanismes compensateurs n'ont pas le temps de se mettre en place : infarctus aigu du myocarde, insuffisance mitrale aiguë.

3) Causes des oedèmes pulmonaires cardiogéniques

L'élévation de la pression capillaire pulmonaire est le reflet habituel d'une élévation de la pression auriculaire gauche.

- Certaines insuffisances cardiaques gauches ne sont pas dues à une insuffisance ventriculaire gauche : il s'agit des rétrécissements mitraux ou plus rarement des myxomes occlusifs de l'oreillette gauche et des épanchements péricardiques liquidiens compressifs. Dans ce dernier cas, la pression intramurale ventriculaire gauche en télédiastole est augmentée, mais les pressions transmuraux sont normales.
- Dans la plupart des cas, l'oedème aigu pulmonaire complique une *insuffisance ventriculaire gauche*. Celle-ci se traduit par une élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche. Toutefois, le mécanisme à l'origine de cette élévation n'est pas univoque et peut correspondre à deux phénomènes [6] :
 - un déplacement du ventricule gauche sur sa relation pression/volume diastolique passive. Il correspond à une dilatation ventriculaire secondaire à une *altération de la fonction systolique*. Elle fait fonctionner le ventricule étiré dans une zone de compliance réduite. C'est la cause la plus fréquente. L'insuffisance ventriculaire gauche peut être due à une cardiopathie ischémique, à une myocardiopathie idiopathique, ischémique ou toxique ou encore à une myocardite. L'insuffisance ventriculaire gauche peut également correspondre à une surcharge volumique aiguë : non pas tant une insuffisance aortique brutale, qu'une insuffisance mitrale aiguë par rupture de cordage, perforation ou capotage d'une valve.

- dans d'autres cas, le ventricule gauche n'est pas dilaté et l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche est la conséquence d'un déplacement en haut et à gauche de la relation pression/volume diastolique. Il s'agit donc d'une situation où, alors que le ventricule n'est pas nécessairement dilaté, la pression qui y règne en diastole est anormalement élevée. Ce déplacement de la relation pression-volume diastolique peut être secondaire à une diminution globale de la distensibilité de la chambre ventriculaire gauche et/ou à une prolongation majeure de la relaxation. Ces insuffisances cardiaques à *fonction systolique conservée* sont de plus en plus fréquentes et souvent retrouvées chez le sujet âgé. Elles sont en général associées à un remodelage concentrique ventriculaire gauche défini par une augmentation du rapport épaisseur/rayon, sans ou surtout avec augmentation de la masse ventriculaire gauche (hypertrophie ventriculaire gauche) ; les cardiopathies hypertensives et les cardiomyopathies hypertrophiques primitives sont les étiologies les plus fréquemment retrouvées.

Dans tous les cas, un *facteur déclenchant* est souvent retrouvé comme mécanisme initiateur : trouble du rythme ventriculaire ou supraventriculaire, surcharge hydrosodée, transfusion, arrêt de traitement, traitement inotrope négatif intempestif, poussée hypertensive, anémie, surinfection bronchique entraînant une hypoxémie, fièvre ou surtout poussée ischémique ou infarctus du myocarde.

4) *Tableau clinique*

Dans le tableau typique, le début est relativement brutal, survenant en quelques minutes. Il est marqué essentiellement par une dyspnée intense, précédée par un chatouillement laryngotrachéal, et une toux quinteuse, incessante. Il s'agit habituellement d'une tachypnée particulièrement oppressante, angoissante accompagnée d'une cyanose. Mais parfois, une dyspnée asthmatiforme peut faire égarer le diagnostic, notamment chez le sujet âgé. L'expectoration est abondante, rosée, mousseuse mais peut être en fait réduite ou même manquer. L'auscultation retrouve dans les deux champs pulmonaires soit des râles crépitants, soit le plus souvent dans ce tableau d'inondation alvéolaire, des râles bulleux correspondant à un encombrement de tout l'arbre respiratoire. Parfois des sibilants et un frein bronchique,

traduction d'une obstruction des voies aériennes, prédominant et risquent d'orienter vers une bronchopneumopathie obstructive. Le coeur est souvent inaudible en présence de tels bruits surajoutés. Il est en général rapide. Un galop de sommation atteste de la dysfonction ventriculaire gauche, un souffle systolique apexien témoigne d'une fuite mitrale. La pression artérielle est variable : le plus souvent abaissée avec une différentielle pincée ; parfois au contraire élevée quand l'hypertension est la cause de l'oedème aigu pulmonaire. Au maximum, est réalisé un tableau de choc cardiogénique avec un pouls rapide filant, une tension imprenable, une oligurie, des marbrures périphériques, un temps de recoloration allongé.

5) Examens complémentaires

Radiologie.

Les modifications radiologiques constituent l'élément fondamental du diagnostic d'oedème aigu du poumon. L'aspect habituellement retrouvé est celui d'un oedème alvéolaire traduit par la présence d'opacités nuageuses, mal limitées, plus ou moins confluentes au milieu desquelles est souvent visible un bronchogramme aérien. Ces images prédominent dans les régions péri-hilaires de façon symétrique respectant les sommets et les bases. Parfois cependant, la topographie est asymétrique, unilatérale ou bien n'affecte qu'un seul lobe. Souvent des signes d'oedème pulmonaire interstitiel, liés à l'accumulation de liquide dans l'interstitium ou les septa, sont associés . L'oedème est facilement reconnaissable devant un aspect réticulé irradiant des hiles effaçant le bord des vaisseaux de moyen calibre noyant le contour des opacités de la région hilaire. Les lignes septales de Kerley correspondent à l'élargissement des septa interlobulaires par l'oedème : les lignes B siègent aux bases, elles sont orientées transversalement, perpendiculairement à la paroi et les lignes A siègent aux lobes supérieurs et se dirigent obliquement de la périphérie vers le hile. Enfin, un épaississement des scissures interlobaires et le comblement d'un cul de sac diaphragmatique traduisent l'accumulation de l'oedème dans l'espace sous pleural. Souvent, notamment en position couché, en réanimation, l'aspect est moins évident.

Etude des gaz du sang.

Les perturbations des gaz du sang sont constantes au cours de l'oedème pulmonaire cardiogénique. Leur perturbation est variable et reflète la gravité du tableau, tout particulièrement la présence ou non d'une hypercapnie. Elle est cependant sans aucun rapport avec l'aspect radiologique. L'hypoxémie est liée au déséquilibre ventilation/perfusion, conséquence de la réduction ou même de la fermeture de la lumière d'un certain nombre d'alvéoles ou de bronchioles remplies d'oedème, associé à une mauvaise distribution de la perfusion. Habituellement, une hypocapnie par hyperventilation alvéolaire globale s'observe, mais l'importance de l'obstruction bronchiolaire détermine parfois une hypercapnie, dont le caractère péjoratif doit être connu. Cette hypercapnie peut également traduire un épuisement respiratoire. Dans ce cas, une acidose, souvent d'ailleurs mixte, est notée, la composante métabolique étant due à l'acidose lactique que détermine l'hypoxie tissulaire.

L'étude échocardiographique.

L'échocardiographie doppler a une place importante dans un tableau d'oedème aigu pulmonaire. Toutefois, sa réalisation est difficile dans un contexte d'hyperventilation et d'orthopnée, alors que sa réalisation rigoureuse nécessite un décubitus latéral gauche. Elle peut orienter le diagnostic en retrouvant un ventricule gauche dilaté et hypocinétique ou une sténose mitrale serrée. Le diagnostic est par contre beaucoup plus difficile en cas d'insuffisance cardiaque à fonction systolique conservée. Dans certains cas, l'analyse du flux transmitral peut aider au diagnostic : l'élévation de la pression auriculaire gauche se traduit en effet par une augmentation de vitesse de l'onde E de remplissage protodiastolique rapide, supérieure à 1,5 m/seconde et dont la décroissance est raccourcie : un temps de décroissance de l'onde E < 140 millisecondes, est très souvent associé à des pressions capillaires pulmonaires supérieures à 20 mmHg.

L'étude hémodynamique est parfois indispensable. Elle permet non seulement d'affiner le mécanisme de l'oedème, mais également d'en suivre l'évolution. Elle objective une augmentation de la pression artérielle pulmonaire bloquée au delà de 30 mmHg sans gradient de pression avec la diastolique artérielle pulmonaire, confirmant l'existence d'une hypertension uniquement en post-capillaire. Une grande onde V, supérieure à 40 mm Hg, traduit le plus souvent une fuite mitrale (elle peut néanmoins se voir aussi en cas d'oreillette gauche peu compliant). Une pression capillaire pulmonaire normale élimine pratiquement le diagnostic d'oedème aigu pulmonaire, sauf si l'inondation alvéolaire a entraîné une hypovolémie ou si le patient a déjà été traité. L'analyse exacte de la signification de la pression capillaire pulmonaire peut par contre toutefois être rendue difficile chez un patient ventilé, asthmatique ou présentant une bronchopathie chronique, du fait de modifications de la pression extramurale.

6) Etiologies.

- Les cardiopathies ischémiques sont les plus souvent en cause. Dans la majorité des cas, l'OAP survient sur une cardiopathie connue. Une poussée ischémique altère les fonctions systolique et diastolique (ralentissement de la relaxation) ventriculaire gauche. Un OAP révélant ou compliquant un infarctus myocardique aigu est toujours de mauvais pronostic.
- Les cardiopathies hypertensives sont moins souvent en cause qu'auparavant. Le mécanisme prédominant est une altération de la relaxation.
- Les cardiopathies valvulaires sont fréquemment en cause.
 - l'insuffisance mitrale responsable d'un OAP est le plus souvent liée à une rupture de cordage ou à une mutilation valvulaire par endocardite bactérienne. Le souffle caractéristique peut être absent en cas d'effondrement du débit. L'échocardiographie-doppler et l'exploration hémodynamique (grande onde V) permettent le diagnostic dans les cas difficiles.
 - l'insuffisance aortique est aussi souvent due à une mutilation valvulaire par endocardite quand le tableau réalisé est un OAP brutal.

- en cas de sténose aortique, l'OAP signe le caractère serré du rétrécissement.
 - l'OAP est un accident classique du rétrécissement mitral serré.
 - enfin, chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire, un OAP signe, jusqu'à preuve du contraire, un dysfonctionnement prothétique : rupture d'un feuillet valvulaire en cas de bioprothèse, thrombose en cas de valve mécanique.
- Myocardiopathies primitives : l'oedème aigu du poumon constitue fréquemment l'accident révélateur d'une myocardiopathie primitive.
 - Cardiomyopathies hypertrophiques : les OAP des cardiopathies hypertrophiques sont essentiellement secondaires à des anomalies de la fonction diastolique : diminution de la distensibilité de la chambre ventriculaire, ralentissement de la relaxation.
 - Troubles du rythme : tous les troubles du rythme peuvent être à l'origine d'un OAP. La fibrillation auriculaire augmente d'autant plus les pressions pulmonaires que la fréquence ventriculaire est rapide et que la contribution auriculaire au remplissage est importante, c'est à dire en cas de trouble de la relaxation. Les flutters et tachysystolies auriculaires ajoutent à la gravité de la tachycardie, les à-coups de pression dans la circulation pulmonaire que réalisent les contractions auriculaires venant buter sur des valves auriculoventriculaires fermées. Les tachycardies ventriculaires entraînent souvent un oedème pulmonaire.
 - Embolie pulmonaire : un OAP, de mécanisme mal précisé, peut survenir en cas d'embolie pulmonaire, mais c'est une éventualité rare.
 - Facteurs favorisants : bien que l'OAP puisse émailler l'aggravation progressive de la fonction systolique altérée d'un ventricule dilaté, il est très souvent déclenché par un phénomène intercurrent qu'il importe de rechercher systématiquement, notamment si la fonction systolique du ventricule gauche apparaît relativement conservée : fièvre, surcharge hydrosodée, transfusion, prise de corticoïdes ou d'AINS, poussée ischémique ou hypertensive, anémie, trouble du rythme et grossesse. Depuis quelques années, l'instauration d'un traitement betabloquant peut être un facteur de décompensation brutale de l'insuffisance cardiaque.

7) *Diagnostics différentiels*

Toutes les causes d'essoufflement aigu peuvent être évoquées. Le diagnostic différentiel se pose surtout devant les formes atypiques, sans expectoration ni crépitations ou chez le sujet âgé où les symptomatologies peuvent être batardes : le caractère brutal, l'orthopnée, l'aspect radiologique et surtout la réponse au traitement diurétique sont généralement des éléments décisifs.

En cas d'oedème pulmonaire à forme asthmatique, le soulagement partiel de l'essoufflement par un dérivé nitré d'action rapide ou le furosémide est souvent un argument décisif.

Les oedèmes aigus lésionnels sont difficiles à distinguer des oedèmes aigus cardiogéniques : ils surviennent en général dans un contexte infectieux ou neurologique; les diurétiques sont ici moins efficaces. La pression capillaire pulmonaire n'est pas augmentée. Leur traitement nécessite de toute les façons une prise en charge par un service de réanimation.

8) *Traitement de l'oedème pulmonaire dans sa forme habituelle [7]*

Le traitement doit viser à la fois :

- à corriger les conséquences de l'oedème sur l'hématose grâce à l'oxygénothérapie et au besoin à la ventilation artificielle.
 - L'oxygénothérapie : elle doit être administrée à fort débit, 6 à 10 l/mn par sonde nasale, correctement introduite, ou par un masque à haute concentration.
 - La ventilation au masque en pression positive : ces dernières années, l'administration de l'oxygénothérapie sous pression positive a été proposée dans le traitement des OAP cardiogéniques. La ventilation au masque en pression positive pourrait améliorer l'oxygénation en augmentant les volumes pulmonaires en fin d'expiration par recrutement alvéolaire et réduire le travail respiratoire en augmentant la compliance pulmonaire. Elle pourrait également réduire la charge systolique à l'éjection du ventricule gauche car l'augmentation des pressions intrathoraciques réduisant la charge systolique à

l'éjection du ventricule gauche par réduction des pressions transmuraux ventriculaires et aortiques [8]. Elle est appliquée à l'aide d'un masque facial au travers duquel une oxygénothérapie est délivrée en pression positive (généralement de l'ordre de 10 mm d'eau). Elle nécessite une surveillance attentive du patient (pour détecter des signes de mauvaise tolérance et d'éventuelles complications : barotraumatisme, nécrose cutanée, distension gastrique, inhalation bronchique...) et du circuit de ventilation (fuites, obstruction) qui ne peut être réalisée que dans des services expérimentés. Son efficacité a été démontrée dans des OAP de gravité variable, avec [9] et sans [10] acidose respiratoire, réduisant la nécessité de recourir à une ventilation assistée, mais elle est inconstante. Il n'a toutefois pas été démontré qu'elle réduise la mortalité hospitalière [11]. Cela, ainsi que sa maniabilité médiocre, explique probablement que son utilisation reste sporadique.

- à diminuer la pression capillaire pulmonaire.
 - Le traitement diurétique : les diurétiques à action rapide tel que le furosémide, (Lasilix ®) ou le bumétamide (Burinex ®) sont toujours indiqués. Ils doivent être administrés par voie intraveineuse directe, à des doses suffisantes : au minimum 20 à 40 mg de furosémide et 2 à 4 mg de bumétamide. En l'absence d'amélioration rapide, ces doses peuvent être répétées au bout de quinze minutes. L'amélioration symptomatique précède souvent l'apparition de la diurèse (celle-ci survenant en général aux alentours de 20 mn), car ces diurétiques sont classiquement dotés d'une action relaxante sur le système vasculaire veineux [12].
 - Les vasodilatateurs veineux doivent être également largement indiqués. Leur action prédominante se situe sur le système capacitif qu'ils dilatent ; ils diminuent donc le retour veineux, réduisant ainsi le volume, donc la pression télédiastolique du ventricule gauche. Ils sont particulièrement efficaces en cas de ventricule dilaté, car de faibles variations du volume télédiastolique peuvent entraîner des réductions importantes de pression télédiastolique et en cas d'insuffisance mitrale qu'ils peuvent réduire voire faire disparaître quand celle-ci est fonctionnelle, due à la dilatation de l'anneau mitral, ou ischémique. A l'inverse, sur cœur peu dilaté à fonction systolique relativement conservée, ils peuvent provoquer un désamorçage de la pompe ventriculaire gauche par

réduction trop importante du volume télédiastolique. Ils entraînent souvent également une augmentation du débit cardiaque en raison de la tachycardie secondaire aux modifications de pression artérielle, et à l'augmentation du volume d'éjection systolique. Cette augmentation de débit cardiaque peut répondre à des mécanismes multiples : amélioration de la fonction contractile du ventricule gauche secondaire à l'augmentation de la PaO_2 ; baisse de l'impédance aortique favorisant l'éjection ventriculaire gauche ; réduction de la compression réalisée par un ventricule droit dilaté dans un sac péricardique relativement peu distensible en cas de dilatation biventriculaire.

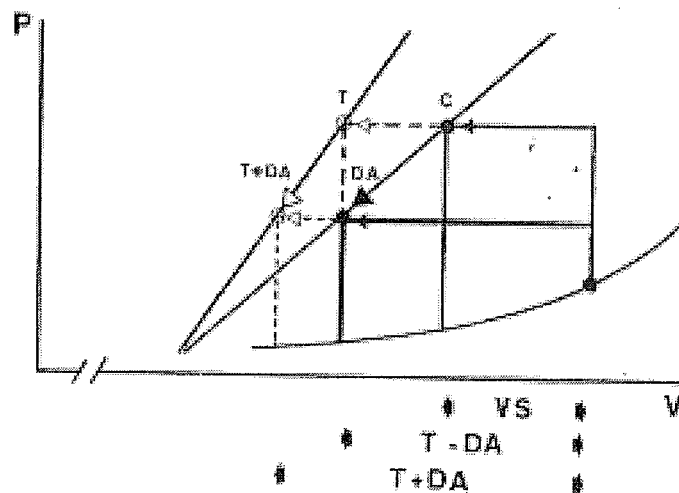
Les dérivés nitrés sont généralement administrés à la seringue électrique. L'administration intraveineuse continue peut être précédée soit d'une injection en bolus, soit d'une administration par voie sublinguale (Natirose®) ou translinguale (Natispray ®) [13].

Bien que la supériorité des nitrés sur le furosémide ait été récemment évoquée [14], il est clair que ces deux thérapeutiques ne s'opposent pas, mais se complètent.

Des *vasodilatateurs artériels* peuvent être utilisés en cas d'oedème aigu hypertensif (Figure 2). Du fait de sa rapidité d'action, la nifédipine par voie sublinguale (une gélule percée) est plus souvent utilisée, mais ce traitement ne dispense pas du traitement diurétique ou nitré et surtout peut être mal toléré chez le sujet âgé. Si cela est possible, la nicardipine intraveineuse, l'urapidil ont l'avantage de pouvoir être administrés à la seringue électrique. On oublie enfin très souvent que les nitrés sont un excellent traitement de l'oedème aigu hypertensif : ils baissent la pression aortique centrale beaucoup plus que ne le suggère la mesure d'une pression artérielle périphérique au brassard, notamment chez le sujet âgé.

Figure 2 : Relation Pression-Volume : Effet d'un vasodilatateur artériel et d'un inotrope positif

Effets d'un vasodilatateur artériel (DA) et d'un inotrope positif (tonicardiaque : T) sur un cœur dilaté, illustré sur une relation pression/volume. Par rapport à un point télésystolique contrôle (C), l'administration d'un tonicardiaque va permettre une augmentation du volume systolique (VS) par diminution du volume télésystolique, du fait d'une augmentation de la pente de la relation pression/volume télésystolique (T). Un résultat identique sur le VD peut être obtenu par l'administration d'un vasodilatateur artériel par baisse de la pression télésystolique sans modification de contractilité (pas de modification de la pente de la relation pression/volume télésystolique : point DA). La combinaison des deux médicaments (T+DA) permet une augmentation encore plus importante du VS au prix d'une baisse de pression télésystolique.



- Les inotropes positifs : un traitement inotrope positif pourra aussi être indiqué s'il existe des signes de bas débit cardiaque. La dobutamine (Dobutrex ®) est l'amine sympathomimétique la plus utilisée, généralement à la dose de 5 à 20 µg/Kg/min. L'augmentation de la force de contraction du ventricule gauche est surtout intéressante s'il existe une altération de la fonction systolique ; elle risque d'être peu efficace en cas d'altération prédominante de la fonction diastolique ou s'il existe une sténose mitrale. L'augmentation du débit cardiaque permet une remontée de la pression artérielle, sauf aux fortes doses où l'action beta-2 stimulante vasculaire se démasque. La meilleure vidange du ventricule gauche permet à celui-ci de se déplacer vers le bas sur sa relation pression/volume diastolique et ainsi de réduire les pressions pulmonaires. Toutefois, les explorations hémodynamiques montrent que la pression capillaire pulmonaire baisse moins sous dobutamine que sous vasodilatateurs veineux [15, 16].

Dans ces conditions, il est préférable, si l'on souhaite augmenter le débit cardiaque, d'utiliser, si la pression artérielle le permet, des inhibiteurs des phosphodiésthérases comme l'amrinone (Inocor®), la milrinone [17] (Corotrope®) ou l'énoximone [18] (Perfane ®) par voie IV. En effet, ces médicaments combinent à l'action inotrope positive une action vasodilatatrice mixte responsable d'une diminution des pressions pulmonaires et d'une augmentation du débit cardiaque ; de ce fait, la consommation en oxygène du myocarde est moins augmentée, ce qui n'est pas négligeable en cas de cardiopathie ischémique. Néanmoins, ces produits restent peu maniables et l'administration simultanée de dobutamine et de trinitrine aboutit généralement aux mêmes résultats.

