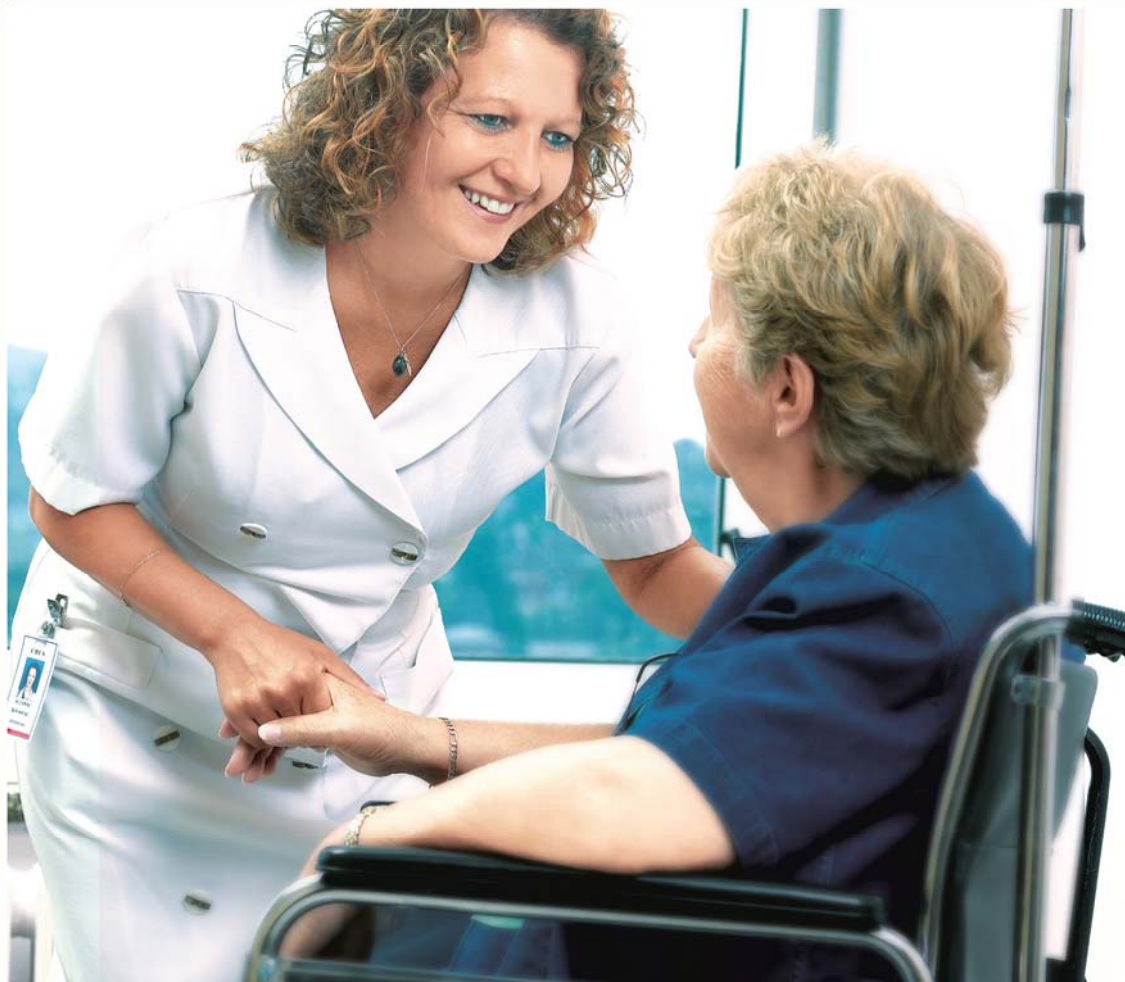


HÉMOLYSE PAR RÉCHAUFFE-LIQUIDE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE AVEC MÉTA-ANALYSE

UETMIS

UNITÉ D'ÉVALUATION DES
TECHNOLOGIES ET DES MODES
D'INTERVENTION EN SANTÉ



© UETMIS 2013



Centre hospitalier
universitaire
de Sherbrooke

www.chus.qc.ca



Centre hospitalier
universitaire
de Sherbrooke

Avec vous, pour la Vie

*Unité d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé*

HÉMOLYSE PAR RÉCHAUFFE-LIQUIDE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE AVEC MÉTA-ANALYSE



Novembre 2013

© UETMIS-CHUS 2013

LA MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) est un regroupement d'experts dont les avis sont susceptibles d'influencer les décisions prises par l'administration hospitalière concernant les investissements en technologie de la santé, l'implantation des technologies émergentes, les changements dans la pratique des soins et les modes d'intervention en santé (distribution des soins et organisation des services). Le créneau privilégié par l'UETMIS est « *l'évaluation des pratiques et des modes d'intervention en santé* ». Les évaluations tiennent compte de plusieurs volets, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience des technologies ainsi que les impacts éthiques, organisationnels et économiques liés à l'implantation et à l'administration desdites technologies. L'approche globale de l'UETMIS est de développer l'évaluation des technologies en respectant les priorités établies dans la planification stratégique et les projets conjoints avec le Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS.

UNITÉ D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ DU CHUS

Christian Bellemare, M. Sc.
Coordonnateur

Thomas Poder, Ph. D.
Conseiller-cadre en évaluation des technologies

Jean-François Fiset, Ph. D.
Conseiller en évaluation des technologies

Monique Robillard
Agente administrative cl.1

Suzanne K. Bédard, T. M., B. A.
Conseillère en évaluation des technologies

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN 978-2-98-12570-8-6

© UETMIS-CHUS, 2013

Pour tout renseignement sur ce document ou sur les activités de l'UETMIS du CHUS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
CHUS - Hôtel-Dieu
580, rue Bowen Sud
Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
Téléphone : (819) 346-1110, poste 11879

Pour citer ce document :

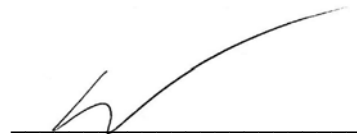
Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (UETMIS-CHUS) *Hémolyse par réchauffe-liquide : revue systématique de la littérature avec méta-analyse – Rapport d'évaluation* préparé par Thomas Poder, Wendyam Gérard Nonkani et Élyonore Tsakeu Leponkouo (UETMIS novembre-2013) Sherbrooke « 2013 », XIV, 56 p.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

AVANT-PROPOS

HÉMOLYSE PAR RÉCHAUFFE-LIQUIDE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE AVEC MÉTA-ANALYSE

Le CHUS cherche en tout temps à améliorer la qualité des soins qu'il dispense et à développer des services permettant aux patients de reprendre leurs activités le plus rapidement possible. Dans ce cadre, chaque idée nouvelle doit être confrontée aux données probantes de la littérature et le cas échéant faire l'objet d'un projet d'évaluation avant toute nouvelle implantation. L'objectif de ce rapport est de répondre à ce besoin d'évaluation dans le cadre des services de transfusion sanguine offerts par le CHUS. Dans la situation actuelle, il est connu que la transfusion de sang réalisée à basse température (température à la sortie du réfrigérateur) a le potentiel de créer de l'hypothermie chez le patient et par ce fait de conduire à des complications médicales. La pratique recommande donc dans certains cas de réchauffer le sang avant la transfusion. Les compagnies qui produisent des réchauffe-liquides sur le marché canadien offrent des appareils de réchauffement dont le thermostat est réglé de manière permanente à différentes températures; les plus fréquentes étant à 38°C et 42°C. À cet égard, le Dr Patrice Beaugard, hématalogue au CHUS, a demandé à vérifier s'il existe un risque accru d'hémolyse lorsque le sang est réchauffé à 42°C au lieu de 38°C. Afin de répondre à cette interrogation, l'UETMIS du CHUS a réalisé une revue systématique des écrits scientifiques. L'objet de cette revue est de recenser les différents niveaux d'hémolyse mesurés en fonction de la température de réchauffement du sang, et ce, tout particulièrement dans les cas de réchauffe-liquide utilisant un système avec bain-marie ou de courant d'eau chaude (i.e. système actuellement utilisé au CHUS). Dans la mesure où le principe de réchauffement avec de l'air pulsé est très proche de celui avec de l'eau chaude, ce système est également inclus dans notre recherche. À l'opposé, les systèmes de réchauffement avec micro-ondes et radio-fréquence sont exclus.