Quand un OAP survient chez un patient traité par bêtabloquant, il apparaît logique d'arrêter transitoirement ou au moins de diminuer fortement le traitement bêtabloquant. La dobutamine doit alors être utilisée à doses élevées (nécessité de déplacer le bêtabloquant du récepteur occupé) ; les inhibiteurs des phosphodiésthérases pourraient avoir l'avantage d'agir en aval du bêtarécepteur occupé.

Dans tous les cas, dans ce contexte d'hypoxémie, d'hypokaliémie patente ou potentielle sous diurétiques et fréquemment d'ischémie, l'administration de

drogues inotropes positives fait courir un risque de trouble du rythme supra ventriculaire ou surtout ventriculaire.

- La morphine (0,5 à 1 centigramme par voie IV) est moins souvent utilisée du fait de la grande efficacité des diurétiques à action rapide et de la trinitrine. Du fait de son action dépressive respiratoire, elle ne peut être utilisée que si la décompensation d'une éventuelle bronchopneumopathie chronique a été formellement écartée, et si l'oedème pulmonaire n'est pas trop grave, faisant craindre une hypoventilation alvéolaire déjà présente. Son mécanisme d'action est complexe. Elle supprime les sensations de dyspnée et d'angoisse, diminue le retour veineux et réduit les résistances artérielles périphériques.
- Des mesures simples sont toujours indiquées :
 - mise du patient en position assise
 - obtention rapide d'une voie veineuse
 - oxygénothérapie

9) *Traitement de l'oedème pulmonaire grave*

Dans tous les cas où, malgré le traitement médical, aucune amélioration n'est constatée dans l'heure qui suit, ou bien dans des cas d'emblée graves, la ventilation assistée doit être discutée. Doivent être considérés comme critères de gravité :

- les troubles de la conscience
- le collapsus vasculaire ou les signes de choc
- une hypercapnie supérieure à 50 mmHg
- une désaturation artérielle inférieure à 50 %
- une acidose métabolique avec bicarbonates plasmatiques inférieurs à 20 meq/l.

La ventilation assistée permet une meilleure ventilation alvéolaire grâce à une augmentation de la ventilation globale et à un rétablissement de la liberté des voies aériennes par des aspirations. L'effet de l'admission veineuse sera atténué par la réouverture des bronchioles ou d'alvéoles primitivement occluses et par l'enrichissement en oxygène de l'air insufflé. Celui-ci variera de 40 à 100 %, le but étant d'obtenir une pression artérielle supérieure à 100 mmHg. Par ailleurs, la ventilation assistée a par elle même un effet bénéfique : en effet,

en augmentant les pressions pulmonaires, elle réduit le retour veineux. En cas d'hypoxémie persistante, on peut utiliser une pression expiratoire positive en sachant que celle-ci majore la réduction du retour veineux et entraîne un risque de désamorçage de la pompe ventriculaire gauche ; celui-ci, toutefois, est bien moins marqué en cas de dilatation ventriculaire [19].

La ventilation assistée pose le problème de son sevrage, d'où l'intérêt de traiter rapidement et puissamment tout oedème aigu pulmonaire.

En cas de collapsus, l'administration d'agents vasopresseurs comme l'adrénaline ou la noradrénaline est indiquée.

L'assistance circulatoire peut être indiquée en dernière extrémité en cas de choc cardiogénique réfractaire au traitement médical. Elle est généralement réalisée par la mise en place d'un ballon de contre pulsion par voie intra-aortique. Une assistance circulatoire par un système de coeur artificiel peut également être discutée dans certains cas.

10) Particularités du TACO

Le TACO est défini par l'œdème pulmonaire de surcharge qui survient dans les heures suivant une transfusion sanguine.

Le TACO est une complication de la transfusion sanguine actuellement sous estimée [20]. Peu d'études ont définie l'incidence du TACO et les estimations varient de moins de 1% à 8% chez les patients atteints d'affections chirurgicales graves [20, 21]. Dans une étude récente, 25 cas de TACO sur 1351 patients transfusés sont mis en évidence, ces patients ne nécessitaient pas d'assistance ventilatoire au moment de la transfusion [22]. Dans une étude prospective réalisée sur 4 mois, 16 cas de TACO sur 142 patients transfusés sont rapportés, ce qui suggère une incidence de 11% dans une population de patients atteints d'une pathologie médicale grave. Le taux de mortalité varie de 5 à 15% [20].

La présentation clinique du TACO est similaire aux autres causes d'œdème pulmonaire hydrostatique avec une hypertension artérielle plus souvent présente [20, 23]. Les signes de surcharge ventriculaire gauche sont souvent préexistants et la transfusion sanguine est le facteur

précipitant l'OAP [20]. Une diminution soudaine du volume plasmatique sous diurétiques améliore rapidement la symptomatologie mais la ventilation mécanique peut être nécessaire. Chez les patients avec insuffisance cardiaque sous jacente, des vitesses de transfusion lentes et des diurétiques sont recommandés pour prévenir le TACO [23].

V) Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

1) *Introduction*

L'insuffisance respiratoire aiguë en réanimation est caractérisée par une atteinte sévère et réversible de la membrane alvéolo-capillaire. Sa forme grave définit le syndrome de détresse respiratoire aiguë dont l'incidence varie entre 1,5 et 13,5 pour 100 000 habitants avec un taux de mortalité allant de 27 à 60 % [24]. Aucune thérapeutique étiologique à visée anti-inflammatoire n'a fait la preuve de son efficacité et la ventilation artificielle est le seul traitement symptomatique permettant la survie. Mais il est aujourd'hui démontré que des réglages ventilatoires inappropriés peuvent aggraver les lésions pulmonaires et contribuer à la mortalité [25].

2) *Définition*

Les critères de définition de l'IRA sont ceux recommandés par une Conférence de consensus américano-européenne tenue en 1994 [26]. Le SDRA est défini par l'existence d'opacités radiologiques bilatérales et d'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200 mmHg en l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche. Cette dernière est définie par une pression artérielle pulmonaire d'occlusion supérieure à 18 mmHg et/ou par des arguments cliniques en faveur d'une insuffisance cardiaque aiguë. L'Acute Lung Injury des Anglo-Saxons, est une forme moins hypoxémiante, définie par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 300 mmHg. Les deux entités partagent la même physiopathologie.

3) *Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire lésionnelle [25, 27]*

ALI et SDRA sont caractérisés par une augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire provoquée par des lésions de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium alvéolaire [28]. La « fuite capillaire » crée un œdème pulmonaire lésionnel riche en protéides et en cellules inflammatoires avec formation d'une interface gaz-tissu bronchiolo-alvéolaire. La quantité d'œdème présente dans les alvéoles résulte d'un équilibre en perpétuel devenir entre la « fuite capillaire » et la résorption hydrique active au niveau des canaux sodiques et des aquaporines alvéolaires [28]. L'œdème pulmonaire altère les propriétés tensio-actives du surfactant, provoque une perte massive d'aération et augmente le poids pulmonaire. Les pneumocytes 1, qui recouvrent normalement la surface alvéolaire de leurs prolongements cytoplasmiques, sont détruits et la membrane basale est mise à nue. La destruction des pneumocytes 2, qui synthétisent et relarguent le surfactant à la fin de chaque inspiration, conduit à une disparition progressive du surfactant de l'espace alvéolaire.

Deux grands mécanismes sont impliqués dans l'augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire : l'inflammation pulmonaire et l'activation locale de la coagulation [28]. Les globules blancs et les macrophages commencent par affluer dans la circulation pulmonaire et l'espace alvéolaire sous l'effet de cytokines chémo-attractives. Ils sont alors activés localement et endommagent la paroi alvéolo-capillaire. Les agressions pulmonaires directes et l'inflammation systémique sont les deux facteurs déclenchant cette inflammation pulmonaire « exagérée » : on parle d'IRA primaire dans le premier cas et d'IRA secondaire dans le deuxième cas. L'activation anormale de la coagulation est le deuxième mécanisme à l'origine des lésions pulmonaires. Les plaquettes affluent et sont séquestrées dans les vaisseaux pulmonaires, s'agrègent et provoquent la formation de thrombi vasculaires interrompant la perfusion pulmonaire d'aval. Le SDRA est donc caractérisé à la fois par un œdème lésionnel inflammatoire et par une atteinte vasculaire thrombotique à l'origine d'une « ischémie » pulmonaire. La ventilation artificielle peut aggraver les lésions pulmonaires par deux mécanismes : augmentation de l'œdème pulmonaire lésionnel [29] et création de lésions pulmonaires dystrophiques. On parle alors de « barotraumatisme » pulmonaire.

Au cours du SDRA, l'hypertension artérielle pulmonaire est fréquente et d'origine multifactorielle : vasoconstriction artérielle et veineuse, « muscularisation » anormale des

artérioles pulmonaires, compression extrinsèque des vaisseaux pulmonaires par l'œdème alvéolo-interstitiel et thromboses vasculaires distales [30]. La vasoconstriction et la « muscularisation » anormale des artérioles distales résultent des lésions de l'endothélium vasculaire qui entraînent une suppression de la libération physiologique d'oxyde nitrique. D'où vasoconstriction par suppression du tonus vasodilatateur et prolifération musculaire lisse au niveau des artérioles les plus distales par absence de l'effet anti-trophique exercé par l'oxyde nitrique endogène. En même temps, l'endothélium activé par l'inflammation synthétise et relargue des vasoconstricteurs comme l'endothéline ou le thromboxane A₂. Cette partie fonctionnelle de l'hypertension artérielle pulmonaire est en partie réversée par l'inhalation d'oxyde nitrique [31].

4) *Etiologies*

La survenue d'un SDRA est secondaire à une atteinte pulmonaire direct ou indirecte. Les principales étiologies sont énumérées dans le tableau I.

Tableau I : Etiologies des SDRA [32].

Atteintes Pulmonaires directes	Atteintes pulmonaires indirectes
Inhalation de liquide gastrique	Infections sévères extra pulmonaires
Inhalation de produits toxiques	Etats de choc traumatiques ou infectieux
Contusions pulmonaires	Polytraumatismes sévères
Infections pulmonaires diffuses, bactériennes, virales, mycotiques ou parasitaires	Coagulation Intra-Vasculaire
Noyades	Disséminée, transfusions massives
Brûlures respiratoires	Embolies graisseuses
TRALI	Brûlures étendues récentes
	Pancréatites aiguës nécrotiques
	Circulations extra corporelles
	Autres causes : Eclampsie, causes toxiques, médicamenteuses

5) *Traitement*

(a) Optimisation de la stratégie ventilatoire au cours du Syndrome de détresse respiratoire aiguë

L'existence d'une perte massive d'aération au cours du SDRA impose des réglages ventilatoires spécifiques. L'objectif est d'optimiser les échanges gazeux (oxygénation artérielle et élimination du CO₂) sans endommager les territoires pulmonaires normalement aérés.

Réduction du volume courant

Deux études prospectives randomisées, l'une monocentrique de faible puissance [33] et l'autre multicentrique ayant inclus plus de 800 malades en SDRA [25], ont démontré que l'administration d'un VT de 6 ml/kg réduisait la mortalité par rapport à l'administration d'un VT de 12 ml/kg. Trois autres études prospectives multicentriques randomisées n'ont pu mettre en évidence de différence de mortalité en rapport avec la diminution du VT [34-36]. Dans ces trois études, le VT était réglé pour maintenir une pression inspiratoire de plateau inférieure à 35 cmH₂O : 10 à 12 ml/kg dans le groupe « haut VT » *versus* 6 à 8 ml/kg dans le groupe « petit VT ». Ces cinq études montrent que l'administration de VT > 10 ml/kg de poids idéal entraînant une élévation des pressions d'insufflation > 35 cmH₂O accroît la mortalité du SDRA. Il est cependant impossible de recommander une valeur unique de VT pour tous les malades : le VT « idéal » varie d'un patient à l'autre et doit être réglé entre 5 et 10 ml/kg pour maintenir une pression de plateau ≤30 cmH₂O [37].

Mécanismes d'action de la pression expiratoire positive

Les unités pulmonaires caractérisées par une perte d'aération sont recrutées au cours de la phase inspiratoire du cycle ventilatoire. La PEP maintient le recrutement alvéolaire inspiratoire en empêchant le dé-recrutement de fin d'expiration. *Stricto sensu*, la PEP n'est pas une méthode de recrutement mais de prévention du dé-recrutement. Elle agit par deux mécanismes : le déplacement de l'interface alvéolaire gaz-tissu et la réouverture des bronchioles soumises à la compression cardio-abdominale. Au cours du SDRA, la réduction du VT a pour corollaire une diminution du recrutement alvéolaire inspiratoire. Cet effet délétère peut être combattu par des manœuvres de recrutement ou par le maintien d'une PEP élevée [38].

Différentes stratégies d'optimisation du recrutement

La meilleure manière d'optimiser le recrutement alvéolaire dans le SDRA reste un sujet de controverse.

En 1992, une stratégie visant à restaurer une aération pulmonaire normale a été proposée [39] : la « réouverture totale » du poumon non aéré est obtenue par l'administration de pressions de plateau ≥ 50 cmH₂O pendant une durée limitée, suivie de l'administration d'une PEP ≥ 15 cmH₂O. Le risque de surdistension régionale est inhérent au concept du « poumon ouvert », car la pression intrathoracique élevée requise pour maintenir l'aération pulmonaire en fin d'expiration, surdistend les territoires normalement aérés.

C'est la raison pour laquelle une attitude plus pragmatique est aujourd'hui proposée : l'optimisation du recrutement alvéolaire n'a plus pour but de rétablir une ré-aération pulmonaire normale mais d'obtenir la ré-aération nécessaire au maintien d'une saturation artérielle en oxygène $> 90\%$ à une $FiO_2 \leq 0,6$ [40]. L'optimisation de la PEP ne prend plus seulement en compte la « recrutabilité » du poumon mais aussi le risque de surdistension résultant de l'administration de pressions intrathoraciques élevées. Le meilleur compromis doit être choisi entre ces deux impératifs contradictoires.

Au lit du malade, le clinicien doit évaluer la distribution de la perte d'aération. Lorsque celle-ci est diffuse, bilatérale et intéresse l'ensemble du parenchyme pulmonaire, la PEP peut être réglée à des valeurs égales ou supérieures à 15 cmH₂O car le risque de surdistension est minime [41]. Le poumon se comporte en effet comme un seul compartiment dont la « recrutabilité » dépend de la pente de la courbe pression/volume. C'est probablement la seule situation clinique où la courbe pression/volume peut être utilisée pour optimiser les réglages du ventilateur [40] : la PEP est réglée de telle sorte que l'administration d'un VT de 6 ml/kg s'accompagne d'une pression de plateau légèrement inférieure au point de surdistension de la courbe pression/volume.

La majorité des SDRA sont caractérisés par une perte d'aération focale. La traduction radiologique en est une conservation de l'aération dans les cadrans supérieurs sur la radio pulmonaire de face. Une PEP de compromis doit alors être choisie : des valeurs comprises entre 5 et 15 cmH₂O permettent le plus souvent d'obtenir un recrutement alvéolaire suffisant pour assurer l'oxygénation artérielle sans entraîner de surdistension majeure. L'administration d'une PEP > 15 cmH₂O n'améliore que peu le recrutement alvéolaire et majore considérablement la surdistension des zones normalement aérées [40].

Manœuvres de recrutement

Des manœuvres de recrutement ont été proposées pour potentialiser le recrutement alvéolaire et améliorer l'oxygénation artérielle. Toutes consistent en l'administration de pressions intrathoraciques élevées pendant une courte période [38] : soupirs en ventilation artificielle, administration d'une pression inspiratoire de 40 cmH₂O pendant 40 s, augmentation par palier de la PEP avec limitation de pression inspiratoire à 40 cmH₂O suivie d'une déflation par paliers jusqu'à la PEP sélectionnée [42]. Outre l'incertitude sur la meilleure manœuvre de recrutement, les effets bénéfiques sur l'oxygénation sont inconstants [43] et dépendent du type d'atteinte respiratoire, du stade de l'atteinte respiratoire et du niveau de PEP [38]. Les manœuvres de recrutement sont très efficaces dans les modèles expérimentaux de SDRA par lavage alvéolaire [44]. Elles le sont beaucoup moins dans les modèles infectieux ou dans ceux produisant un œdème pulmonaire hémorragique [44]. Efficaces à un stade précoce du SDRA, elles deviendraient peu ou pas efficaces à un stade tardif.

En fait, les différentes études cliniques ont montré des résultats contradictoires et aucune recommandation particulière ne peut être faite [38]. Le clinicien doit cependant garder du bon sens : le débranchement accidentel du respirateur d'un malade très hypoxémique peut entraîner un dé-recrutement alvéolaire immédiat et une hypoxémie menaçante qui sont facilement contrôlés par une manœuvre de recrutement. De même, si les aspirations trachéales sont effectuées en circuit ouvert dans un souci d'efficacité, le dé-recrutement alvéolaire et l'hypoxémie qui l'accompagne peuvent être sévères. L'application d'une manœuvre de recrutement à la fin de l'aspiration peut restaurer rapidement l'aération pulmonaire et l'oxygénation artérielle [25, 45].

Réglages particuliers permettant d'augmenter l'élimination du CO₂

Augmentation de la fréquence respiratoire

Chez un patient ayant un SDRA, l'augmentation de fréquence respiratoire est le moyen le plus simple pour augmenter la ventilation minute, améliorer l'élimination du CO₂ et limiter l'hypercapnie résultant de la baisse du VT [24]. L'augmentation de la fréquence respiratoire ne doit cependant pas se faire de manière inconsidérée, mais doit être limitée par la survenue d'une PEP intrinsèque. La première règle est d'augmenter la fréquence respiratoire à rapport inspiration/expiration constant. L'augmentation du rapport inspiration/expiration en même temps que la fréquence entraîne inévitablement la survenue rapide d'une PEP intrinsèque [46].

En pratique, le clinicien doit augmenter la fréquence respiratoire en contrôlant le débit expiré sur l'écran du ventilateur. En fin d'expiration, le débit expiré doit être nul et coïncider avec le début de l'insufflation. Tout débit expiratoire positif persistant en fin d'expiration traduit l'existence d'une PEP intrinsèque. La fréquence respiratoire « optimale » est la fréquence maximale qui ne génère pas de PEP intrinsèque. Elle varie d'un patient à l'autre, car dépendant de facteurs jouant dans des sens opposés. L'augmentation de fréquence raccourcit le temps imparti à l'expiration. La baisse du VT et la rigidité du système respiratoire favorisent la vidange respiratoire tandis que l'élévation des résistances bronchiques a l'effet opposé. Au cours du SDRA, deux facteurs concourent à l'élévation des résistances bronchiques : la réduction du volume pulmonaire et l'obstruction bronchiolaire distale. Chez certains malades,

l'existence d'un « compartiment de vidange lent » explique la survenue rapide d'une PEP intrinsèque en cas d'augmentation inconsiderée de la fréquence respiratoire [47].

Réduction de l'espace mort instrumental

La réduction du VT s'accompagne d'une élévation de la PaCO_2 . Le gaz expiré présent dans l'espace mort anatomique - trachée, bronches, bronchioles - et instrumental - sonde endotrachéale, raccord annelé connectant la pièce en Y à l'extrémité proximale de la sonde d'intubation, nez artificiel et capnomètre - est riche en CO_2 . À chaque inspiration, ce CO_2 est ré-inhalé et entretient l'hypercapnie. Plusieurs mesures simples et économiques permettent de réduire l'espace mort instrumental et de limiter la réinhalation de CO_2 . Le nez artificiel peut être remplacé par un humidificateur chauffant positionné à la sortie du ventilateur, sur la partie initiale du circuit inspiratoire [46]. La pièce en Y peut être connectée directement à l'extrémité proximale de la sonde d'intubation à condition que le malade soit profondément sédaté. Le capnomètre peut être placé sur le circuit expiratoire, en aval de la pièce en Y. Ces mesures faciles à mettre en œuvre, couplées à l'augmentation de fréquence, permettent une réduction de 20 à 30 % de la PaCO_2 [48].

Positionnement en décubitus ventral

La mise en décubitus ventral protège contre les lésions induites par la ventilation mécanique. Cet effet est surtout observé chez les patients ayant une perte d'aération « focale » favorisant la surdistension des régions pulmonaires caudales et non dépendantes [49]. La mise en position ventrale restreint l'expansion des régions pulmonaires parasternales et apicales, supprime partiellement la compression abdominale et cardiaque s'exerçant sur les lobes inférieurs et tend à homogénéiser les différences de compliance thoracique [24]. La pression positive intrathoracique s'exerce donc de manière plus homogène et les risques de surdistension pulmonaire diminuent. Pour un VT et une PEP donnée, la ré-aération des lobes inférieurs s'en trouve facilitée et on observe une diminution du shunt intrapulmonaire avec amélioration de l'oxygénation artérielle [49]. La mise en position ventrale a deux autres avantages : elle permet le drainage des sécrétions bronchiques et potentialise l'effet bénéfique des manœuvres de recrutement. Tous ces facteurs se conjuguent pour améliorer d'une manière parfois

spectaculaire l'oxygénation artérielle. La mise en décubitus ventral a cependant des contre-indications absolues qu'il faut respecter : brûlure, plaies de la face, du thorax et de la paroi abdominale, incision chirurgicale récente thoraco-abdominale, instabilité rachidienne, fracture du bassin, choc instable et hypertension intracrânienne [50].