Christian Bellemare, M.Sc.
Coordonnateur de l'UETMIS,
Direction de la qualité, planification, évaluation et performance
CHUS – Sherbrooke

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

M. Thomas Poder, Ph.D.	Cadre-conseil en évaluation des technologies UETMIS, DQPEP, CHUS
Dr Wendyam Gérard Nonkani, M.D., M.Sc.	Stagiaire UETMIS, DQPEP, CHUS
M ^{me} Élyonore Tsakeu Leponkouo, M.Sc.	Stagiaire UETMIS, DQPEP, CHUS

Collaborateurs

Dr Patrice Beauregard, M.D.	Directeur médical de la Banque de sang Hémo-oncologue Service d'hémo-oncologie, CHUS
M ^{me} Josée Dorval	Chargée clinique de sécurité transfusionnelle Banque de sang, CHUS
M. Jean-François Fisette, Ph. D.	Conseiller en évaluation des technologies UETMIS, DQPEP, CHUS
M ^{me} Denise Pruneau-Fortier	Chargée clinique de sécurité transfusionnelle Banque de sang, CHUS

Correction d'épreuves

M ^{me} Monique Robillard	Agente administrative UETMIS, DQPEP, CHUS
-----------------------------------	--

Relecture

M ^{me} Suzanne K. Bédard, T.M. B.A	Conseillère en évaluation des technologies UETMIS, DQPEP, CHUS
Pre Gina Bravo, Ph. D.	Professeure titulaire, département des Sciences de la santé communautaire FMSS, Université de Sherbrooke
M ^{me} Linda Hubert, M.Sc.	Directrice DQPEP, CHUS

Mise en page

M ^{me} Monique Robillard	Agente administrative UETMIS, DQPEP, CHUS
-----------------------------------	--

Lecture et approbation

M. Christian Bellemare, M. Sc.	Coordonnateur UETMIS, DQPEP, CHUS
--------------------------------	--------------------------------------

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé par M. Thomas Poder, Dr Wendyam Gérard Nonkani et M^{me} Élyonore Tsakeu Leponkouo de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de la Direction de la qualité, de la planification, de l'évaluation et de la performance du CHUS, à la demande de la Banque de sang du CHUS. Nous tenons à remercier tous nos collaborateurs et relecteurs, en particulier M. Jean-François Fisette, conseiller en évaluation des technologies, et M^{me} Gina Bravo, Professeure à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke, pour leur généreuse collaboration à la réalisation de ce rapport. Finalement, nous remercions pour leurs conseils avisés tous les relecteurs de ce rapport.

DIVULGATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler

ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

Abréviations

CHUS	<i>Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke</i>
DQPEP	<i>Direction de la qualité, de la planification, de l'évaluation et de la performance</i>
FHb	<i>Hémoglobine libre</i>
FMSS	<i>Faculté de médecine et des sciences de la santé</i>
Hb	<i>Hémoglobine totale</i>
Hct	<i>Hématocrite</i>
MD	<i>Mean difference (différence de moyenne)</i>
mg/dl	<i>Milligramme par décilitre</i>
mm Hg	<i>Millimètre de mercure</i>
ND	<i>Non disponible</i>
u/l	<i>Unité par litre</i>
UETMIS	<i>Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé</i>

Définitions

Le sang total circulant est composé de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes et de plasma.