La mise en décubitus ventral doit faire l'objet d'un protocole écrit qui doit être respecté à la lettre par l'équipe médicale et paramédicale. La durée quotidienne optimum du décubitus ventral reste incertaine. En pratique clinique, des périodes allant de 6 à 20 h ont été proposées. Le nombre de périodes en décubitus ventral dépend de l'évolution de la PaO₂ après remise en décubitus dorsal. Si le gain d'oxygénation persiste, il est inutile de remettre le patient en décubitus ventral. Dans le cas inverse, des séances quotidiennes de décubitus ventral sont pratiquées. Pendant les séances, la poursuite ou l'arrêt de l'alimentation entérale reste un sujet de controverse ainsi d'ailleurs qu'une éventuelle « suspension » de l'abdomen. Les complications de la technique sont fréquentes : œdèmes et escarres de la face et de la partie antérieure du thorax, ablation accidentelle de la sonde d'intubation, des différents drains et des cathéters artériels et veineux [50]. En dépit de ses effets bénéfiques sur l'oxygénation artérielle, la mise en décubitus ventral ne change ni la mortalité ni la durée d'hospitalisation en réanimation [51]. Le décubitus ventral pourrait réduire la mortalité des patients les plus graves [52]. Des études supplémentaires sont indispensables pour confirmer cette hypothèse.

Intérêt du maintien d'une ventilation spontanée

Des études expérimentales et cliniques récentes plaident en faveur du maintien d'un certain degré de ventilation spontanée à la phase précoce du SDRA. Cette idée va à l'encontre des données classiques considérant qu'un support ventilatoire total avec sédation profonde, voire curarisation, est nécessaire au stade initial du SDRA [53]. Chez des patients ventilés en pression positive variable (deux niveaux de PEP en alternance), les rapports ventilation/perfusion, l'oxygénation artérielle, l'élimination du CO₂ et le débit cardiaque s'améliorent en présence d'une ventilation spontanée [54]. Des résultats identiques, bien que d'amplitude moindre, ont été rapportés en aide inspiratoire [55]. Plusieurs mécanismes contribuent à ces effets bénéfiques. En ventilation artificielle, le déplacement du diaphragme est passif et se fait essentiellement vers l'avant, contribuant avec la compression abdominale et cardiaque, à la perte d'aération des lobes inférieurs. Au contraire, en ventilation spontanée, le déplacement

actif du diaphragme prédomine en arrière, augmentant la pression transpulmonaire dans les régions juxta-diaphragmatiques postérieures et favorisant la ré-aération des lobes inférieurs [56].

En pratique clinique, la ventilation en pression positive variable et/ou l'aide inspiratoire peuvent être mises en oeuvre précocement au cours du SDRA. Il faut alors « titrer » la sédation pour maintenir une ventilation spontanée tout en évitant une désadaptation et une agitation compromettant les soins. L'objectif est d'assurer un état d'éveil partiel correspondant à un score de Ramsay entre 2 et 3 [24]. Une étude multicentrique randomisée est nécessaire pour démontrer que le maintien d'une ventilation spontanée au stade précoce du SDRA diminue la mortalité et la durée de séjour en réanimation.

(b) Autres traitements

Le monoxyde d'azote inhalé n'a pas d'efficacité prouvée sur la mortalité.

L'almitrine potentialise les effets du NO sur l'oxygénation sans bénéfice démontré en terme de mortalité [57].

La corticothérapie en cas d'évolution défavorable après une semaine de traitement et en l'absence d'infection, à la dose initiale de 2 mg/kg/jour de méthylprednisolone peut être utilisée mais son efficacité sur la mortalité n'est pas prouvée.

Les diurétiques diminuent la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation, mais pas la mortalité.

VI) Actualisation des données de la littérature sur le TRALI

1) Définition

Une première description d'un syndrome de détresse respiratoire post transfusionnel est faite dans les années 1950 par Barnard [58]. Le terme TRALI est proposé secondairement par Popovsky en 1985 [59]. Le manque de consensus sur une définition précise du TRALI durant de nombreuses années contribue à sa sous-évaluation et à sa sous déclaration [60] [61].

La première définition émerge en 2004 avec la conférence de consensus sur le TRALI [62] (Tableau II) et avec US National Heart [63]. Cette définition est basée sur celle du syndrome de défaillance respiratoire aiguë établie par l'American-European Consensus Committee (AECC) [26] associant une survenue aiguë, une hypoxémie ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$) sans prendre en compte une PEP ($\text{SpO}_2 < 90\%$ en air ambiant), une infiltration pulmonaire bilatérale à la radiographie thoracique et l'absence de défaillance cardiaque gauche ($\text{PAPO} \leq 18\text{mmHg}$). Le TRALI est défini par un SDRA qui survient dans les 6 heures après la fin d'une transfusion [64] sans autre facteur de risque de SDRA.

La conférence de consensus [62] recommande le terme « possible TRALI » lorsque le SDRA survient dans les 6 heures après la fin de la transfusion, de façon aiguë, et avec une autre cause possible de SDRA [65]. Une quantité faible de produit sanguin labile (moins d'une poche) peut suffire à déclencher un TRALI.

Tableau II : Définition du TRALI : Conférence de consensus 2004 [62]

1. *Acute lung injury (ALI)*
 - a. *Début aigu*
 - b. *Hypoxémie*
 $PaO_2 / FiO_2 < 300\text{mmHg}$
ou $SpO_2 < 90\%$ en air ambiant
ou autre signe clinique d'hypoxémie
 - c. *Infiltrat bilatéral à la radiographie*
 - d. *Pas de signe d'insuffisance cardiaque gauche*
2. *ALI non existant avant la transfusion*
3. *Pendant ou dans les 6h après la transfusion*
4. *Pas de relation temporelle avec un autre facteur de risque de ALI**

* Si une relation temporelle avec une autre étiologie d'ALI est présente, le diagnostic recommandé est "possible TRALI"

2) Incidence

L'incidence réelle du TRALI est inconnue. Dans la littérature, elle varie entre 1/1220 et 1/25000 PSL transfusés.

Les PSL les plus fréquemment en cause sont les concentrés de plaquettes en premier lieu, mais aussi les concentrés de globules rouges, les plasmas ainsi que les cryoprécipités (Tableau III). Le TRALI est actuellement sous-évalué car son diagnostic est difficile et mal connu [60] [66]. En effet, les tableaux cliniques de ces principaux diagnostics différentiels post-transfusionnels sont très proches. De plus, les patients transfusés peuvent souvent présenter des pathologies avec décompensations respiratoires.

Tableau III : Incidence du TRALI selon les produits sanguins transfusés [32]

Auteurs, année	PFC	CPA	CGR	Cryoprécipité	Total
Silliman 1999 [67]					1/5000
Silliman, Boshkov et al. 2003 [68]	1/19411	1/1224	1/4410		1/1220
SHOT, cité in Kleinman, Caulfield et al. 2004 [64]	1/7400	1/88000	1/557000	1/500000	
Québec Hémovigilance, cité in Kleinman, Caulfield et al. 2004 [64]	1/61006		1/9306	1/58279	1/25073
Wallis 2003 [60]					1/5000 à 1/10000
Kopko, Marshall et al. 2002 [66]					1/25000
Silliman, Ambruso et al. 2005 [69]					1/5000 à 1/1323
Muller, Parpeix et al. 2004 [70]		1/14602			1/5000

En France, 19 cas de TRALI ont été authentifiés en 2006 par l'AFSSAPS (Figure 3), ce qui correspond à une incidence de 1/137712 PSL transfusés. L'évolution des cas de TRALI français tend à se stabiliser après avoir fortement augmenté de 2002 à 2004 (Figure 4).

Figure 3 : Effets indésirables post transfusionnels en 2006

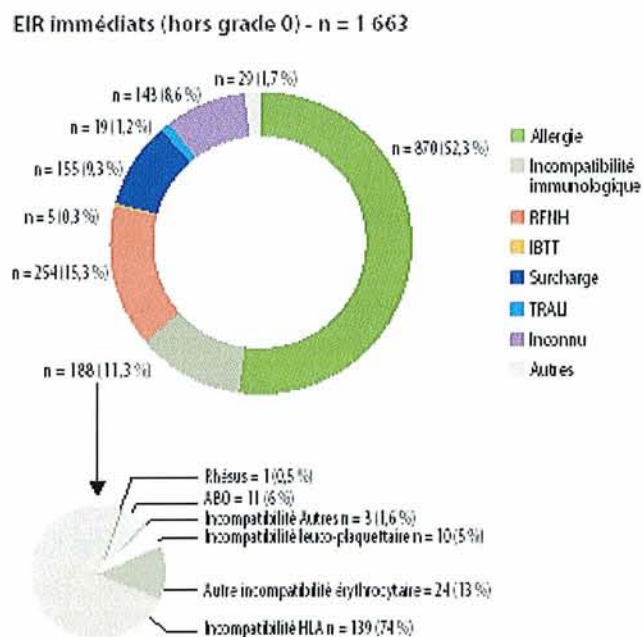
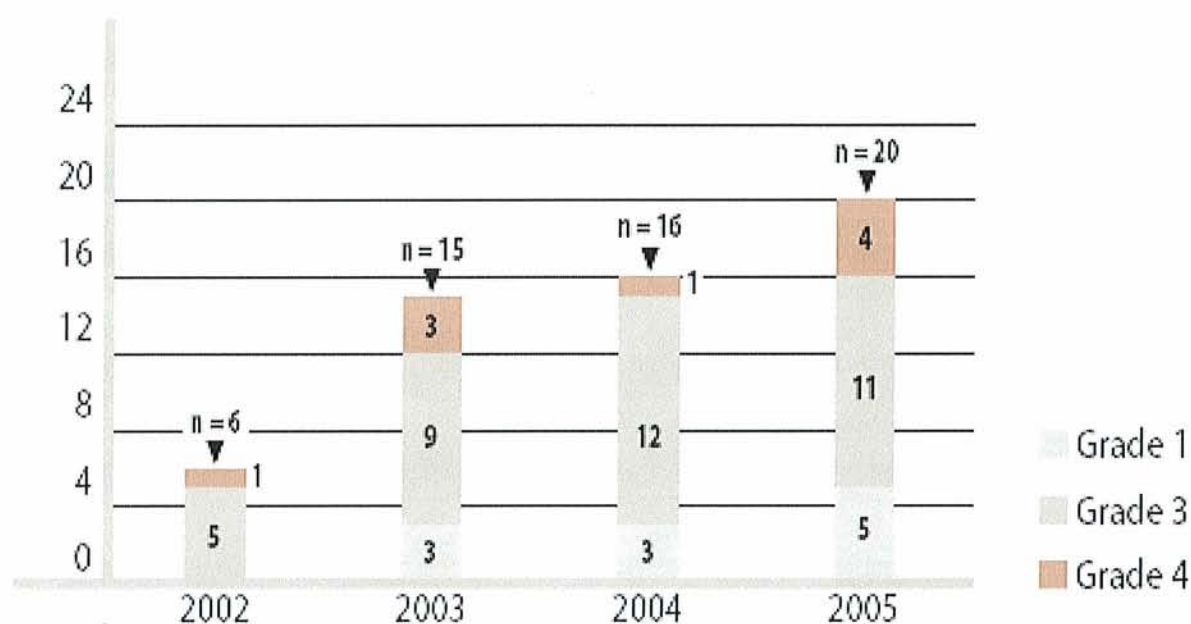


Figure 4 : Evolution des TRALI français de 2002 à 2005



3) *Physiopathologie*

Le TRALI représente un œdème pulmonaire inflammatoire majeur avec lésions de la membrane alvéolaire secondaire à une activation des granulocytes au contact de l'endothélium des capillaires pulmonaires. Cette lésion provoque une augmentation de la perméabilité des capillaires pulmonaires [71] et l'exsudation dans les alvéoles d'un liquide séreux riche en protéines avec un rapport protéines exsudées / protéines plasmatiques supérieur à 0,6.

Les mécanismes étiologiques et physiopathologiques précis conduisant à cette lésion sont encore mal connus, par contre les constatations anatomiques effectuées sur des patients décédés soulignent la présence de très nombreux polynucléaires neutrophiles dans les capillaires pulmonaires [69] [72]. Localement les cellules endothéliales et les parois des capillaires sont lésées et il y a une accumulation de polynucléaires, de monocytes, de macrophages et de plaquettes.

Physiologiquement, les polynucléaires « roulent » le long de la paroi des vaisseaux capillaires grâce à des interactions lâches avec les cellules endothéliales. Dans les poumons, le diamètre des capillaires est inférieur à la largeur des granulocytes et ralentit physiologiquement le transit de ceux-ci.

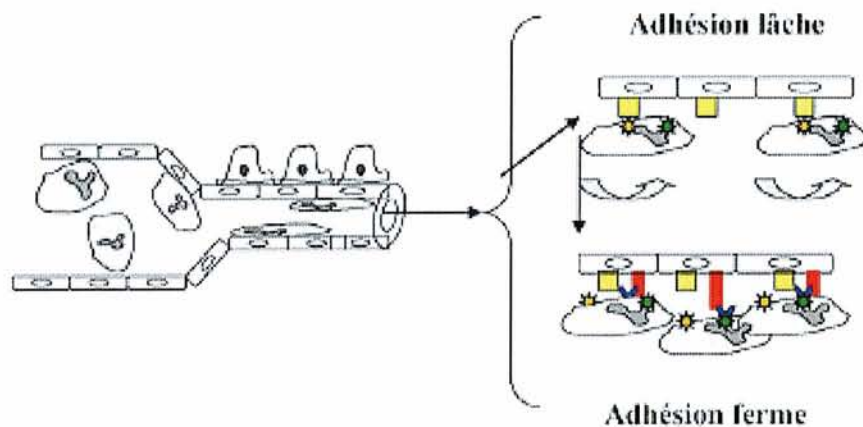
Le TRALI pour se déclencher, nécessite la survenue séquentielle de deux stades successifs. Le premier correspond à une situation de leucostase intra pulmonaire et le second à l'agression des endothéliums capillaires due à la libération des radicaux oxydants et des enzymes contenues dans les granules des polynucléaires neutrophiles [73].

La leucostase intra pulmonaire est expliquée par deux mécanismes :

- l'adhérence des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium (Figure 5) expliquée par l'exposition des molécules CD62P sur les cellules endothéliales et leur interaction avec leurs ligands leucocytaires PSGL-1 (CD162) ou sialyl-Lewis provoquent un ralentissement du transit et l'accumulation de leucocytes dans les vaisseaux capillaires pulmonaires. Cette activation endothéliale initiale constitue sans doute le substratum de l'apparition de situations à risque qui aboutissent à la séquestration intra pulmonaire des polynucléaires neutrophiles (PNN). Celle-ci est rapportée à l'activation de $\beta 2$ intégrines LFA-1 (CD11a/CD18) et Mac-1

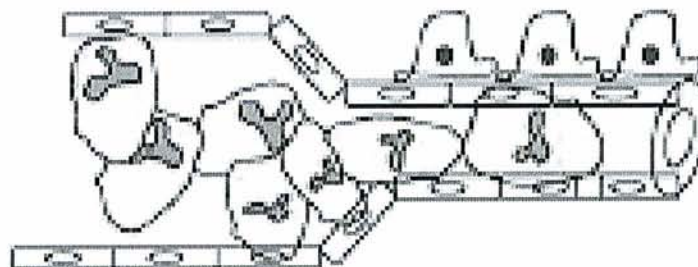
(CD11b/CD18) qui peuvent adhérer fermement aux molécules ICAM-1 exprimées sur les cellules endothéliales activées. Cette adhérence ferme provoque alors la séquestration durable des polynucléaires dans les vaisseaux capillaires pulmonaires, mais à ce stade il n'y a pas de lésion de la membrane basale alvéolo-capillaire, le malade est simplement dans une situation à risque de développer un TRALI.

Figure 5 : Leucostase des PNN par adhésion à l'endotélium



- la rigidification des polynucléaires neutrophiles (Figure 6). Elle correspond à l'absence de déformation au cours du passage dans les capillaires pulmonaires. Cette rigidification est réalisée par les médiateurs C5a et le PAF (Platelet activating Factor).

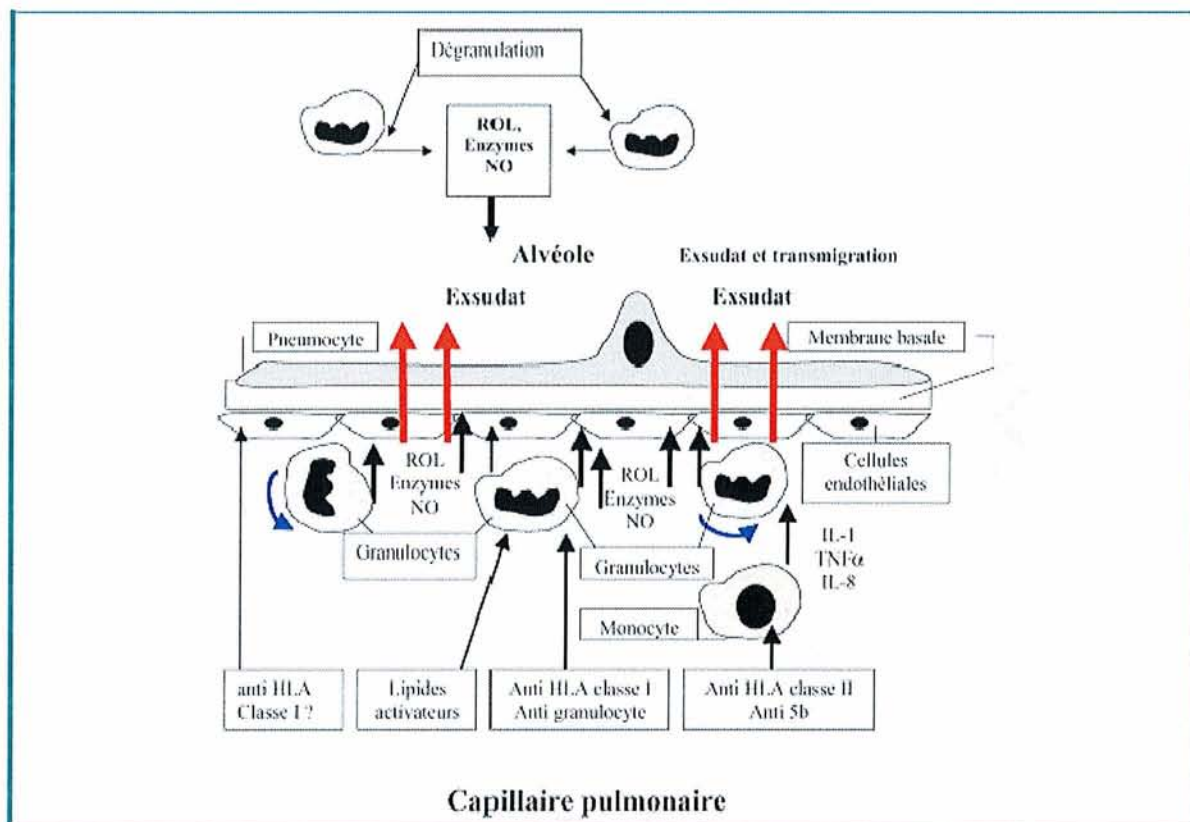
Figure 6 : Leucostase des PNN par rigidification



Au second stade, sous l'action d'un facteur déclenchant activant les polynucléaires survient une libération des radicaux oxygénés et des enzymes granulaires des polynucléaires au contact de l'endothélium. Ceci est directement responsable des lésions de la membrane basale endothéliale capillaire et conduit à l'apparition de l'œdème alvéolaire fait d'un exsudat séreux et cellulaire avec formation de membranes hyalines qui signent l'œdème pulmonaire lésionnel (Figure 7). 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 gravité de ce syndrome d'atteinte puis de détresse respiratoire.

Ce syndrome survient en général chez des malades prédisposés et cette susceptibilité particulière qui correspond effectivement à des situations cliniques où une leucostase pulmonaire est susceptible de se produire. Silliman et al. [74] dans une étude rétrospective, comparent dix patients avec TRALI avec un groupe contrôle de dix patients avec une réaction allergique post transfusionnelle. Dans le groupe TRALI, tous les patients ont une prédisposition clinique (infection chez cinq patients, chirurgie récente chez cinq patients et une transfusion massive). Dans le groupe contrôle, seulement deux patients ont une prédisposition. Ce syndrome survient donc le plus souvent chez des malades prédisposés puisqu'ils doivent avoir une leucostase pulmonaire. Le TRALI peut cependant être provoqué sans facteur prédisposant. Dans un modèle de poumons de rat ex vivo, Sachs et al [75] montrent que la perfusion d'anticorps anti-HLA seule peut provoquer un œdème pulmonaire ; par contre, un facteur favorisant préexistant augmente la rapidité d'installation et la gravité de l'œdème. En fait, émerge peu à peu un nouveau concept avec à la fois des formes « mild » et des formes « sévères » résultant de l'interaction d'un facteur déclenchant « fort » chez des patients non prédisposés ou d'un facteur déclenchant « faible » chez des patients très disposés (Figure 8).

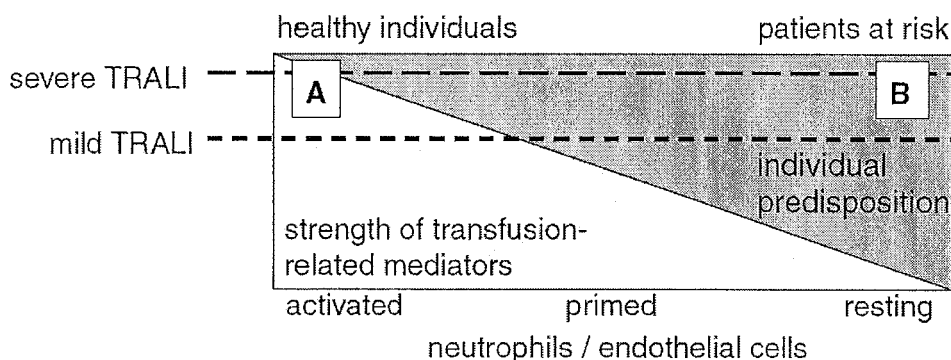
Figure 7 : Mécanismes des lésions capillaires et alvéolaires pulmonaires dans le TRALI [32].



Les éléments suivants apportés par une transfusion peuvent déclencher un TRALI :

1. Les anticorps antigranulocytes sont susceptibles d'activer les polynucléaires neutrophiles accumulés dans les capillaires pulmonaires et provoquent la libération d'enzymes, de radicaux oxygénés libres de NO lésant l'endothélium et la membrane basale alvéolaire.
2. Les anticorps anti-HLA de classe I peuvent aggraver directement les polynucléaires neutrophiles ainsi que les cellules endothéliales, les monocytes, les macrophages et éventuellement les pneumocytes.
3. Les lipides sont susceptibles d'activer les polynucléaires neutrophiles.
4. Les anticorps anti-HLA de classe II peuvent réagir avec les monocytes qui par le biais de la libération de cytokines pro inflammatoire (IL-1, IL-8, TNFα), activent les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales.

Figure 8 : Intensité de la forme clinique en fonction de la prédisposition individuelle et du facteur déclenchant.



A partir de cet état favorisant préalable, la transfusion sanguine va apporter le facteur déclenchant responsable de l'activité agressive des polynucléaires à l'endroit de la membrane alvéolaire. Différentes modalités étiologiques transfusionnelles, susceptibles de stimuler puis d'activer les polynucléaires neutrophiles et les endothéliums vasculaires, ont été invoquées, elles ne sont pas exclusives, mais indiquent clairement que le TRALI résulte de plusieurs mécanismes dont le point central est l'activation de leucocytes accumulés dans les capillaires pulmonaires.

Activation des PNN par les Ac Anti HLA classe I ou anti neutrophile :

La responsabilité des anticorps anti-granulocytes dans l'activation in vivo des polynucléaires neutrophiles dans le TRALI est connue depuis longtemps [76]. Il peut s'agir d'anticorps soit exclusivement anti-neutrophiles, soit d'anticorps anti-HLA de classe I. Ils se fixent alors directement sur les polynucléaires neutrophiles qui portent à leur surface les structures correspondantes et activent le complément. Leur rôle a été montré dans un modèle expérimental de perfusion de poumons isolés de lapin ex vivo par l'injection simultanée d'anticorps anti-5b (HNA-3a), de polynucléaires portant cet antigène et de plasma de lapin apportant le complément [77]. Dans ce modèle, l'injection de ces trois protagonistes était

nécessaire pour produire un œdème lésionnel sévère survenant dans des délais de 2 à 6 heures comparables à ceux observés en clinique humaine [72]. L'utilisation d'anticorps non spécifiques des antigènes portés par les polynucléaires cible ne provoquait pas le syndrome. La nécessité de l'injection de complément et le rôle du C5a sont aujourd'hui remis en cause. Les mêmes résultats ont été retrouvés chez le rat [78] [75]. Le rôle étiologique des anti-HLA a été fermement établi dès 1985 [79] à propos de 36 cas de TRALI dont 26 (72%) avaient reçu des produits sanguins contenant des anticorps anti-HLA de classe I correspondant à au moins un des antigènes du receveur. La cible des anticorps anti-HLA de classe I est représentée non seulement sur les polynucléaires neutrophiles mais aussi sur les cellules endothéliales et les pneumocytes. Ceci suggérait qu'en dehors de ce schéma simple d'agression directe de l'endothélium par l'activation des polynucléaires, d'autres mécanismes physiopathologiques étaient possibles. Il a en effet été montré à cet égard que les cellules endothéliales sont susceptibles de s'activer et de sécréter des cytokines pro-inflammatoires par pontage de leurs molécules HLA de classe I avec un anticorps en déclenchant les séquences de phosphorylation intracellulaire de la voie de l'inositol phosphate [80]. Dans ces événements, différents facteurs pro inflammatoires interviennent dans le C5a, le $TNF\alpha$, l'IL1 et l'IL8 créant une situation favorable à la survenue du TRALI [81]. L'agression directe de l'endothélium pulmonaire et des pneumocytes par des anticorps anti-HLA a été fortement suggérée par une observation privilégiée d'un cas de TRALI unilatéral survenu sur un poumon greffé, à la suite de l'injection de sang contenant un anticorps anti-HLA reconnaissant l'antigène HLA-B44. Dans ce cas, l'antigène B44 n'était en effet porté que par le poumon greffé [82] et il était bien sûr absent sur la surface des leucocytes du malade. Au plan étiologique la contribution des anti-granulocytes par rapport à celle des anti-HLA classe I est difficile à évaluer. Les anti-HLA sont les plus fréquemment en cause alors que les anti-granulocytes, bien que plus rares, semblent plus agressifs, comme ceci a été souligné à propos d'anticorps anti-5b granulo-agglutinants impliqués dans deux cas ayant eu une issue défavorable [83].

Activation des monocytes par les Ac anti HLA classe II :

L'absence d'expression des molécules HLA de classe II de la surface des polynucléaires avait antérieurement conduit à se dispenser de la recherche d'anticorps dirigés contre ces structures. Le rôle déclenchant de ces anticorps anti-HLA classe II dans des cas typiques de TRALI a été mis en évidence plus récemment [84] [85]. Cela a conduit à suspecter le rôle des monocytes. En effet, ces cellules portent à leur surface, non seulement les molécules HLA de classe I et l'antigène 5b, mais aussi les molécules HLA de classe II. Dans une étude in vitro, une augmentation de l'expression de marqueurs de l'inflammation, IL-1 β , TNF α et facteurs tissulaires (TF) sous l'influence d'anticorps anti HLA de classe II mis au contact de ces cellules a été observée. Celle-ci ne survient que si la cible antigénique est présente sur les cellules [86]. Dans une étude de cas de TRALI, des anticorps activateurs des monocytes étaient trouvés chez un des donneurs dans 14 des 16 cas positifs et dans 3 autres cas, l'anticorps était présent chez le receveur. Les anti-HLA classe II peuvent ainsi contribuer au TRALI par l'activation des cellules de la lignée monocyto-macrophagique. Ces cellules sont susceptibles d'attirer les polynucléaires neutrophiles par la libération de cytokines inflammatoires, d'induire l'apparition de molécules d'adhérence CD34 et CD31, et de provoquer l'expression des molécules HLA classe II sur l'endothélium des capillaires pulmonaires [87]. Ces cytokines ont été également suspectées de provoquer l'expression des molécules de classe II sur les neutrophiles eux-mêmes, ce qui, dans un contexte inflammatoire ou par le biais de la stimulation des cellules de la lignée monocyto-macrophagique, permettrait de soulever l'hypothèse d'une action directe de ces anticorps sur les neutrophiles [69].

Médiateurs lipidiques :

La possibilité de déclencher un TRALI par un mécanisme non immunologique a été évoquée, du fait de l'existence de nombreux cas où la présence d'anticorps responsables des réactions observées ne pouvait être établie. Le rôle déclenchant des lipides activateurs des polynucléaires et notamment de lysophosphatidylcholines apportés par le sang transfusé a été plus récemment proposé [74]. Ces composés lipidiques qui s'accumulent dans les poches de produits sanguins cellulaires au cours du stockage, ont une action activatrice sur les polynucléaires. La relation entre la présence de ces lipides et la durée de conservation du produit sanguin cellulaire a été établie expérimentalement en comparant la pathogénicité de

concentrés globulaires ou plaquettaires conservés à celui de concentrés frais dans un modèle de perfusion isolé de rat [88]. La libération de leucotriène E4 et l'œdème pulmonaire ne sont observés qu'avec les produits conservés dont l'injection doit en outre être précédée par une perfusion de lipo-polysaccharides (LPS). En dehors de la mise en exergue du rôle de lipides activateurs, ce modèle expérimental illustre la nécessité de la coïncidence de deux facteurs dans le déclenchement d'un TRALI. Le premier, représenté ici par la perfusion préalable de LPS, simulerait l'état clinique prédisposant, alors que pour le second, les lipides activateurs représenteraient le facteur déclenchant apporté par la transfusion.

Le TRALI inversé :

La physiopathologie du « TRALI inversé », plus rare , dans lequel l'anticorps est présent chez le receveur et est dirigé contre un antigène leucocytaire du donneur, n'a pas fait l'objet d'étude aussi extensive. Une pathogénie de même type impliquant la localisation et l'agression pulmonaire des leucocytes transfusés peut être supposée. On devrait alors voir cet accident diminuer, voire même disparaître du fait de l'utilisation de sang déleucocyté depuis 1998.

Le fait qu'un même conflit immunologique ne déclenche pas systématiquement ce syndrome suggère fortement le rôle primordial de l'existence de situations cliniques favorisantes. C'est ainsi que l'étude rétrospective de receveurs de PSL provenant d'une donneuse porteuse d'un anti-5b, impliquée dans un TRALI a montré que 13 des 36 receveurs étudiés (36,1%) avaient eu une réaction transfusionnelle, alors que cet antigène est présent chez 97% de la population de référence [66]. Ainsi, plusieurs catégories de pathologies favorisantes ont été identifiées notamment les hémopathies malignes sous chimiothérapie intensive, les pathologies ou les chirurgies cardiovasculaires et plus généralement les situations chirurgicales, les syndromes infectieux aigus, les transfusions massives et les traitements cytokiniques. Ainsi, le TRALI ne saurait être le résultat automatique de l'injection de plasma contenant certains lipides activateurs, ni même celui de l'injection d'un anticorps rencontrant sa cible antigénique chez le receveur.

La physiopathologie du TRALI est donc complexe et suppose la coïncidence d'au moins deux facteurs : le premier, inhérent à une situation pathologique ou thérapeutique reflète une activation de l'endothélium pulmonaire qui est responsable d'une stase intra pulmonaire des polynucléaires eux-mêmes stimulés, le second, inhérent à la transfusion sanguine elle-même, est représenté par l'activation des polynucléaires séquestrés sous l'effet d'anticorps ou de lipides activateurs. Cette activation aboutit à la libération du contenu de leurs granules qui agresserait directement la membrane capillaire et créerait les conditions de l'exsudation observée dans cet œdème pulmonaire lésionnel.

4) Diagnostic

(a) Diagnostic positif

Le diagnostic du TRALI est clinique.

Il se caractérise par :

- une installation insidieuse et rapidement progressive [64, 70, 89-92],
 - débutant en général dans l'heure suivant la fin d'une transfusion.
 - la définition consensuelle du TRALI retient un délai de survenu maximum de six heures après la transfusion.
 - de rares cas de TRALI ont été rapportés après ce délai [62].
- des signes cliniques :
 - respiratoires :
 - dyspnée, tachypnée, cyanose, toux et expectoration mousseuse riche en protéines [60, 68-70, 92].
 - Râles crépitants diffus dans les deux champs pulmonaires, prédominant souvent dans les zones déclives [69, 91, 93].
 - SpO₂ inférieure à 90% en air ambiant [64, 92].

- cardiovasculaires :
 - hypotension artérielle inconstante, ne répondant pas au remplissage vasculaire, tachycardie parfois, plus rarement hypertension [90, 91, 93-96].
- signes généraux :
 - fièvre, quasi constante [68, 69, 91-98], définie par l'élévation de 1°C ou plus de la température centrale par rapport à l'état antérieur.
- des signes radiologiques :
 - présence sur la radiographie thoracique en incidence frontale d'infiltrats pulmonaires bilatéraux formés d'opacités alvéolaires cotonneuses plus ou moins confluentes, pouvant aller jusqu'à l'aspect de « poumon blanc » bilatéral [67, 70, 96, 99]. Cependant, il a été décrit quelques cas avérés de TRALI sans œdème pulmonaire évident [66, 99].
- des signes biologiques :
 - Neutropénie transitoire, évocatrice mais inconstante [92, 95, 100]. Elle doit être recherchée précocement. Son absence ne permet pas d'éliminer un TRALI [89, 92, 95].
 - la gazométrie artérielle confirme le tableau d'hypoxie. Dans ce qui suit, la PaO_2 représente la pression partielle en O_2 du sang artériel et FiO_2 est la fraction d'oxygène du gaz inspiré.
 - un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 300mmHg définit l'« acute lung injury (ALI) »
 - un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur à 200mmHg signe le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
 - ces deux valeurs un peu arbitraires ont été définies comme caractéristiques du stade évolutif de l'atteinte pulmonaire [71].
 - cette évaluation se fait sans tenir compte de la PEP utilisée si on ventile le malade [26, 91, 92, 94, 101].
 - rapport protéines exsudées / protéines plasmatiques > 0,6

(b) Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels sont caractérisés par :

- Un **TACO**
- Un **œdème lésionnel** d'autre origine :
- Une **réaction anaphylactique transfusionnelle grave**, qui survient en règle générale précocement et sans délai par rapport à la transfusion. Ce qui domine ici le tableau respiratoire est un bronchospasme, avec tachypnée, sifflement expiratoire, stridor et cyanose. 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 confortent le diagnostic. Un œdème de Quincke peut aussi dominer le tableau clinique avec le risque immédiat d'asphyxie. Un collapsus, voire un état de choc ou un arrêt cardiaque peuvent s'installer. Il n'y a pas en général d'œdème pulmonaire, du moins au début de l'évolution, dans ce tableau aigu [67, 102].
- Un **accident transfusionnel par contamination bactérienne** où les manifestations associent fièvre, frissons, marbrures, hypotension, collapsus vasculaire pouvant aller jusqu'au choc septique [67]. Le tableau peut comporter un ALI ou un SDRA. L'atteinte pulmonaire est cependant rarement présente à la phase initiale, mais apparaît en général après quelques heures d'évolution [103].
- Un **accident hémolytique par incompatibilité ABO** [92] : ce diagnostic est facilement éliminé par le contexte clinique d'hémolyse intravasculaire aiguë et la vérification des documents transfusionnels.
- En pratique, il existe des formes de diagnostic plus difficile. Ce sont des cas où coexistent chez le même patient, des facteurs lésionnels et hémodynamiques d'origine transfusionnelle ou non. D'autres éléments anamnestiques comme les circonstances d'apparition, la relation chronologique [64], l'absence d'une autre cause de SDRA, les examens cliniques et paracliniques permettent d'évoquer ou

non un TRALI « possible ». Dans ces cas litigieux, les examens immuno-hématologiques qui ont un haut niveau de preuves, permettront d'affirmer le diagnostic [70].

5) *Traitement*

Il est le même que celui d'un SDRA d'autre origine. En particulier le traitement utilise l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique, qu'elle soit non invasive, ou par abord trachéal. L'application d'une pression expiratoire positive est indiquée [104]. En dehors de formes légères ne nécessitant qu'une oxygénothérapie, ces moyens (VM ou VNI) sont mis en oeuvre en milieu de réanimation.

En l'absence de signes de surcharge vasculaire, le traitement diurétique ou vaso dilateur n'a pas d'intérêt [90, 91, 93]. Pour maintenir un état hémodynamique satisfaisant, l'utilisation de médicaments vaso-presseurs est parfois indispensable.

Les traitements à visées immunologiques, comme la corticothérapie, n'ont pas fait la preuve de leur intérêt [90, 91, 93, 99].

6) *Conduite à tenir transfusionnelle*

Le TRALI est peu fréquent et sa survenue est difficile à prévoir et donc à prévenir. Aucun des éléments déclenchants ne semble à lui seul suffisant pour provoquer l'accident qui presque constamment survient sur un terrain prédisposé. Le TRALI n'est donc pas l'issue obligatoire de l'injection d'un produit sanguin susceptible de le provoquer mais plutôt le résultat de la coïncidence d'au moins deux événements par ailleurs indépendants [92].

L'attitude vis à vis des donneurs en cause qui sont, lorsqu'il s'agit de la transmission d'anticorps, des femmes immunisées par des grossesses, est difficile à définir et demande une étude organisée des cas, un recueil homogène et exhaustif des données et une étude immunologique attentive des conflits antigènes-anticorps impliqués. Enfin les conditions d'apparition de médiateurs activateurs des cellules sanguines et des endothéliums, liées à la

conservation, demandent également à être mieux précisées afin d'en proposer une prévention plus efficace.

A ce jour, pour les patients ayant présenté une suspicion de TRALI, les connaissances ne permettent pas de recommander des protocoles transfusionnels particuliers, mais des mesures sont à prendre.

Ainsi :

(a) Vis à vis du receveur

Pour toute nouvelle transfusion après l'incident, seront exclus les produits issus des donneurs potentiellement impliqués dans l'incident, ces produits faisant l'objet d'une quarantaine permettant la réalisation des explorations biologiques.

En cas de nouvelle indication transfusionnelle, les PSL d'autres donneurs peuvent être transfusés sans mesure spéciale.

Certaines mesures non retenues actuellement pourraient prévenir une récurrence. Par exemple, les PSL provenant de donneuses multipares pourraient être évités. La durée de conservation et le traitement des PSL peuvent aussi influencer la récurrence du TRALI.

(b) Vis à vis des PSL

L'EFS réalise le blocage de tous les produits adjacents du donneur potentiellement impliqué, et destinés à usage thérapeutique direct.

(c) Vis à vis des donneurs

Dès que l'incident est suffisamment documenté et que le diagnostic de TRALI est retenu : les donneurs de sexe féminin sont ajournés, dans l'attente des résultats immunologiques.

7) Evolution et pronostic

L'évolution peut parfois être favorable en quelques heures au prix d'une simple oxygénothérapie si l'oedème pulmonaire est modéré et peu hypoxémiant, [66]. Cette évolution est en général plus favorable que celle des SDRA d'autres origines où la mortalité est de 40 à 70%. Elle se fait dans plus de 80% des cas vers la résolution en 48 à 96 heures. Elle nécessite dans d'autres cas un traitement plus agressif, une prise en charge dans 72% des cas en réanimation par ventilation mécanique [98], et une hospitalisation plus prolongée, [90, 96, 98] Le décès peut survenir dans un tableau d'hypoxémie réfractaire. Le SDRA transfusionnel est actuellement selon les séries la deuxième ou troisième cause de mortalité transfusionnelle. Ces données sont susceptibles d'évoluer compte tenu de la relative méconnaissance et donc la sous-déclaration actuelle des cas de TRALI [96, 99]. La mortalité liée au TRALI varie de 5 à 20% selon les études [60, 70, 79, 90, 96-98]

8) Tests biologiques

L'enquête immunologique concerne le receveur et le (s) donneur (s) incriminé (s).

Les laboratoires de référence, désignés dans chaque procédure régionale, auront à réaliser la recherche des anticorps anti-leucocytaires : anti-HLA de classe I et II, anti-granuleux, et si nécessaire les groupages et épreuves de compatibilité croisée dans les systèmes précédemment cités.

Le dépistage des anticorps sera réalisé d'emblée et systématiquement chez le receveur et chez le (s) donneur (s) impliqués en privilégiant l'exploration des donneurs de sang de sexe féminin. L'enquête immunologique sera ensuite complétée si le dépistage des anticorps antileucocytaires s'avérait positif chez le receveur et/ou chez au minimum un donneur impliqué dans l'incident.

(a) Bilan immunologique pour le (s) donneur (s)

1ère étape

Seul le dépistage des anticorps anti-leucocytaires sera réalisé dans un premier temps. Ce dépistage peut être fait sur un échantillon de la plasmathèque associée au don, soit le résidu du tube de plasma conservé 42 jours soit une paillette de plasma, disponible au niveau de la sérothèque-donneurs régionale. Ce volume de plasma est suffisant pour un premier screening des anticorps anti-leucocytaires au regard des techniques de dépistage utilisées aujourd'hui par les laboratoires.

Les laboratoires de référence devront s'assurer que leurs techniques sont validées pour le dépistage des anticorps anti-leucocytaires (anti-HLA de classe I et II, anti-granuleux) sur plasma.

2ème étape

Les donneurs dont le résultat du dépistage s'avère positif, seront convoqués et leur sera prélevé un échantillon sanguin de 10 ml sur tube sec nécessaire au contrôle et à l'identification de l'anticorps, et aux épreuves de compatibilité croisée avec les cellules du receveur dans les systèmes correspondants (cf infra).

(b) Bilan immunologique pour le receveur

Les prélèvements sanguins sont réalisés chez le receveur au décours de l'incident et doivent être acheminés vers les laboratoires dans les délais requis. Cependant, si pour des raisons d'ordre logistique les échantillons ne pouvaient être acheminés dans ces délais (cas d'un incident survenant une veille de week-end), il est totalement concevable de différer la réalisation des prélèvements sanguins de 24 ou 48 heures afin de garantir la qualité des échantillons à réception au laboratoire. En effet, l'évolution du TRALI étant généralement favorable et la prise en charge thérapeutique non liée aux résultats des tests immunologiques, la réalisation des prélèvements sanguins n'est pas urgente.

Lorsque les prélèvements sanguins du receveur ne peuvent être différés (en cas de décès par exemple) ou que l'acheminement ne peut être effectué dans les délais, les laboratoires devront en être avertis. Ils devront privilégier la réalisation des groupages par des techniques de biologie moléculaire. La conservation des cellules en vue d'une éventuelle épreuve de compatibilité croisée ne sera pas réalisée.