Le culot sanguin qui est transfusé est composé de globules rouges, de solution nutritive, d'anticoagulant et de très peu de plasma.

RÉSUMÉ

L'usage de réchauffe-liquides dans le cadre de la transfusion sanguine est devenu la norme pour éviter toute hypothermie induite et ses effets néfastes sur le patient. Cependant, les recommandations des structures de contrôle au niveau national (comme Héma-Québec et la Société canadienne du sang) n'indiquent pas clairement quelle est la température maximale de réchauffement du sang au regard du risque d'hémolyse encouru alors que les températures de réchauffement des réchauffe-liquides offerts par les manufacturiers peuvent atteindre 43°C.

Les services cliniques du CHUS disposent en très grande majorité de réchauffe-liquides dotés d'un thermostat réglé à 41,5 +/- 0,5°C et de quelques-uns à 37,5 +/- 0,5°C. Cette situation a conduit à s'interroger sur le niveau de sécurité d'une transfusion de sang à 42°C relativement à une transfusion à 38°C. L'UETMIS du CHUS a été mandatée pour produire une revue de la littérature à ce sujet. L'objectif de cette revue est de s'assurer que l'utilisation d'un réchauffe-liquide à 42°C est sécuritaire en termes de niveau d'hémolyse.

Afin de répondre à cette interrogation, la méthodologie retenue est celle d'une revue systématique de la littérature suivie d'une méta-analyse du niveau d'hémolyse (apprécié par le niveau d'hémoglobine libre) en rapport avec la température de réchauffement du sang. Cette revue s'est limitée aux réchauffe-liquides utilisant une technologie au bain-marie ou assimilable (eau chauffée en contre-courant, air pulsé ou liquide chimique).

Vingt-quatre études observationnelles ont été incluses dans la revue de la littérature dont dix-sept pouvaient faire l'objet d'une méta-analyse. De cette revue de la littérature, il est à retenir que plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer le niveau d'hémolyse dans un contexte de réchauffement du sang avec un réchauffe-liquide : l'âge du sang, le type d'anticoagulant, la durée d'exposition à la chaleur, l'agitation du sang pendant le réchauffement, les différents éléments du circuit à travers lequel le sang circule (type de pompe à perfusion avec pression exercée et débit, type de microfiltre, type de tubulure, etc.). Par ailleurs, la durée entre le prélèvement et le dosage de l'hémolyse dans l'échantillon peut être une source d'hétérogénéité entre les études ainsi que le niveau initial d'hémoglobine libre dans les différentes expérimentations. En règle générale, l'augmentation causée par chacun de ces différents facteurs autres que la température apparaît comme limitée, à l'exception de l'âge du sang dans le culot qui est un paramètre très important de l'hémolyse, de la durée d'exposition à la chaleur et dans certaines études du type de pompe à perfusion utilisée.

Il se dégage de notre analyse un seuil au-dessus de 46°C à partir duquel le réchauffement du sang cause une hémolyse se situant très au-delà des taux acceptables en matière de sécurité transfusionnelle. En dessous de ce seuil, l'augmentation du taux d'hémoglobine libre est statistiquement non significative et dans des proportions cliniquement négligeables. On en déduit ainsi que pour un réchauffement à 42°C le niveau d'hémolyse ne compromet pas la sécurité transfusionnelle. En définitive, l'UETMIS du CHUS recommande : 1) l'utilisation d'un réchauffe-liquide à 42°C pour réchauffer le sang avant une transfusion lorsque les conditions cliniques l'exigent ; 2) de ne pas laisser le sang stagner dans un réchauffe-liquide en marche afin de limiter les risques d'hémolyse (jusqu'à 60 minutes, le risque apparaît limité, ce qui est différent au-delà); 3) de bien considérer les risques et les bénéfices associés à l'usage des pompes à perfusion lors d'une transfusion de sang, compte tenu de l'incertitude existant sur leur effet sur le niveau

d'hémoglobine libre; au besoin une étude pilote devrait être réalisée avec les différentes pompes admissibles au CHUS.