Traitement des prélèvements sanguins du receveur

1ère étape

Les tests et manipulations suivants seront réalisés systématiquement :

- Dépistage des anticorps anti-leucocytaires (anti-HLA de classe I et II, anti-granuleux) dans le sérum et identification en cas de dépistage positif.
- Phénotype granulocytaire par les techniques sérologiques (granulo-agglutination et immunofluorescence). Ce test doit être réalisé à réception des échantillons sanguins au laboratoire en raison de la courte viabilité des polynucléaires neutrophiles. La détermination du phénotype granulocytaire est cependant possible pour certains antigènes (antigènes HNA1a, HNA1b, HNA1c) par des techniques de biologie moléculaire ce qui permet pour les laboratoires qui les pratiquent de différer le traitement du prélèvement.
- Séparation et congélation des lymphocytes en vue d'une éventuelle détermination du phénotype HLA par des techniques sérologiques ou d'une épreuve de compatibilité croisée.
- Préparation d'un culot de globules blancs en vue de l'extraction d'ADN pour la réalisation éventuelle du phénotype HLA ou granulocytaire par des techniques de biologie moléculaire (PCR).

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

2ème étape

Les tests suivants seront réalisés en 2ème intention

- En cas de recherche d'anticorps positive chez un donneur, le bilan sera complété par :
 - la détermination du phénotype du receveur dans le système correspondant à partir du matériel biologique qui aura été conservé (lymphocytes congelés, ADN).
 - une épreuve de compatibilité croisée dans le système correspondant entre le sérum du donneur immunisé et les cellules du receveur (lymphocytes congelés).
- En cas de recherche d'anticorps positive chez le receveur, les donneurs impliqués seront convoqués, un échantillon de sang total sur anticoagulant leur sera prélevé pour la détermination du groupage et la réalisation d'une épreuve de compatibilité croisée dans le système correspondant.

VII) Outils diagnostiques pour différencier l'œdème pulmonaire hydrostatique et lésionnel.

Des antécédents cardiaques, une balance hydrique positive, un examen clinique en faveur d'une décompensation cardiaque gauche et l'absence de facteurs de risque de SDRA établissent une probabilité en faveur d'un TACO. Dans de nombreux cas un doute persiste [105, 106] mais les tests diagnostique du TACO sont souvent invasifs et les tests sérologiques du TRALI ne sont pas suffisants.

Différents examens complémentaires, présentés par la suite, peuvent orienter le diagnostic.

1) La pression artérielle pulmonaire d'occlusion

La mesure de la PAPO est l'examen de référence pour différencier un œdème pulmonaire hydrostatique ou lésionnel. Cette mesure reste toutefois invasive et certaines études suggèrent que le monitoring hémodynamique invasif augmente la morbidité et la mortalité [107]. De plus la PAPO n'est qu'un reflet des pressions gauche à un moment donné et elle ne reflète pas l'intégrité de la barrière alvéolo capillaire. Par exemple, pendant un infarctus du myocarde avec OAP, la PAPO peut induire en erreur en restant inférieure à 18mmHg. Par ailleurs, lors du SDRA, une défaillance cardiaque gauche peut survenir et amener une PAPO supérieure à 18mmHg [108, 109]. Ainsi, la mesure de la PAPO est invasive et manque de spécificité et de sensibilité. Son utilisation est donc devenue obsolète dans le diagnostic de SDRA [26, 110].

2) Rapport protéines de l'œdème alvéolaire / protéines plasmatiques

Le rapport protéines de l'œdème alvéolaire / protéines plasmatiques est considéré comme un test sensible et spécifique de l'intégrité de la barrière alvéolo capillaire [111]. Un rapport inférieur à 0,65 signe un mécanisme transsudatif et suggère un œdème hydrostatique [112]. Cette technique n'a pas été validé chez l'ensemble des patients, elle est restreinte aux patients intubés et sa validité chez les patients avec forme chronique d'œdème pulmonaire est mise en doute. Le prélèvement doit être réalisé dès l'intubation car les caractéristiques de l'épanchement varient par la suite [4].

3) Radiographie thoracique

L'apparence générale de la radiographie thoracique n'identifie pas le mécanisme spécifique de l'œdème [113]. Cependant, certains aspects radiologiques peuvent être évocateurs d'un œdème hydrostatique ou lésionnel (Tableau IV).

Tableau IV : Aspects radiologiques du diagnostic différentiel entre œdème de surcharge et TRALI [32].

Aspect radiologique	Oedème de surcharge	Œdème non cardiogénique (TRALI)
Silhouette cardiaque	Normale ou élargie	Habituellement normale
Taille des hiles	Elargie	Normale
Distribution vasculaire	Equilibrée ou redistribution vers les sommets	Normale
Distribution de l'œdème	Péri hilaire	Cotonneux, périphérique
Epanchement pleuraux	Présents	Habituellement absents
Œdème péri bronchique	Présent	Habituellement absent
Lignes de Kerley	Présentes	Habituellement absentes
Bronchogramme aérique	Habituellement absent	Habituellement présent

4) Echocardiographie

La mesure échocardiographique de la fraction d'éjection du ventricule gauche est un test sensible et spécifique de la fonction systolique. Mais une valeur normale est compatible avec un œdème pulmonaire hydrostatique par dysfonctionnement diastolique du ventricule gauche [114].

5) *B-type Natriuretic Peptide*

Les BNP sont une neurohormone cardiaque sécrétée par les ventricule en réponse à une surdistension [115]. Le taux de BNP est un indicateur sensible et spécifique de dyspnée d'origine cardiaque indépendant de la nature de la dysfonction cardiaque [116]. Cependant une nouvelle étude chez les patients critiques monitorés par cathétérisme cardiaque droit n'a pas montré de corrélation entre PAPO et BNP [117, 118]. Cela peut refléter le fait que chez les patients critiques, le taux de BNP change moins rapidement que sa demi vie le suggère [119]. Des Taux de BNP élevés sont observés au cours du SDRA sans dysfonction du ventricule gauche [119, 120]. De plus, le taux de BNP est élevé dans le cœur pulmonaire du SDRA [121, 122] alors que les niveaux sont d'habitude plus faibles dans les défaillances cardiaques droites par rapport au dysfonctions cardiaques gauches [123]. Un taux de BNP inférieur à 250pg/mL exclu l'œdème pulmonaire hydrostatique chez un patient critique. Dans une étude récente de Zhou et Al [124], la mesure de BNP est réalisé avant et après transfusion de CGR chez 21 patients avec signes cliniques de TACO et 19 patients sans signe clinique de TACO. Une augmentation de plus de 50% du taux de BNP a une sensibilité de 80% et une spécificité de 89% pour le diagnostic de TACO, sans toutefois différentier TRALI et TACO.

B) Etude de l'incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy et au CHU de Reims

I) Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective menée de 1996 à 2006 au CHU de Nancy et de 2000 à 2008 au sein du CHU de Reims. Elle concerne les patients bénéficiant d'une transfusion sanguine à l'origine d'un EIR à type de détresse respiratoire.

1) Matériel

Nous avons recensé l'ensemble des patients transfusés ayant été l'objet d'une déclaration d'EIR compatible avec une détresse respiratoire.

(a) A Nancy

La base de données TRACE LINE du service d'hémovigilance du CHU de Nancy permet de regrouper toutes les déclarations d'EIR. Ces déclarations sont établies par les infirmières diplômées d'état ayant la responsabilité de la transfusion. Chaque EIR est classé dans l'un des onze items proposés par TRACE LINE (Tableau V). Les patients susceptibles d'être victimes d'un TRALI ou d'un TACO font partie des deux items « Malaise, hypotension artérielle, dyspnée, tachycardie » ou « Manifestation de surcharge (OAP, hyper TA) ». Chaque déclaration est à l'origine d'une enquête clinique et paraclinique par le correspondant d'hémovigilance qui définit l'étiologie de l'accident transfusionnel. Cette enquête aboutit à l'établissement d'une FEIR.

Tableau V : Items de déclaration d'accidents transfusionnels.

- ♦ *Frisson et hyperthermie*
- ♦ *Frisson*
- ♦ *Hyperthermie*
- ♦ *Erythème, prurit, manif allergique*
- ♦ *Douleur (sauf site d'injection)*
- ♦ *Douleur (au site d'injection)*
- ♦ *Malaise, hypo TA, dyspnée, tachycardie*
- ♦ *Nausées, vomissements*
- ♦ *Manif, surcharge (OAP, hyper TA)*
- ♦ *Hypotension grave*
- ♦ *Autres.*

(b) A Reims

Le médecin responsable de la transfusion sanguine constate l'EIR et en fait part directement par téléphone au correspondant d'hémovigilance. Une enquête est alors réalisée par ce dernier et aboutit après enquête à une FEIR.

Les EIR compatibles avec un TACO ou un TRALI correspondent à des patients présentant comme manifestations cliniques l'un des cinq items « dyspnée », « cyanose », « désaturation » « toux » et « œdème aigu du poumon » sur la FEIR (Annexe 1).

2) Méthodes

La revue de chaque dossier médical des patients victimes d'EIR susceptibles d'être un TRALI ou d'un TACO a permis de compléter une fiche de recueil de données (Annexe 2). Cette fiche regroupe les informations suivantes :

- âge et antécédents du patient : insuffisance cardiaque, rénale.
- clinique :
 - délai d'apparition et durée des symptômes
 - dyspnée, cyanose, toux, expectoration
 - variation de température corporelle supérieure à 1°C.
 - hypo et hypertension artérielle (variation de pression artérielle supérieure à 20% entre la pression la plus extrême dans les 6 heures après la transfusion et la pression artérielle pré transfusionnelle)
 - tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 20% entre la fréquence cardiaque la plus haute dans les 6 heures après la transfusion et la fréquence cardiaque pré transfusionnelle)
 - PAPO (Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion)
 - auscultation pulmonaire : présence de crépitations dans les deux champs pulmonaires
- Radiologie : aspect de la radiographie thoracique (syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral)
- Echographie cardiaque : dysfonction ventriculaire gauche définie par une FEVG < 60% ou un trouble de la relaxation
- Biologie : FiO₂ la plus haute dans les 6 heures après la transfusion
PaO₂, SpO₂ les plus basses dans les 6 heures après la transfusion
Globules blancs, BNP et Troponine dans les suites immédiates de l'EIR
- Réponse aux traitements entrepris (diurétique, remplissage vasculaire, adrénaline, antihypertenseur)
- Terrain favorisant le TRALI (hémopathie maligne, chimiothérapie, pneumopathie, ...)

A partir de cette base de données, nous avons distingué 3 groupes de présentation clinique différente : surcharge volémique, TRALI, autres (HTA isolée, allergie, infection).

La définition du TRALI est celle proposée en 2004 (Tableau VI) comme étant un SDRA survenant dans les 6 heures après une transfusion. La différence entre un TRALI et un TACO est basée sur l'échographie cardiaque (ventricule gauche dilaté, hypokinétique ou sténose mitrale serrée), le taux de BNP (> 250 pg/ml pour le TACO) [125] et l'efficacité du traitement diurétique (augmentation de la SpO_2). La PAPO, étant une donnée souvent manquante, n'est pas prise en compte dans cette étude.

La base de données de l'EFS (Etablissement Français du Sang) nous a permis de dénombrer les patients transfusés, la quantité de PSL et leur nature (CGR, PFC, CGA).

Tableau VI : Définition du TRALI : Conférence de consensus 2004 [62]

1. *Acute lung injury (ALI)*
 - a. *Début aigu*
 - b. *Hypoxémie*
 $PaO_2 / FiO_2 < 300\text{mmHg}$
ou $SpO_2 < 90\%$ *en air ambiant*
ou autre signe clinique d'hypoxémie
 - c. *Infiltrat bilatéral à la radiographie*
 - d. *Pas de signe d'insuffisance cardiaque gauche*
2. *ALI non existant avant la transfusion*
3. *Pendant ou dans les 6h après la transfusion*
4. *Pas de relation temporelle avec un autre facteur de risque de ALI**

* Si une relation temporelle avec une autre étiologie d'ALI est présente, le diagnostic recommandé est "possible TRALI"

II) Résultats

1) Population

A Nancy, l'analyse de la base de données de déclaration d'EIR a permis de dénombrier 86 accidents transfusionnels qualifiés de surcharge volémique et d'hypoxie. 45 d'entre eux se réduisent à une HTA isolée et n'ont pas été inclus dans cette étude rétrospective. Le recueil de données établi pour les 41 patients admis dans cette étude est résumé dans les tableaux VIa et VIb. A Reims, nous avons inclus dans cette analyse 12 patients présentant un EIR à type de dyspnée et d'OAP dont les données sont résumées dans les tableaux VIIa et VIIb.

L'âge médian est de 71 ans (77 ans pour les TACO et 14 ans pour les TRALI) avec des valeurs extrêmes de 1 à 97 ans à Nancy. A Reims, l'âge médian est de 77 ans (72 ans pour les TRALI et 80 ans pour les TACO) avec des valeurs extrêmes de 12 à 88 ans.

Le sex ratio dans chacun des deux CHU est de 1,4 hommes pour 1 femme.

2) Incidence du TRALI et du TACO

(a) A Nancy

Selon le service d'hémovigilance

Un seul EIR est identifié « TRALI » dans la base de données du service d'hémovigilance du CHU de Nancy entre 1996 et 2006. Ce patient était déclaré en surcharge volémique par les infirmières dans la base de données TRACE LINE. L'enquête du correspondant d'hémovigilance a permis d'établir le diagnostic de TRALI. Les cas de TACO sont eux dénombrés à 37 par le service d'hémovigilance.

Selon l'analyse rétrospective des EIR

Le recueil de données a permis de différencier les patients avec TRALI, TACO ou autre, selon la définition de la conférence de consensus de 2004 sur le TRALI. Ces patients sont exposés dans les tableaux VIIIa et VIIIb .

- 10 patients ont une présentation clinique de TRALI, alors qu'un seul patient (patient 9 tableau VIIIa) avait été préalablement diagnostiqué pour un TRALI après enquête du service d'hémovigilance.
- 28 patients correspondent à un TACO.
- 3 patients correspondent à une clinique d'allergie post transfusionnelle avec signes cutanés dominant le tableau clinique.

Tous les patients identifiés TRALI par notre étude des EIR avaient été déclarés comme étant des TACO par le service d'hémovigilance (Tableau VII)

Tableau VII : Concordance des déclarations à Nancy

		Hémovigilance			
		TACO	TRALI	Autre	
Définition 2004	TACO	28			28
	TRALI	9	1		10
	Autre			3	3
		37	1	3	41

Tableau VIIIa : Caractéristiques des patients TRALI au CHU de Nancy.

Patient	Age	Insu cardiaque ou Insu rénale chronique	PSL/Nombre	Clinique								Radiologie				Biologie						Traitement				Diagnostic			
				Délai d'apparition	Durée des symptômes	Dyspnée	Cyanose	Rales crépitants	Variation de température >1°C	TA	Tachycardie	Signes associés	Normale	Infiltrat	Infiltrat bilatéral	Echo cœur (FEVG)	FiO2	PaO2	SpO2	Neutropénie	BNP	Troponine	RV	Diurétique		Autre	Amine	Réponse au tt	
1	45	-	CGR 2	2h30-3h30		+		+	N	N	+					N	3L		0,93	-				+				-	TRALI
2	6		CGR 1 CPA 1	Pendant		+			N	HTA	+			+			0,21		0,92	-				+				+	TRALI
3	92	-	CGR 2	2h-3h	7h			+	N	HTA	+						1L		0,92	-				+				+	TRALI
4	79		CGR 2	0h30-4h	13h	+			O	N	+		+	+			0,4		0,96	-				+	Ris HSH		+	TRALI	
5	42		CPA 1	0h30	10h	+			N	N	+		+				0,5	61	0,91	-							+	TRALI	
6	2		CPA 1	Pendant		+				N														-	HSH, Polaramine		+	TRALI	
7	11		CPA 1	Pendant					N								0,21		0,9						HSH, Polaramine			TRALI	
8	1		CPA 1	Pendant		+	+		N	Hypo TA	+														Solumédrol		+	TRALI	
9	17	-	CPA 1	Après 100cc	12h	+		+	O	+	+			+	+	N	0,21		0,91	+			+	-	HSH, Polaramine	+	+ en réa	TRALI	
10	10	-	CPA 1	2h	48h	+		+	O	+	+			+	+	N	3,5L		0,98				+	+	O2	-	-	TRALI	

Tableau VIIIb : Caractéristiques des patients TACO et autre au CHU de Nancy

Patient	Age	Insu cardiaque ou Insu rénale chronique	PSI/Nombre	Clinique										Radiologie				Biologie					Traitement					Diagnostic
				Délai d'apparition	Durée des symptômes	Dyspnée	Cyanose	Rales crépitants	Variation de température >1°C	TA	Tachycardie	Signes associés	Normale	Infiltrat	Infiltrat bilatéral	Echo cœur (FEVG)	FiO2	PaO2	SpO2	Neutropénie	BNP	Troponine	RV	Diurétique	Autre	Amine	Réponse au tt	
1	92	+	CGR 2	0h40-4h40	4h	-		+	O	HTA	-											+			+	TACO		
2	84	-	CGR 3	0-5h	4h	+		-	N	HTA	+						0,21		0,93	-			+		+	TACO		
3	62	-	CGR 1	0h30-2h30		+		+	N	HTA	+											+		-	+	TACO		
4	90	+	CGR 4								-											+			DC a 48h IDM OAP	TACO		
5	92	+	CGR 3	3h	12h	+				HTA	-			0,45					-			+	Ris Eup		+	TACO		
6	54	+/IRC	CGR 2	1h-3h	3h				N	N	+			+	+		50%		0,83	-	-		+	VNI	+	TACO		
7	78		CGR 1	Pendant		+		+	N	HTA							0,21		-			+			+	TACO		
8	65	IRC	CGR 2	Pendant		+				HTA				0,70									Dialyse			TACO		
9	89	-	CGR 3	0h45-4h15		+	-	+	N	HTA	+			+	+		6L		0,97	+			+	Eup	-	+	TACO	
10	88	+	CGR 1	2h-4h	6h	+	-	-	N	HTA	-		N				8L		0,94	-		3,48	+	Ris	-	+	TACO	
11	84		CGR 4	1h30-6h30	24h	+		+	N	N	-						8L		0,88	-			+	Ris			TACO	
12	97	+	CGR 3	0-2h30	7h	+	-	+	N	HTA	-			0,70			5L		0,95	-	268	0,18	+	Eup	-	+	TACO	
13	68	+	CGR 1	1h30/3h	2h	+		+	N	HTA	-		+	0,25			1		0,8	+			+	Ris		+	TACO	
14	60	+	CGR 2						N	N	+			0,45									+			+	TACO	
15	80	+/IRC	CGR 1			+	+	+		HTA	-		+				4L	79		-			+			+	TACO	
16	84	+	CGR 2	1h30-4h		-			O	HTA	-						3L		1	-			+			+	TACO	
17	71	+/IRC	CGR 1							HTA				0,50						-		0,17		Dialyse			TACO	
18	83	+	CGR 1			+		+	N	HTA			+	0,45			3L	41	0,81	+			+			+	TACO	
19	85	+	CGR 2			+		+	N	HTA	-		+	+			6L		0,82	-			+	Ris		+	TACO	
20	75	IRA	CGR 2	3h-6h30		+			N	HTA	+		+	+			0,5		0,8			0,87	+	Ris		DC à 24h	TACO	
21	73	+/BPCO	CGR 2			+											0,5		0,82							+	TACO	
22	65	+/IRC	CGR 4			+			N	HTA	-		+	+	N		0,21		0,89	-			+			+	TACO	
23	76	+	CGR 2	0h15-3h30		+			N	N			+	+	0,25		4L		0,98	+	N		+			+	TACO	
24	73	+	CGR 1	1h30		+		+	N	HTA			+	+			1		0,93				+	Ris		DC J1 autre	TACO	
25	70	+/IRC	CGR 3											0,60									+	DP			TACO	
26	68	+	CGR 2			+								0,25									+	dobu		+	TACO	
27	85	+/IRC	CGR 1	11h	24h	+	+	+		HTA	-		+	G	IM RA		1L		0,92	-			+	Solumedrol			TACO	
28	65	+	CGR 1			+		+	N	HTA				0,20			2L		0,95				+			-	TACO	
29	14		CPA 1	Pendant							+		N							-			+			Autre		
30	20		CPA 1		0	-	-			HypoTA	+	Erythème	N		N		0,21		0,98	-		+	-	HSH, Polaramine	-	+	Autre	
31	20	-	CPA 1		0+	-	-			N	+	Urticaire					1		0,95					HSH, Polaramine	-	+	Autre	

Les données concernant les quantités de PSL transfusées sur les 11 années de l'étude ont permis de déterminer l'incidence du TRALI et du TACO résumées dans le tableau suivant (Tableau IX).

Tableau IX : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy de 1996 à 2006.

Incidence		D'après hémovigilance		D'après définition 2004		En France		Dans le monde	
		TRALI	TACO	TRALI	TACO	TRALI	TACO	TRALI	TACO
Patients transfusés (n)	38500	1/38500	1/1040	1/3850	1/1375	-	-	-	1/100
PSL (n)	345737	1/345737	1/9344	1/34573	1/12347	1/108990	1 /13400	1/5000	-

Ainsi l'incidence des cas de TRALI initialement authentifiés est estimée à 1 pour 345737 PSL transfusés et l'incidence déterminée après cette étude est de 1 pour 34573 PSL transfusés.

D'autre part, l'incidence du TACO est passée de 1/9344 PSL transfusés à 1/12347 PSL transfusés.

(b) A Reims

Trois accidents transfusionnels sont identifiés « TRALI » par le service d'hémovigilance du CHU de Reims entre 2002 et 2008.

Sur la base de la définition de la conférence de consensus de 2004 sur le TRALI, l'étude a permis de différencier les patients avec TRALI, TACO ou autre. Ces patients sont exposés dans les tableaux Xa et Xb.

- 3 patients ont une présentation clinique de TRALI.
- 3 patients correspondent à un TACO.
- 5 patients correspondent à une clinique d'allergie post transfusionnelle avec signes cutanés dominant le tableau clinique.
- 1 patient présente une réaction fébrile.

Tableau Xa : Caractéristiques des patients TRALI au CHU de Reims.

		Clinique										Radiologie			Biologie				Traitement													
Patient																																
1	72	F	DC		1 CPA	1h30	48h	+	+	+	O	Normale	+	+	+	+	+	Normale	61	56	0,55	+				+	O2					TRALI
2	62	M	3	-	13 CGR 11 PFC 1 CPA 8 CGR 3 PFC 1 CP	30min	6 j	LOT	-		O	Normale	+		-	+	+		1	55	0,74	-			2,1		PEP 10, Dialyse	NA	+			TRALI
3	79	F	-	-	1 CP	0 à 8h30	30min				N	Normale	-		+	+	Normale	Normale	0,65		0,93		6346			+				-		TRALI

Tableau Xb : Caractéristiques des patients TACO et autre au CHU de Reims

					Clinique										Radiologie				Biologie					Traitement						
Patient	Age	Sexe	gravité de l'IT	Insu cardiaque	PSL/Nombre	Délai d'apparition	Durée des symptômes	Dyspnée	Cyanose	Râles crépitants	Variation de température >1°C	TA	Tachycardie	Signes associés					FIO2	PaO2	SpO2	Neutropénie	BNP	Troponine	RV	Diurétique	Autre	Amine	Réponse au tt	Diagnostic
1	87	F	3		1 CPA 1	Pendant		+	-		O	Normale	-	-							>0,9									TACO
2	80	M	1		1 CGR	Pendant		+			O	Normale	-	-					41		>0,9									TACO
3	50	F	1	-		2h30		+	+	+	N	HypOTA	-							0,74										Réaction fébrile
4	88	M	1		1 CGR	Pendant		+	-		O	Normale	-							>0,9										
5	65	F	3		1 CPA	Pendant		+	-	+	N	Normale		Urticaire, Œdème de Quincke						<0,9	-									Allergie
6	26	M	1	-	1 CPA	Pendant		+	-	-	N	Normale	-	-	+				0,2	95	0,75				-	O2	-	+		Allergie
7	73	M	1		1 PFC	50min		+	-		O	HypOTA	+	Urticaire					1,51	0,45					-	Corticoïdes	-	+		Allergie
8	19	M	1	-	1 CPA	Pendant		+	-		N	Normale	-	Urticaire					0,21	>0,9	-					Corticoïdes		+		Allergie
9	12	M	1		1 CPA	Pendant		+	-		N	Normale	-	-						>0,9						Corticoïdes		+		Allergie

Le diagnostic établi après revue des dossiers est en accord avec celui établi par le service d'hémovigilance (Tableau XI).

Tableau XI : Concordance des déclarations à Reims

		Hémovigilance			
		TACO	TRALI	Autre	
Définition 2004	TACO	3			3
	TRALI		3		3
	Autre			6	6
		3	3	6	12

Les données concernant les quantités de PSL transfusées sur les 8 années de l'étude ont permis de déterminer l'incidence du TRALI et du TACO résumées dans le tableau suivant (Tableau XII).

Tableau XII : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Reims de 2002 à 2008.

Incidence		D'après hémovigilance		D'après définition 2004		En France		Dans le monde	
		TRALI	TACO	TRALI	TACO	TRALI	TACO	TRALI	TACO
Patients transfusés (n)	17324	1/5774	1/5774	1/5774	1/5774	-	-	-	1/100
PSL (n)	119010	1/39670	1/39670	1/39670	1/39670	1/108990	1 /13400	1/5000	-

Comme aucun cas supplémentaire de TRALI n'a été identifié par cette étude, l'incidence du TRALI est alors de 1/39670 PSL transfusés

D'autre part, l'incidence du TACO est de 1/39670 PSL transfusés, identique à celle du TRALI.

3) Nature des PSL

(a) Au CHU de Nancy

Selon les données de l'hémovigilance, le TRALI diagnostiqué a bénéficié d'un CPA. Sur les 37 cas de TACO, 32 ont bénéficié de CGR, 6 de CPA et un de PFC.

Selon cette étude, sur les 10 patients présentant un TRALI, 4 ont bénéficié de CGR, 7 de CPA et aucun d'entre eux n'a bénéficié de PFC. Tous les patients avec un TACO étaient transfusés d'au moins un CGR, un seul d'entre eux a bénéficié d'un PFC (concomitamment à un CGR) et aucun d'un CPA (Tableau XIII).

Les 7 CPA en cause étaient déleucocytés dont un irradié. Tous les CGR étaient également déleucocytés. Aucun de ces produits n'était déplasmatisé.

Sur les 14 PSL en cause, 8 (57%) sont issus de donneurs féminins et 6 de donneurs masculins. En particulier sur les 7 CPA en cause, 4 sont issus de donneurs féminins.

Les 14 donneurs des PSL en cause sont tous des donneurs réguliers. Ces donneurs n'ont pas fait l'objet d'autres EIR d'après les données de l'EFS Lorraine Champagne.

Tableau XIII : Nature des PSL associés à la survenue d'un TRALI ou d'un TACO au CHU de Nancy

	Nombre de patients exposés d'après hémovigilance		Nombre de patients exposés d'après définition 2004	
	TRALI	TACO	TRALI	TACO
Population totale	1	37	10	28
Exposition à une transfusion de CGR	0	32	4	28
Exposition à une transfusion de CPA	1	6	7	0
Exposition à une transfusion de PFC	0	1	0	1

La nature des PSL en cause permet de définir l'incidence du TRALI et du TACO (Tableau XIV)

Tableau XVI : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy en fonction de la nature des PSL.

		Incidence d'après hémovigilance		Incidence d'après définition 2004	
		TRALI	TACO	TRALI	TACO
CGR (n)	222000	0	1/6937	1/55000	1/7928
CPA (n)	38250	1/38250	1/6375	1/5464	0
PFC (n)	47200	0	1/47200	0	1/47200

L'incidence des cas de TRALI pour la transfusion de CGR est de 1 pour 55000, de 1 pour 5464 pour la transfusion de CPA et aucun cas de TRALI pour les PFC.

L'incidence des cas de TACO pour la transfusion de CGR est de 1 pour 7928, de 1 pour 47200 pour la transfusion de PFC et aucun cas de TACO pour les CPA.

(b) Au CHU de Reims

Les données de l'hémovigilance sont en accord avec les résultats de l'étude. Ainsi, sur les 3 patients présentant un TRALI, 2 ont bénéficié de CGR, 3 de CPA et 2 d'entre eux de PFC. Sur les trois patients avec un TACO, un seul était transfusé d'un CGR, 2 d'entre eux ont bénéficié d'un CPA et aucun d'un PFC (Tableau XV).

Deux patients parmi les trois TRALI sont des patients polytransfusés ayant bénéficié de CGR, PFC et CPA.

Tableau XV : Nature des PSL associés à la survenue d'un TRALI ou d'un TACO au CHU de Reims

	Nombre de patients exposés	
	TRALI	TACO
Population totale	3	3
Exposition à une transfusion de CGR	2	1
Exposition à une transfusion de CPA	3	2
Exposition à une transfusion de PFC	2	0

La nature des PSL en cause permet de définir l'incidence du TRALI et du TACO (Tableau XVI)

Tableau XVI : Incidence du TRALI et du TACO au CHU de Reims en fonction de la nature des PSL.

		Incidence	
		TRALI	TACO
CGR (n)	87388	1/43694	1/87388
CP (n)	13871	1/4623	1/6935
PFC (n)	18191	1/9095	0

L'incidence des cas de TRALI pour la transfusion de CGR est de 1 pour 43694, de 1 pour 4623 pour la transfusion de CPA et de 1 pour 9095 pour les PFC.

L'incidence des cas de TACO pour la transfusion de CGR est de 1 pour 87388, de 1 pour 6935 pour la transfusion de CPA et aucun cas de TACO pour les PFC.

4) Volume de PSL

A Nancy, le nombre de PSL délivré pour chaque TRALI est 1 pour 7 d'entre eux et 2 pour les 3 autres, alors que la moyenne du nombre de PSL délivré chez les patients porteurs d'un TACO est supérieure à 2 (Tableau XVII).

A Reims, deux des trois patients TRALI étant polytransfusés, le nombre de PSL moyen est à 12,7 par patient. Par contre les patients TACO ont bénéficié chacun d'un seul PSL (Tableau XVII)

Tableau XVII : Nombre de PSL transfusés

	TRALI		TACO	
	Nancy	Reims	Nancy	Reims
Population totale	10	3	28	3
Nombre de PSL moyen	1,3	12,7	2,1	1

5) Délai d'apparition et durée des symptômes

Le délai d'apparition des symptômes est inférieur à 6 heures pour tous les patients TACO et TRALI dans les deux CHU. La durée des symptômes est une donnée peu retrouvée et très variable sans dépasser 48 heures.

6) Variation de température corporelle

Une variation de température corporelle supérieure à 1°C est présente chez 4 patients dont 3 TRALI au CHU de Nancy (Tableau XVIII).

Au CHU de Reims deux des trois patients TRALI et deux des trois patients TACO ont une variation de température corporelle supérieure à 1°C (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : Variation de température corporelle

	TRALI		TACO	
	Nancy	Reims	Nancy	Reims
Population totale	10	3	28	3
Variation de température corporelle supérieure à 1°C (n)	3	2	1	2
Pourcentage	33%	66%	4%	66%

7) Tachycardie et pression artérielle

A Nancy, une hypotension artérielle est présente chez un seul des 41 patients, celui-ci étant un TRALI. Une tachycardie est trouvée chez 8 patients porteurs d'un TRALI (donnée non retrouvée chez les 2 autres TRALI), alors qu'un TACO sur 3 est tachycarde. Par ailleurs, 71% des patients TACO sont hypertendus (Tableau XIX).

A Reims, les cas de TRALI ne présentent pas d'hypotension et un seul est tachycarde. Pour les cas de TACO, aucun cas n'est tachycarde et un seul est hypotendu. Aucune détresse respiratoire n'est hypertendue (Tableau XIX).

Tableau XIX : Tachycardie et pression artérielle

	TRALI		TACO	
	Nancy	Reims	Nancy	Reims
Population totale	10	3	28	3
Hypotension artérielle (n) (Pourcentage)	3 (33%)	0	0	1 (33%)
Hypertension artérielle (n) (Pourcentage)	2 (20%)	0	20 (71%)	0
Tachycardie (n) (Pourcentage)	8 (80%)	1 (33%)	9 (32%)	0

8) *Neutropénie*

A Nancy, une neutropénie est trouvée chez 20% des patients sans différence entre les TACO et les TRALI.

A Reims, aucune neutropénie n'est signalée.

9) *Terrain favorisant*

Au CHU de Nancy, un terrain favorisant la survenue de TRALI est trouvé chez 9 patients atteints de TRALI (hémopathie maligne, chimiothérapie, sepsis).

Au CHU de Reims, deux des trois TRALI ont un terrain favorisant (hémopathie maligne, chirurgie cardiaque sous CEC) et deux d'entre eux sont polytransfusés.

Les pathologies à l'origine de la prise en charge de ces patients sont détaillées dans le tableau XX.

Tableau XX : Pathologies des patients TRALI

Pathologies	Nombre de patients à Nancy	Nombre de patients à Reims
Leucémie aiguë	4	1
Myélodysplasie	1	0
Lymphome	2	0
Néoplasie	1	0
sepsis	1	0
anémie	1	0
Chirurgie cardiaque	0	1
Polytraumatisme	0	1

10) Devenir des patients

A Nancy, le devenir des patients est marqué par 3 décès dans les 6 jours suivant l'EIR parmi les patients TACO. Cependant la cause du décès est à chaque fois indépendante de l'accident transfusionnel (un infarctus du myocarde étendu, un myélome en phase terminale et une tamponnade). Pour tous les autres patients, l'évolution est favorable dans les 48 heures. 20% des patients atteints de TRALI nécessitent une hospitalisation en réanimation, ce qui n'est pas le cas pour les patients atteints de TACO (Tableau XXI).

A Reims, deux des trois patients TRALI sont hospitalisés en réanimation et sous assistance ventilatoire sans rapport avec l'EIR, l'un d'entre eux décèdera secondairement. Le troisième cas de TRALI décèdera d'une étiologie indépendante de l'EIR (Tableau XXI).

Tableau XXI : Devenir des patients

	TRALI		TACO	
	Nancy	Reims	Nancy	Reims
Population totale	10	3	28	3
Hospitalisation en réanimation	2	2	1	0
Ventilation mécanique	0	2	0	0
Décès	0	2	3	0

11) Enquête immunologique

A Nancy, l'enquête immunologique du cas de TRALI avéré par le service d'hémovigilance met en évidence chez la donneuse multipare du CPA en cause, un anticorps antigranulocyte (HNA1b) et un anticorps anti-HLA classe II de spécificité correspondant au groupage HLA du receveur (cross match positif).

A Reims, le premier TRALI n'a pas bénéficié de bilan immunologique. Pour le deuxième TRALI, les anticorps anti-HLA classe I et II et anticorps antigranulocyte sont négatifs. Pour le troisième TRALI, le bilan immunologique est en cours.

12) Répartition temporelle

(a) Au CHU de Nancy

La répartition temporelle des cas de TRALI de 1996 à 2006 est présentée dans le tableau XXII. 5 cas de TRALI se sont déclarés avant 2002 (année de première déclaration de TRALI par l'hémovigilance). 3 autres cas de TRALI se sont déclarés après 2004, année à partir de laquelle la définition du TRALI a été établie et la sensibilisation a débuté. Le seul TRALI avéré par l'hémovigilance a eu lieu au cours de l'année 2005.

Tableau XXII : Cas de TRALI annuels entre 1996 et 2006

Année	Nombre de cas de TRALI
1996	0
1997	0
1998	0
1999	2
2000	0
2001	3
2002	0
2003	2
2004	0
2005	1
2006	2

(b) Au CHU de Reims

Les trois TRALI déclarés au CHU de Reims ont une répartition temporelle homogène (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Cas de TRALI annuels entre 2002 et 2008

Année	Nombre de cas de TRALI
2002	1
2003	0
2004	0
2005	1
2006	0
2007	0
2008	1

III) Discussion

1) Principaux résultats

Le but de cette étude est de définir l'incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy et de Reims en se basant sur la conférence de consensus définissant le TRALI en 2004.

Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective des EIR à type de décompensation respiratoire survenant dans les 6h après la transfusion sanguine afin de déterminer leur étiologies.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- L'incidence du TRALI au CHU de Nancy entre 1996 et 2006 est estimée à 1 pour 345736 PSL transfusés (1 pour 38500 patients transfusés) selon les données de l'hémovigilance. Une revue précise des EIR compatibles avec un TRALI permet d'estimer l'incidence corrigée du TRALI à 1 pour 34573 PSL transfusés (1 pour 3850 patients transfusés).
- L'incidence du TRALI au CHU de Reims entre 2002 et 2008 est estimée à 1 pour 39670 PSL transfusés (1 pour 5774 patients transfusés) selon les données de l'hémovigilance. La revue des dossiers médicaux n'a pas montré de différences.
- A Nancy, l'incidence du TACO est estimée à 1 pour 9344 PSL transfusés (1 pour 1040 patients transfusés) selon les données de l'hémovigilance. Cette étude a permis de déterminer une incidence de 1 pour 12347 PSL transfusés (1 pour 1375 patients).
- A Reims, l'incidence du TACO selon les données de l'hémovigilance et d'après cette étude, est de 1 pour 39670 PSL transfusés (1 pour 5774 patients transfusés).

2) *Discussion des méthodes*

(a) Méthodologie

Comme toutes les études rétrospectives, cette étude a de nombreuses limites (certaines données manquantes, pas de calcul de puissance statistique, nombreux biais possibles). Néanmoins, elle a permis de répondre à son objectif, c'est-à-dire de déterminer l'incidence du TACO et du TRALI au CHU de Nancy et de Reims.

Les patients recrutés pour cette étude sont des patients ayant été victime d'un EIR à type de détresse respiratoire et ayant fait l'objet d'une déclaration du service transfuseur au service d'hémovigilance. N'ayant pas fait l'objet d'un suivi systématique de toutes les transfusions sanguines, cette étude basée sur une déclaration de l'EIR, ne prend probablement pas en compte tous les EIR à type de détresse respiratoire [64, 66, 98]. Cependant, ce biais est moins important que celui constaté dans des études étrangères, grâce à la performance du système d'hémovigilance français.

Le système de déclaration au CHU de Nancy diffère de celui pratiqué au CHU de Reims. En effet, à Nancy, la déclaration d'EIR est réalisée par l'IDE en charge de la transfusion sanguine et par voie informatique alors qu'à Reims, le médecin responsable de la transfusion informe le service d'hémovigilance directement par téléphone. Le « filtre » réalisé par un médecin ou par une IDE est sans doute différent : l'IDE déclarera toutes réactions transfusionnelles alors que le médecin s'intéressera probablement qu'aux EIR les plus graves et dont il n'est pas responsable.

(b) Cohorte de patients

L'âge médian de la population étudiée est similaire aux données de la littérature [126, 127]. Cependant, une différence d'âge médian entre les patients TACO et TRALI est mise en évidence avec un âge plus avancé pour les patients TACO. Cette différence est expliquée par la nécessité d'une insuffisance cardiaque au diagnostic de TACO.

Dans cette étude, le sex ratio est légèrement en faveur des hommes sans différence notable entre les patients TRALI et TACO. Le sex ratio déterminé dans la littérature est variable mais se rapproche de la parité [126, 127].

3) Discussion des résultats

Interprétation globale des résultats

Cette étude montre certaines similitudes entre les deux CHU. En effet l'incidence du TRALI est sensiblement la même dans les deux établissements. En revanche, pour ce qui est du TACO, les données sont différentes, son incidence rémoise est très inférieure aux données nancéennes et nationales. De plus, son incidence est égale à celle du TRALI. Les difficultés du diagnostic du TACO et du TRALI sont différentes dans les deux villes.

A Nancy, il existe certes une sous déclaration par les services transfuseurs, mais un diagnostic plus précis du TRALI par le service d'hémovigilance permettrait de mettre en évidence plus grande partie des TRALI. Une définition du TRALI incluant un mécanisme immunologique explique l'exclusion injustifiée de certains TRALI.

A Reims, le diagnostic du TRALI après déclaration permet d'identifier tous les cas déclarés, cependant une sous déclaration importante de tous les EIR à type de détresse respiratoire ne permet pas l'évaluation de tous les cas de TRALI et TACO.

Pour améliorer les déclarations des EIR à type de détresse respiratoire, il serait intéressant dans un premier temps de sensibiliser le personnel soignant dans les services à risque (chirurgie cardiaque, cardiologie, hématologie, oncologie, anesthésie réanimation). Afin de faciliter le diagnostic du TRALI et de le rendre plus reproductible, un organigramme décisionnel pourrait être utilisé par le correspondant d'hémovigilance.

Incidence du TRALI

Cette étude a permis de déterminer, au CHU de Nancy, une incidence du TRALI bien supérieure à celle déterminée par le service d'hémovigilance. Par contre, au CHU de Reims, l'incidence du TRALI après cette étude, reste identique à celle établie par le service d'hémovigilance. Les cas de TRALI ne sont donc pas mal diagnostiqués par le service d'hémovigilance du CHU de Reims. Mais finalement, les incidences du TRALI déterminées par cette étude sont comparables dans chacun des deux CHU.

En se basant sur le rapport d'hémovigilance de 2005 édité par l'AFSSAPS où l'incidence du TRALI était de 1 pour 108990 PSL transfusés, nous constatons une incidence nancéenne établie par le service d'hémovigilance bien inférieure, ce qui montre un retard nancéen dans l'identification des cas de TRALI. Cependant, après cette étude et

la réévaluation des cas de TRALI à Nancy, l'incidence corrigée est bien supérieure à l'incidence nationale.

La littérature internationale actuelle établit une incidence plus élevée du TRALI. Ainsi, Popovsky [79] note une incidence à 1 pour 5000 PSL en 1985 et Silliman [74] note une incidence à 1 pour 1120 PSL en 1997. Chez certaines catégories de patients, cette incidence peut être bien plus importante, par exemple Ognjen Gajic [126] dans une étude prospective concernant tous les patients transfusés en unité de réanimation, met en évidence une incidence de 1 pour 89 PSL transfusé. Ces variations d'incidence dans la littérature permettent de dire qu'elle est difficile à évaluer [128]. L'incidence du TRALI dans les deux CHU, est inférieure à celle de la littérature. Ceci traduit la sous déclaration très probable des cas de TRALI dans les deux CHU.

Cette sous déclaration du TRALI nécessite une campagne de sensibilisation auprès des professionnels de la santé (infirmiers et médecins). Cette sensibilisation pourrait initialement se faire dans les services les plus à risque. Le diagnostic du TRALI est uniquement clinique. Une fois l'EIR déclaré, la clinique seule permet d'établir le diagnostic. La recherche d'anticorps est utile pour expliquer le mécanisme immun ou non du TRALI chez un patient donné. Certaines études mettent en évidence un anticorps responsable du TRALI dans seulement 3,6% des cas [68].