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION	i
AVANT-PROPOS	iii
ÉQUIPE DE PROJET	v
REMERCIEMENTS	vii
ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS	ix
RÉSUMÉ	xi
TABLE DES MATIÈRES.....	xiii
Chapitre 1	1
1. INTRODUCTION	1
1.1. Problématique	1
1.2. Mise en contexte	1
1.3. Question décisionnelle	2
1.4. Objectif de recherche	2
1.5. Question de recherche	2
Chapitre 2	3
2. MÉTHODOLOGIE.....	3
2.1. Devis de l'étude.....	3
2.2. Recensement des écrits.....	3
2.3. Évaluation de la qualité de la preuve et analyse des données	4
2.4. Variables à l'étude.....	4
Chapitre 3	7
3. RÉSULTATS.....	7
3.1. Résultats du processus de sélection des études.....	7
3.2. Les différents types de réchauffe-liquide	10
3.3. Les mesures de l'hémolyse.....	11
3.4. Hémolyse et température de réchauffement	11
3.5. Les variables de contrôle de l'hémolyse.....	13
3.6. Tableau récapitulatif des études	16
3.7. Méta-analyse.....	23
Chapitre 4	29
4. DISCUSSION.....	29
Chapitre 5	31
5. ANALYSE GRADE.....	31
Chapitre 6	35
6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	35

6.1. Conclusion	35
6.2. Recommandations	35
ANNEXE	37
RÉFÉRENCES	53

CHAPITRE 1

1. INTRODUCTION

1.1. Problématique

L'administration des produits sanguins labiles occupe une place de choix et joue un rôle clé en bloc opératoire et en réanimation. Dans certaines situations cliniques, la stratégie thérapeutique demande une administration immédiate et massive (Hirsch et al., 2003; Kim, Chin-Yee, Eckert, Malthaner, & Gray, 2004; Van der Walt & Russell, 1978). Les banques de sang, en coordination avec Héma-Québec, ont ainsi la responsabilité de rendre toujours disponibles ces produits sanguins en assurant leur collecte, leur traitement et leur conservation. Ces produits sanguins, notamment en ce qui concerne le culot globulaire, sont conservés à des températures comprises entre 2 et 6°C (AABB, 2012).

Dans certains cas, une transfusion massive de sang froid peut s'avérer dangereuse et conduire à une hypothermie avec effets sur le métabolisme, une coagulopathie, une arythmie, voire un arrêt cardiaque (Pisciotta & Wong, 2004; Van der Walt & Russell, 1978). Afin de prévenir ces situations, la pratique du réchauffement de certains produits sanguins a été mise en place. Cette situation a conduit au développement de nombreux procédés et moyens de réchauffement du sang pour fournir des transfusions à températures adéquates en un temps rapide. Les technologies de réchauffe-liquide utilisées à cet effet regroupent une large gamme de fabricants qui proposent des appareils à divers niveaux de température. Le choix de la température de réchauffement du sang est ici très important dans la mesure où son élévation accroît le risque d'hémolyse¹ et représente un motif de crainte quant à l'innocuité de la transfusion sanguine. Parmi les symptômes les plus observés chez le patient transfusé avec du sang hémolysé, on note la fièvre, la coagulopathie et l'atteinte rénale (Beauregard & Blajchman, 1994; Refaai & Blumberg, 2013). Dans les cas graves, un choc² peut survenir, avec éventuellement le décès du patient (Beauregard & Blajchman, 1994; Fortner, Nowakowski, Carter, King, & Knepshield, 1970). De ce fait, il en résulte la nécessité de contrôler les facteurs pouvant créer de l'hémolyse lors d'une transfusion sanguine.

1.2. Mise