Incidence du TACO

A Nancy, après correction du nombre de cas de TRALI préalablement diagnostiqués en TACO, l'incidence de ce dernier a diminué. Les deux pathologies ont sans doute été confondues, le TACO étant le principal diagnostic différentiel du TRALI, il est parfois difficile à reconnaître [125]. L'incidence corrigée est alors équivalente à l'incidence nationale [3]. A Reims, en revanche, l'incidence du TACO est très inférieure à l'incidence française.

Dans la littérature, l'incidence du TACO est très supérieure à celle obtenue dans cette étude, allant de moins de 1% à 8% chez des patients âgés après fracture de hanche [20, 21]. Cette différence est expliquée par une sous déclaration des services transfuseurs, sous déclaration encore plus importante que pour les cas de TRALI.

La différence d'incidence du TACO dans les deux CHU peut être expliquée par une différence fondamentale de déclaration. La déclaration infirmière nancéenne est sans

doute un filtre moins important de déclaration d'EIR qu'une déclaration médicale à Reims.

En comparant l'incidence du TRALI et du TACO dans les deux CHU, on remarque que cette incidence est identique à Reims alors qu'il y a 3 TACO pour un TRALI à Nancy. Deux études, l'une prospective et l'autre rétrospective, au cours desquelles un suivi systématique des transfusions sanguines a été réalisé, mettent en évidence une incidence sensiblement équivalente entre le TRALI et le TACO [126, 127].

Nature des PSL

Dans cette étude, nous constatons que les CPA sont majoritairement responsables des TRALI, les CGR sont secondairement responsables et enfin les PFC. Les données de la littérature à ce sujet sont controversées. Ainsi, Silliman [74] note une incidence de 1 pour 1224 CPA, 1 pour 4410 CGR et 1 pour 19411 PFC. Par contre, Ognjen Gajic [126] et Rimki Rana [127] ont mis en évidence une proportion de PFC majoritairement responsables du TRALI. Ceci peut être expliqué par les différents mécanismes à l'origine d'un TRALI. En effet, le TRALI immun est médié par les anticorps présents dans le plasma qui est moins présent dans les CGR et CPA. A l'inverse, le TRALI non immun médié par des lipides activateurs produits par les cellules sont en concentration plus importante dans les PSL cellulaires (CPA et CGR).

Dans les données nancéennes aucun mélange de concentrés plaquettaires n'est la cause dans un TRALI. Ceci est en accord avec la physiopathologie du TRALI immun. En effet, dans un mélange de concentrés plaquettaires, le taux d'anticorps d'un donneur responsable est très diminué par les donneurs non porteurs d'anticorps.

Par ailleurs, l'absence de PSL déplasmatisés constatée dans cette étude, est aussi en accord avec la physiopathologie du TRALI. La déplasmatisation des PSL a pour effet de diminuer le taux d'anticorps dans les CGR et CPA et pourrait alors fortement diminuer l'incidence du TRALI.

Dans cette étude, la majorité des donneurs en cause dans les cas de TRALI sont des donneurs féminins. Ceci est en faveur d'une origine immune.

Volume de PSL

Au CHU de Nancy, le volume moyen de PSL transfusé pour un TACO est supérieur à celui transfusé pour un TRALI. En effet, le volume transfusé est directement lié à la surcharge volémique du TACO [129] alors qu'un seul PSL suffit au déclenchement d'un TRALI.

Au CHU de Reims, une polytransfusion est responsable de deux des trois TRALI et explique un volume transfusé moyen bien supérieur à celui associé aux TACO.

Terrains favorisants

Dans l'étude réalisée par Silliman en 2003 [68], 2 groupes à risque de développer un TRALI sont identifiés : les hémopathies malignes et les maladies cardiaques. De plus, la polytransfusion est aussi un facteur de risque de développer un TRALI. A Nancy, 80% des TRALI font partie des deux groupes à risque identifiés par Silliman. A Reims, deux des trois TRALI en font aussi partie et le troisième est polytransfusé.

Le groupe à risque majoritaire est celui d'une hémopathie maligne. Le diagnostic du TRALI dans ce groupe est plus facile que dans le groupe pathologies cardiaques, du fait du diagnostic différentiel de TACO, difficile à éliminer [125] (fonction cardiaque souvent altérée). La connaissance des groupes à risque de développer un TRALI permet de cibler des efforts de prévention [130] et de sensibiliser le personnel soignant dans les services pourvoyeurs de TRALI.

Cette étude confirme donc bien la fréquence d'un terrain favorisant pour faciliter le TRALI.

Devenir des patients

A Nancy, les TRALI graves sont certainement méconnus dans cette étude. En effet aucun cas de TRALI ne nécessite une ventilation mécanique et aucun décès secondaire à un TRALI n'est rapporté. Les données de la littérature sont en faveur d'un recours à une ventilation mécanique dans 70% des TRALI et la mortalité est estimée à 10%. Bien que les effectifs soient faibles dans cette étude, il est probable que les TRALI les plus graves ne sont pas déclarés.

Pour ce qui est des TACO nancéens, on note 3 décès sur les 28 TACO. Ces 3 décès sont sans rapport avec l'EIR. Les données françaises rapportent une incidence de décès à 1,5% [3].

A Reims, 66% des patients TRALI sont hospitalisés en réanimation sous assistance ventilatoire. Celle-ci est mise en place pour une raison indépendante de la transfusion sanguine. Le taux de décès est de 66% mais sans rapport avec la transfusion sanguine.

Répartition temporelle

A Nancy, l'incidence des cas de TRALI est échelonnée sur la période étudiée. La possibilité de déclaration des TRALI à partir de 2002 et la sensibilisation des professionnels de la santé accentuée à partir de 2004 n'a pas permis le diagnostic de tous les cas de TRALI.

A Reims, cette incidence est répartie de façon homogène de 2002 à 2008.

Signes cliniques de différenciation TACO et TRALI

Le diagnostic de TACO est le diagnostic différentiel le plus fréquent et le plus difficile à éliminer dans le diagnostic du TRALI. Dans cette étude, de nombreux signes cliniques sont communs et attendus dans le tableau de TACO et de TRALI : dyspnée, cyanose, délai d'apparition des symptômes.

L'hypotension artérielle, plus fréquente dans la littérature du TRALI [131] est ici trouvée seulement dans 10% des cas de TRALI à Nancy et aucun cas à Reims.

La neutropénie est un deuxième élément commun du TRALI qui est dans cette étude non spécifique à Nancy (présent dans 20% des TRALI et 20% des TACO) et non présente à Reims.

Par contre, deux autres signes cliniques permettant de différencier un TRALI d'un TACO se confirment dans cette étude :

- Une hyperthermie avec variation supérieure à 1°C est trouvée chez 40% des patients atteints de TRALI et chez moins de 4% des patients atteints de TACO à Nancy. A Reims, en revanche, 66% des patients TRALI et des patients TACO présentent une hyperthermie, ce qui ne permet pas de différencier les deux diagnostics.

- La tachycardie est trouvée chez 80% des TRALI et seulement chez 1/3 des TACO à Nancy. A Reims, 33% des TRALI sont tachycardes et aucun patient TACO.

Enquête immunologique

L'enquête immunologique réalisée à Nancy concerne seulement le TRALI authentifié par le service d'hémovigilance. Celle-ci met en évidence la présence d'anticorps anti-HLA classe II et un anticorps antigranulocyte (HNA 1b) de spécificité correspondant au groupage HLA du receveur (cross match positif). A Reims, aucun TRALI immun n'est identifié.

La présence d'anticorps chez le donneur n'est pas un lien de cause à effet avec la survenue d'un TRALI. En effet, Bray et Al [132] mettent en évidence la présence d'anticorps anti-HLA chez 20% des donneurs, pourtant l'incidence du TRALI est bien plus faible. Par ailleurs, un donneur porteur d'anticorps anti-HLA à l'origine d'un TRALI peut ne pas développer de complications respiratoires chez d'autres receveurs au système HLA correspondant [133]. La fréquence de l'origine immune du TRALI est difficile à évaluer, certaines études mettent en évidence un anticorps responsable du TRALI dans seulement 3,6% des cas [68].

Cependant la théorie des lipides activateurs n'explique pas tous les cas de TRALI. En effet, la prédominance de PFC à l'origine de TRALI [126, 127] n'est pas en faveur de la prédominance de cette théorie. Le sexe féminin, prépondérant chez les donneurs responsables de TRALI est aussi un élément infirmant la prédominance de cette théorie, du fait que les donneuses multiparts sont porteuses dans 25% des cas d'anticorps anti-HLA [134].

C'est pourquoi le diagnostic du TRALI est basé sur des arguments cliniques exclusifs et ne doit pas prendre en compte la recherche d'anticorps. Le dosage des anticorps du donneurs est à interpréter en fonction du statut anti-HLA du receveur. Cette détermination ne doit être réalisée que si le diagnostic clinique du TRALI est établi.

4) Conclusion pour la pratique clinique

L'incidence et la gravité du TRALI posent le problème de sa prévention. Plusieurs mesures pourraient faire diminuer son incidence, ces mesures peuvent concerner soit le donneur, soit le receveur :

- Concernant le receveur :
 - L'existence d'un terrain favorisant dans la majorité des cas implique une attention particulière à ces patients au cours de la transfusion, en transfusant des PSL à moindre risque de TRALI.
- Concernant le donneur :
 - La présence de lipides activateurs est directement en relation avec l'âge des PSL cellulaires. C'est pourquoi la transfusion de PSL jeunes réduirait le risque de TRALI.
 - La déplasmatisation des PSL cellulaires réduit le taux d'anticorps présents dans le plasma du donneur et réduirait de cette façon la probabilité d'induire un TRALI.
 - Le TRALI immun étant médié par des anticorps de donneurs féminins multipares, l'exclusion du don de PFC de ces donneuses pourrait diminuer l'incidence du TRALI. En Royaume Uni, les femmes multipares sont exclues du don de PFC et les premiers rapports suggèrent une diminution significative du TRALI [135]. Aux USA, le groupe de travail sur le TRALI recommande des lignes de conduites identiques à partir de novembre 2008 [136].

Dans cette étude, l'absence d'autre FEIR chez les donneurs réguliers incite à la prudence face à l'attitude anglaise.

5) Perspectives à venir

Afin d'affiner les résultats de cette étude, une étude prospective est nécessaire. Cette étude réalisée conjointement avec le service d'anesthésie réanimation de Reims a débuté. Elle permettra non seulement d'estimer plus précisément l'incidence du TRALI mais aussi d'affiner les données cliniques et biologiques du TRALI. Une estimation de la proportion des TRALI immuns et non immuns sera alors possible.

Cette étude peut-être complétée par une enquête immunologique approfondie des donneurs. En effet, une recherche d'anticorps anti HLA est possible à posteriori à partir des paillettes conservées. La mise en évidence d'anticorps anti HLA chez le donneur nous amènerait à convoquer ultérieurement le receveur pour déterminer son statut HLA et étudier sa compatibilité.

Conclusion

Le TRALI est une des premières causes de mortalité post-transfusionnelle. En dépit de ce constat, il reste encore mal connu. Il est souvent confondu par les professionnels de la santé avec le TACO qui est son principal diagnostic différentiel.

Dans le but de mieux connaître le TRALI et le TACO, nous avons réalisé une étude rétrospective déterminant leur incidence, les facteurs prédisposants et leurs différences cliniques.

Nous avons mis en évidence une sous déclaration par les services transfuseurs dans les deux CHU associé à un défaut de diagnostic du service d'hémovigilance du CHU de Nancy, ce qui explique la sous estimation de l'incidence du TRALI. Des mesures de sensibilisation des professionnels de la santé sont nécessaires afin de répertorier tous les cas de TRALI et de TACO.

Nous avons également confirmé dans cette étude la présence de facteurs prédisposants liés aux donneurs et aux receveurs. La connaissance de ces facteurs permet de définir les services à risque afin de cibler la recherche du TRALI.

Les différences cliniques entre le TACO et le TRALI sont subtiles. Cette étude ne permet pas de définir des signes cliniques sensibles et spécifiques pour les différencier. Seuls des examens complémentaires biologiques (BNP) et radiologiques (échographie cardiaque) peuvent guider le diagnostic.

Le diagnostic du TRALI est clinique et ne nécessite pas de recherche immunologique. Cependant, il est intéressant de comprendre le mécanisme immunologique ou non du TRALI afin de promouvoir des mesures de prévention. C'est ainsi que la question de l'exclusion du don du sang des donneurs à risque pourra être résolue.

Bibliographie

1. Askari S, Nollet K, Debol SM et al., *Transfusion Related Acute Lung Injury during plasma exchange : suspecting the unsuspected*. J Clin Apheresis, 2002. **17**: p. 93-96.
2. Sazama K, *Reports of 355 transfusion-associated deaths : 1976 through 1985*. Transfusion, 1990. **30**: p. 583-590.
3. Afssaps, *Rapport d'hémovigilance 2005*. 2006.
4. Gropper MA, Wiener-Kronish JP and Hashimoto S, *Acute cardiogenic pulmonary edema*. Clin Chest Med, 1994. **15**: p. 501-515.
5. Ingram Jr R and Braunwald E, *Pulmonary edema : cardiogenic and non-cardiogenic*. Heart disease, 1992: p. 551-569.
6. Aumont M, Cohen-Solal A and Gourgon R, *Pathophysiology of acute heart failure*. Update in intensive care and emergency medicine, 1988: p. 224-237.
7. Cohen-Solal A, Bourgoin P and Uzan L, *Prise en charge de l'oedème aigu pulmonaire grave*. Rev Prat, 2000. **50**: p. 30-35.
8. Naughton MT, Rahman MA, Hara K et al., *Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure*. Circulation, 1995. **91**: p. 1725-1731.
9. Bersten A, Holt A, Vedig A et al., *Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask*. New England Journal Of Medicine, 1991. **325**: p. 1825-1830.
10. Rasanen J, Heikkila J, Downs J et al., *Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema*. American Journal of cardiology, 1985. **55**: p. 296-300.
11. Lin M, Yang YF, Chiang HT et al., *Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up*. Chest, 1995. **107**: p. 1379-1386.
12. Dikshit K, Vyden J, Forrester J et al., *Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after myocardial infarction*. New England Journal Of Medicine, 1973. **288**: p. 1087-1090.
13. Bussman W and Schupp D, *Effect of sublingual nitroglycerin in emergency treatment of severe pulmonary edema*. American Journal of cardiology, 1978. **41**: p. 931-936.
14. Northridge D, *Furosemide or nitrates for acute heart failure*. Lancet, 1996. **347**: p. 667-668.
15. Chatterjee K, *Mechanism of action of inotropic agents in heart failure*. Update in intensive care and emergency medicine, 1988: p. 213-234.
16. Monrad E, Baim D, Smith H et al., *Milrinone, dobutamine and nitroprusside : comparative effects on hemodynamics and myocardial energetics in patients with severe congestive heart failure*. Circulation, 1986. **73**: p. 168-174.
17. Colucci W, Wright R, Jaski B et al., *Milrinone and dobutamine in severe heart failure : differing hemodynamic effects and individual patient responsiveness*. Circulation, 1986. **86**: p. 175-183.
18. Axelrod R, De Marco T, Dae M et al., *hemodynamic and clinical evaluation of piroximone, a new inotrop-vasodilator agent in severe congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1987. **9**: p. 1124-1130.

19. Ayres S, *Mechanisms and consequences of pulmonary edema : cardiac failure, shock lung, and principles of ventilatory therapy in adult respiratory distress syndrome*. Am Heart J, 1982: p. 97-112.
20. Popovsky M, *Transfusion and the lung : circulatory overload and acute lung injury*. Vox Sang, 2004. **87**: p. 62-65.
21. Bierbaum BE, Callaghan JJ and Galante JO, *Analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg, 1999. **81**: p. 210.
22. Rana R, Fernandez ER and Khan SA, *Transfusion related pulmonary edema in the intensive care unit*. Chest, 2005: p. 128-130.
23. Silverglade AJ, *Transfusion reactions caused by chemical and physical agents*. UpToDate, 2005.
24. Rouby JJ, Constantin JM and Roberto De AGC, *Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome*. Anesthesiology, 2004. **101**: p. 228-34.
25. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. New England Journal Of Medicine, 2000. **342**: p. 1301-8.
26. Bernard G, Artigas A, Brigham K et al., *The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine., 1994. **149**: p. 818-24.
27. Ranieri VM, Suter PM and Tortorella C, *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome : a randomised controled trial*. Jama, 1999. **282**: p. 54-61.
28. Ware LB and Matthay MA, *The acute respiratory distress syndrome*. New England Journal Of Medicine, 2000. **342**(1334-49).
29. Dreyfuss D and Saumon G, *Ventilator-induced lung injury : lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**: p. 294-323.
30. Zapol WM, Snider MT and Rie MA, *Pulmonary circulation during adult respiratory distress syndrome*. New York : Marcel Dekker, Inc, 1985: p. 209-26.
31. Tobin MJ, *Advances in mechanical ventilation*. New England Journal Of Medicine, 2001. **344**: p. 1986-96.
32. Afssaps, *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel ou TRALI*. Bulletin Afssaps, 2006.
33. Amato MB, Barbas CS and Medeiros DM, *Effect of a protective-ventilation strategy and mortality in the acute respiratory distress syndrome*. New England Journal Of Medicine, 1998. **338**: p. 347-54.
34. Brochard L, Roudot-Thoraval F and Roupie E, *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(1831-8).
35. Brower RG, Shanholtz CB and Fessler HE, *Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients*. Critical Care Médecine, 1999. **27**: p. 1492-8.
36. Stewart TE, Meade MO and Cook DJ, *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome*. New England Journal Of Medicine, 1998. **338**: p. 355-61.

37. Eichacker PQ, Gerstenberger EP and Banks SM, *Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**: p. 1510-4.
38. Richard JC, Maggiore S and Mercat A, *Where are we with recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ?*. Curr Opin Crit Care, 2003. **9**: p. 22-7.
39. Lachmann B, *Open up the lung and keep the lung open*. Intensive Care Med, 1992. **18**: p. 319-21.
40. Rouby JJ, Lu Q and Goldstein I, *Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 1182-6.
41. Rouby JJ, Puybasset L and Nieszkowska A, *Acute respiratory distress syndrome : lessons from computed tomography of the whole lung*. Critical Care Médecine, 2003. **31**: p. 285-95.
42. Albaiceta GM, Taboada F and Parra D, *Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **165**: p. 165-70.
43. Villagra A, Ochagavia A and Vatua S, *Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 165-70.
44. Kloot TE, Blanch L and Melynn Youngblood A, *Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. Effect on lung volume and gas exchange*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**: p. 1485-94.
45. Dyhr T, B. J and Larsson A, *Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome*. Critical Care 2003. **7**: p. 55-62.
46. Prin S, Chergui K and Augarde R, *Ability and safety of a heated humidifier to control hypercapnic acidosis in severe ARDS*. Intensive Care Med, 2002. **28**: p. 1756-60.
47. Vieillard-Baron A and Jardin F, *The issue of dynamic hyperinflation in acute respiratory distress syndrome patients*. Eur Respir J Suppl, 2003. **42**: p. 43-7.
48. Richecoeur J, Lu Q and Vieira S, *Expiratory washout versus optimization of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**: p. 77-85.
49. Messerole E, Peine P and Wittkopp S, *The pragmatics of prone positioning*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**: p. 1359-63.
50. Pelosi P, Brazzi L and Gattinoni L, *Prone position in acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J Suppl, 2002. **20**: p. 1017-28.
51. Guerin C, Gaillard S and Lemasson S, *Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure : a randomized control trial*. Jama, 2004. **292**: p. 2379-87.
52. Gattinoni L, Tognoni G and Pesenti A, *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure*. New England Journal Of Medicine, 2001. **345**: p. 568-73.
53. Gainnier M, Roch A and Forel JM, *Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome*. Critical Care Medicine, 2004. **32**: p. 113-9.
54. Putensen C, Hering R and Wrigge H, *Controlled versus assisted mechanical ventilation*. Curr Opin Crit Care, 2002. **8**: p. 51-7.

55. Cereda M, Foti G and Marcora B, *Pressure support ventilation in patients with acute lung injury*. Critical Care Med, 2000. **28**: p. 1269-75.
56. Putensen C, Mutz NJ and Putensen-Himmer G, *Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**: p. 1241-8.
57. Herridge MS, Cheung AM and Tansey CM, *One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. New England Journal Of Medicine, 2003. **348**: p. 683-93.
58. Barnard R, *Indiscriminate transfusion : a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions*. New York State Journal of Medicine, 1951. **51**: p. 2399-2402.
59. Popovsky MA, Abel MP and Moore SB, *Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfert of antileukocyte antibodies*. Am Rev Respir Dis, 1983. **128**: p. 185-189.
60. Wallis J, *Transfusion-related acute lung injury (TRALI) - Underdiagnosed and underreported*. British Journal of Anesthesia, 2003. **90**: p. 573-6.
61. Kram R and Loer S, *Transfusion-related acute lung injury. Lack of recognition because of unawareness of this complication ?* European Journal of Anesthesiology., 2005. **22**: p. 369-72.
62. Goldman M, Webert K, Arnold D et al., *Proceedings of a consensus conference : towards an understanding of TRALI*. Transfusion Medicine Review, 2005. **19**: p. 2-31.
63. Toy P, Popovsky M, Abraham E et al., *The National Heart Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury : definition and review*. Critical Care Medicine, 2005. **33**: p. 721-6.
64. 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**: p. 1744-89.
65. Hudson L, Milberg J, Anardi D et al., *Clinical risks for the development of the acute respiratory distress syndrome*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine., 1995. **151**: p. 293-301.
66. Kopko P, Marshall C, Mackenzie M et al., *Transfusion-related acute lung injury : report of a clinical lookback investigation*. Journal of the American Medical Association, 2002. **287**: p. 1968-71.
67. Silliman CC, *Transfusion-related acute lung injury*. Transfusion Medicine Review, 1999. **13 (3)**: p. 177-186.
68. Silliman CC et al., *Transfusion-related acute lung injury : epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors*. Blood, 2003. **101 (2)**: p. 454-62.
69. Silliman CC, Ambruso DR and Boshkov LK, *Transfusion-related acute lung injury*. Blood, 2005. **105 (6)**: p. 2266-2273.
70. Muller JY, *Le TRALI un accident transfusionnel méconnu*. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, 2004. **23**: p. 1131-1132.
71. Chiche J, Deby-Dupond G and Lamy M, *Syndrôme de détresse respiratoire aigu*. Encyclopédie Médico Chirurgicale. Traité d'anesthésie-réanimation, 1997.
72. Dry SM et al., *The pathology of transfusion-related acute lung injury*. Am. J. Clin. Pathol., 1999. **112 (2)**: p. 216-221.
73. Silliman CC and Keller M, *The role of endothelial activation in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury*. Transfusion, 2005. **45**: p. 109S-116S.

74. Silliman C, Paterson A, Dickey W et al., *The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related lung injury : a retrospective study*. Transfusion, 1997. **37**: p. 719-26.
75. Sachs U, Hattar K, Weismann 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**: p. 1217-9.
76. Brittingham TE, *Immunologic studies on leukocytes*. Vox Sang, 1957. **2**: p. 242-248.
77. Seeger W et al., *Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model*. Blood, 1990. **76** (7): p. 1438-44.
78. Bux J, Hardt O, Kohstall M et al., *Reproduction of granulocyte antibody-mediated TRALI in an ex vivo rat lung model*. Blood, 2003. **102**: p. 94.
79. Popovsky MA and Moore SB, *Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury*. Transfusion, 1985. **25** (6): p. 573-7.
80. Bian H and 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**: p. 110-118.
81. Ward PA, *Role of complement, chemokines and regulatory cytokines in acute lung injury*. Ann. N. Y. Acad. Sci, 1996. **796**: p. 104-112.
82. Dykes A et al., *Transfusion-related acute lung injury in a patient with a single lung transplant*. BR J Haematol, 2000. **109** (3): p. 674-6.
83. Davoren A et al., *TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma : a report of 2 fatalities*. Transfusion, 2003. **43** (5): p. 641-5.
84. Kopko PM et al., *HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury*. Transfusion, 2001. **41** (10): p. 1244-8.
85. Varela M et al., *TRALI associated with HLA class II antibodies*. Transfusion, 2002. **42** (8): p. 1102.
86. Kopko PM et al., *TRALI : correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs*. Transfusion, 2003. **43** (2): p. 177-84.
87. Kao GS et al., *Investigations into the role of anti-HLA class II antibodies in TRALI*. Transfusion, 2003. **43** (2): p. 185-91.
88. Silliman CC et al., *Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model*. Transfusion, 2003. **45** (5): p. 633-40.
89. Brander L et al., *Severe transfusion-related acute lung injury*. Anesth Analg, 2005. **101** (2): p. 499-501.
90. Shander A and Popovsky MA, *Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury*. Chest, 2005. **128**: p. 592S-604S.
91. Silliman CC and McLaughlin NJ, *Transfusion-related acute lung injury*. Blood, 2006. **20** (3): p. 139-59.
92. Toy P et al., *Transfusion-related acute lung injury : definition and review*. Critical Care Medicine, 2005. **33** (4): p. 721-6.
93. Bux J, *Transfusion-related acute lung injury (TRALI) : a serious adverse event of blood transfusion*. Vox Sang, 2005. **89** (1): p. 1-10.
94. Muller JY, *Le TRALI : du diagnostic à la prévention*. Transfus Clin Biol, 2005. **12** (2): p. 95-102.
95. Nakagawa M and Toy P, *Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury : cases at one hospital*. Transfusion, 2004. **44** (12): p. 1689-94.

96. Popovsky MA, *Transfusion-related acute lung injury*. . Current opinion in Hematology, 2000. 7: p. 402-407.
97. Afssaps, *Analyse descriptive des incidents transfusionnels : TRALI*. Bulletin Afssaps, 2004. (8): p. 6.
98. Looney MR, Gropper MA and Matthay MA, *Transfusion-related acute lung injury : a review*. Chest, 2004. 126 (1): p. 249-58.
99. Webert KE and Blajchman MA, *Transfusion-related acute lung injury*. Transfusion Medicine Review, 2003. 17 (4): p. 252-262.
100. Nicolle AL et al., *Transfusion-related acute lung injury caused by two donors with anti-human leucocyte antigen class II antibodies : a look back investigation*. Transfusion Medicine Review, 2003. 64: p. 225-230.
101. Kolef MH and Schuster DP, *The Acute Respiratory Distress Syndrome*. New England Journal Of Medicine, 1995. 332(1): p. 27-37.
102. Laxenaire M and Mertes P, *Accidents anaphyllactiques*. Encyclopédie médico-chirurgicale. Vol. Traité d'urgences. , 2003: p. 24-119.
103. Dhainaut J and Marin N, *Choc septique*. Traité d'anesthésie-réanimation, 1998: p. 36-840-D-10.
104. Kollef MH and Schuster DP, *The Acute Respiratory Distress Syndrome*. New England Journal Of Medicine, 1995. 332(1): p. 27-37.
105. Givertz MM, Colucci WS and Braunwald E, *Clinical aspects of heart failure ; pulmonary edema, high-output failure*. Braunwald's heart disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2005: p. 539-568.
106. Matthay MA and Martin TR, *Pulmonary edema and acute lung injury*. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 2005: p. 1502-1543.
107. Conors AF Jr, Speroff T and Dawson NV, *The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients*. Jama, 1996. 276: p. 889-897.
108. Wiedemann HP, Conors AF and Harabin AL, *Baseline hemodynamic characteristics of patients enrolled in the ARDS Network's Fluids and Catheter Treatment Trial (FACTT)*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165: p. 101.
109. Zimmerman GA, Morris AH and Cengiz M, *Cardiovascular alterations in the adult respiratory distress syndrome*. Am J Med, 1982. 73: p. 25-34.
110. Bernard G, *Acute respiratory distress syndrome : A historical perspective*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172: p. 978.
111. Ware LB and Matthay MA, *Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163: p. 1376-1383.
112. Fein A, Grossman RF and Jones JG, *The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema*. Am J Med, 1979. 67: p. 32-38.
113. Aberle DR, Wiener-Kronish JP and Webb WR, *Hydrostatic versus increased permeability pulmonary edema : diagnosis based on radiographic criteria in critically ill patients*. Radiology, 1988. 168: p. 73-79.
114. Gandhi SK, Powers JC and Nomeir AM, *The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension*. New England Journal Of Medicine, 2001. 344: p. 17-22.
115. Maeda K, Tsutamoto T and Wada A, *Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction*. Am Heart J, 1998. 135: p. 825-832.

116. Lubien E, DeMaria A and Krishnaswamy P, *Utility of BNP in detecting diastolic dysfunction: Comparison with Doppler velocity recordings*. Circulation, 2002. **105**: p. 595-601.
117. Forfia PR, Watkins SP and Rame JE, *Relationship between BNP and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**: p. 1667-1671.
118. Jelic D and Lee JW, *Utility of BNP and pro BNP in elevation of respiratory failure in critically ill patients*. Chest, 2005. **128**: p. 288-295.
119. Maeder M, Ammann P and Rickli H, *Elevation of BNP levels in acute respiratory distress syndrome*. Swiss Med Wkly, 2003. **133**: p. 515-518.
120. Mitaka C, Hirata Y and Nagura T, *Increased plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute lung injury*. Critical Care Medicine, 1997. **12**: p. 66-71.
121. Nagaya N, Nishikimi T and Okano Y, *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**: p. 202-208.
122. Vieillard-Baron A, Schmitt JM and Augarde R, *Acute cor pulmonal in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation : incidence, clinical applications, and prognosis*. Critical Care Medicine, 2001. **29**: p. 1551-1555.
123. Morrison LK, Harrison A and Krishnaswamy P, *Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patient presenting with dyspnea*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**: p. 202-209.
124. Zhou L et al., *Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload*. Transfusion, 2005. **45** (7): p. 1056-63.
125. Ognjen Gajic MD, Michael A, Gropper MD et al., *Pulmonary edema after transfusion : how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury*. Critical Care Medicine, 2006. **34**: p. S109-S113.
126. Ognjen Gajic MD, Rimki Rana and Jeffrey L, *Transfusion-related Acute Lung Injury in the Critically Ill : Prospective Nested Case-Control Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**: p. 886-891.
127. Rimki Rana, Evans R and Fernandez-Perez S, *Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients : a retrospective study*. Transfusion, 2006. **46**: p. 1478-1483.
128. Popovsky MA, Chaplin HC and Moore SB, *Transfusion-related acute lung injury : a neglected, serious complication of hemotherapy*. Transfusion, 1992. **32**: p. 589-592.
129. Eder AF and Chambers LA, *Noninfectious complications of blood transfusion*. Arch Pathol Lab Med, 2007. **131**: p. 708-718.
130. Mair DC, Hirschler N and Eastlund T, *Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury*. Critical Care Medicine, 2006. **34**: p. S137-S143.
131. Breannan Moore S, *Transfusion-related acute lung injury (TRALI) : clinical presentation, treatment, and prognosis*. critical Care Medicine, 2006. **34**: p. S114-S117.
132. Bray RA, Harris SB and Josephson CD, *Unappreciated risk factors for transplant patients : HLA antibodies in blood components*. Hum Immunol, 2004. **65**: p. 240-244.

133. Toy P, Hollis-Perry KM and Jun J, *Recipients of blood from a donor with multiple HLA antibodies : a lookback study of transfusion-related acute lung injury*. Transfusion, 2004. **44**: p. 1683-1688.
134. Densmore T, Goodnough L and Ali S, *Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors*. Transfusion, 1999. **39**: p. 103-106.
135. Chapman CE, Williamson LM and Cohen HEA, *The impact of using male only plasma on hemovigilance report of transfusion-related acute lung injury in the UK*. Vox Sang, 2006. **91**: p. 227.
136. AABB, *Transfusion-related acute lung injury*. Association bulletin 06-07, 2006.

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'Effet Indésirable Receveur

Numéro de la fiche :

Code Site ETS

Code ES (Finess)

Année

Numéro d'ordre

FICHE D'EFFET INDESIRABLE RECEVEUR

1- PATIENT

1.1- DATE DE NAISSANCE : / / (imprécise) ☐

1.2- SEXE ☐ Masculin ☐ Féminin

1.3- ANTECEDENTS

Grossesse, fausse couche, I.V.G.	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu
Antécédent transfusionnel	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu
Antécédent chirurgical	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu
Antécédent allergique	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu
Antécédent d'effet indésirable	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu
Ac anti-érythrocytaires préexistants	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu
	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu

1.4- IMMUNODEPRESSION

1.5- INDICATION DE LA TRANSFUSION

1.5.1- PATHOLOGIE PRINCIPALE :

1.5.2- CRITERES BIOLOGIQUES :

1.6- SERVICE OU DEPARTEMENT OU A ETE REALISEE LA TRANSFUSION

☐ Bloc opératoire	☐ Obstétrique	☐ Pédiatrie
☐ Anesthésie-réanimation chirurgicale	☐ Urgences	☐ Néonatalogie
☐ Transplantation	☐ SAMU	☐ Hématologie
☐ Chirurgie hors transplantation	☐ Réanimation médicale	
☐ Médecine :	☐ Autre :	

2- EFFET INDESIRABLE

2.1- DATES ET DELAI

2.1.1 - DATE DE SURVENUE : / / (imprécise) ☐

2.1.2- DATE DE LA DECLARATION : / /

2.1.3 - DATE DE TRANSFUSION : / / (imprécise) ☐

Heure : h

2.1.4- DELAI DE SURVENUE : ☐ O après le début ☐ O après la fin de la transfusion

2.2- EPISODES TRANSFUSIONNELS MULTIPLES POTENTIONNELLEMENT IMPLIQUES : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

2.3- MANIFESTATIONS CLINIQUES ET/OU BIOLOGIQUES : ☐ Oui ☐ Non

☐ Frissons	☐ Etat de choc	☐ Hémoglobinurie
☐ Fièvre	☐ Dyspnée	☐ Coombs direct positif
☐ Urticair	☐ Oedème aigu du poumon	☐ Hyperbilirubinémie
☐ Nausées / vomissements	☐ Hypo TA	☐ Absence de rendement transfusionnel
☐ Angoisse	☐ Oligo-anurie	☐ Présence d'un marqueur viral
☐ Syndrome hémorragique diffus	☐ Ictère	☐ Désaturation O2
☐ Douleurs	☐ Autre manifestation clinique	☐ Autre manifestation biologique
1.	1.	1.
2.	2.	2.
3.	3.	3.
4.	4.	4.

2.4- GRAVITE DE L'EFFET INDESIRABLE : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

0 : sans manifestation clinique et/ou biologique 1 : absence de menace vitale ou à long terme 2 : morbidité à long terme 3 : menace vitale immédiate 4 : décès

2.5- ORIENTATION DIAGNOSTIQUE (Une seule possible)

☐ Allergie (anaphylaxie) ☐ Réaction fébrile non hémolytique (RFNH) ☐ Incompatibilité immunologique ☐ ABO : remplir la fiche ABO ☐ Rh (D) ☐ Autre système (GR, HLA, leuco-plaqueettaire) : ☐ Préciser : ☐ TRALI ☐ Surcharge volémique ☐ Infection bactérienne (remplir les explorations complémentaires ci-dessous (2.6.1) et la fiche (TCB)) ☐ Autre effet indésirable immédiat : ☐ Préciser : ☐ Inconnu	☐ Infection virale ☐ Type virus ☐ VHC ☐ VHB ☐ VIH ☐ CMV ☐ Autre virus : ☐ Sérologie pré-transfusionnelle : ☐ Négative ☐ Inconnue ☐ Positive (après enquête) ☐ Infection autre (parasitaire, fongique...) : ☐ Préciser : ☐ Purpura post transfusionnel ☐ Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ☐ Hémossidérose ☐ Apparition d'anticorps irréguliers : ☐ Spécificité : ☐ Autre effet indésirable retardé :
☐ Dysfonctionnement isolé (grade 0) Type initial : Commentaires :	☐ Pathologie intercurrente (après investigations) Préciser :

2.6- EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

2.6.1- BACTERIOLOGIQUES		2.6.2- IMMUNO-HEMATOLOGIQUES	
HEMOCULTURE PATIENT	☐ Non réalisée ☐ En cours ☐ Négative ☐ Positive Germe :	Identification anticorps :	ABO/Rh PSL :
CULTURE PSL	☐ Non réalisée ☐ En cours ☐ Négative ☐ Positive Germe :	Autres investigations réalisées :	ABO/Rh Patient :

Code Site FTS				Code FS (Finiss)								Année		Numéro d'ordre			

3.1- DELIVRANCE ET CONTROLES AVANT TRANSFUSION			3.2- CONTEXTE TRANSFUSIONNEL	
3.1.1 Délivrance par :	O ES	O ETS	O Homologue	O Autologue
• Produit conservé par un dépôt :		O Oui O Non	O Mixte homologue / autologue	
• En contexte d'urgence vitale :		O Oui O Non		
3.1.2 Contrôle ultime au lit du malade		O ?	Si « autologue » ou « mixte », modalités :	
• Concordance identités/groupes/patient/documents et PSL transfusé :	O Oui	O Non	☐ autologue différée	
• Test de compatibilité ABO pour les CGR :	O Oui	O Non	☐ récupération per-opératoire	
- Qualité technique correcte :	O Oui	O Non	☐ récupération post-opératoire	
- Interprétation correcte :	O Oui	O Non	☐ hémofiltration normovolémique	

[illegible]☐ Oui ☐ Non SI OUI :

EFFET INDESIRABLE POUVANT IMPLIQUER D'AUTRES RECEVEURS :	☐ Oui	☐ Non	☐ Inconnu
BLOCAGE DES PSL PAR EFS OU C TSA :	☐ Oui	☐ Non	☐ Sans objet
INFORMATION DU LFB :	☐ Oui	☐ Non	☐ Sans objet

☐ Oui ☐ Non SI OUI, remplir la fiche annexe MATERIOVIGILANCE

☐ Oui ☐ Non Si OUI, remplir la fiche annexe PHARMACOVIGILANCE

☐ Oui ☐ Non SIOU: ☐ Biovigilance ☐ Réactovigilance ☐ CLIN

☐ Oui ☐ Non SI OUI, Lieu du dysfonctionnement :

☐ ETS ☐ ES ☐ ETS/ES ☐ Inconnu ☐ Autre : _____

4.1- REMARQUES EVENTUELLES ET CONCLUSIONS DES CORRESPONDANTS D'HEMOVIGILANCE

☐ En cours ☐ Terminée ☐ Non réalisée ☐ Non réalisable

☐ 0 Exclue ☐ 1 Douteuse ☐ 2 Possible ☐ 3 Vraisemblable ☐ 4 Certaine

Site de l'EIS :

Date : / /

Nom - Prénom :

Tél. :

Qualification: ☐ Titulaire ☐ Remplacant

ETS référent :

Date : / /

Nom - Prénom :

Tél. :

Qualification: ☐ Titulaire ☐ Remplaçant

ES :

Date : 1 / 1 /

Nom - Prénom :

Tél. :

Qualification : ☐ Titulaire ☐ Remplaçant

Une copie de cette fiche validée doit être insérée dans le dossier médical du patient transfusé, conservé selon la réglementation en vigueur. De plus, dans un contexte de protocole limitant l'établissement de santé et son établissement de transfusion sanguine référent, les deux établissements sont tenus de conserver chacun un exemplaire sur support papier de la fiche d'effet indésirable saisie dans l'application « e-FIT » par l'établissement de transfusion sanguine.

Annexe 2 : Feuille de recueil de données TRALI.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Service				
Nom				
Prénom				
Date de naissance				
date de l'AT				
gravité de l'IT				
Classe (Surcharge/Malaise)				
Insu cardiaque				
Terrain				
PSL/Nombre				
Sexe des donneurs				
Clinique				
Délai d'apparition				
Durée des symptômes				
Dyspnée				
Cyanose				
Toux				
Expectoration mousseuse				
Râles crépitants				
Température - Delta				
TA				
RV				
Tachycardie				
PAPO				
Signes associés				
Radiologie				
Normale				
Infiltra				
Bilatérale				
Echo cœur				
Biologie				
FiO2				
PaO2				
SpO2				
Neutropénie				
BNP				
Ac Anti HLA classe I et II				
Typage HLA				
Ac Anti granuleux				
Typage granuleux				
Troponine				
Traitement				
RV				
Diurétique				
autre				
amine				
Réponse au ttt				

VU

NANCY, le 29 juillet 2008

Le Président de Thèse

Professeur P.M. MERTES

NANCY, le 30 juillet 2008

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Mme le Professeur M. C. BÉNE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 25 août 2008

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE :

Introduction : Le TRALI et le TACO sont actuellement les premières causes de mortalité transfusionnelle bien que leur incidence soit probablement sous-évaluée. Ceci pourrait être partiellement lié au non respect des critères diagnostiques qui devraient être exclusivement cliniques. Cette étude a pour objectif de déterminer sur la base de critères cliniques stricts, l'incidence du TRALI et du TACO au CHU de Nancy et de Reims.

Matériel et Méthodes : Les EIR (Effets Indésirables Receveurs) déclarés par le personnel ayant réalisé la transfusion (IDE à Nancy et médecin à Reims) sont analysés. Les dossiers compatibles avec un diagnostic de TRALI ou de TACO sont identifiés par la présence des items de déclaration d'EIR correspondant à des signes cliniques de complication respiratoire. Les critères diagnostiques cliniques du TACO et du TRALI définis par l'AECC en 2004 sont alors appliqués aux patients présentant ces complications respiratoires, afin d'individualiser les TRALI, TACO ou autre.

Résultats : A Nancy, un seul cas de TRALI est déclaré par le service d'hémovigilance. 41 patients présentant des complications respiratoires sont déclarés. L'application stricte des définitions permet d'identifier 10 TRALI, 28 TACO et 3 cas « autre » (allergie, sepsis ou inconnu). L'incidence du TRALI et du TACO est respectivement de 1/34573 PSL et 1/12347 PSL. A Reims, 12 patients avec complications respiratoires post-transfusionnelles sont déclarés par le service transfuseur. 3 TRALI et 3 TACO sont identifiés par le service d'hémovigilance et cette étude confirme le diagnostic établi.

Discussion : L'application des critères diagnostiques cliniques stricts permet d'établir une incidence du TRALI à Nancy et à Reims supérieure à l'incidence française (1/108990 PSL en 2005) mais inférieure à l'incidence estimée dans la littérature (1/5000 PSL). A Nancy, le TRALI est sous déclaré et sous diagnostiqué alors qu'à Reims, il est seulement sous déclaré. A Nancy, l'incidence du TACO est comparable aux données nationales (1/13400 PSL) contrairement à Reims où son incidence est bien inférieure. L'incidence du TRALI évaluée actuellement est probablement sous-estimée et l'utilisation stricte des critères diagnostiques cliniques ainsi qu'une sensibilisation du personnel transfuseur permettrait d'identifier une plus grande partie des TRALI.

TITRE en anglais :

Transfusion Related Acute Lung Injury and Transfusion Associated Circulatory Overload : Experience in Nancy and Reims.

Thèse de Médecine Spécialisée – Année 2008

Mots clés : TRALI, TACO, Transfusion, SDRA.

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex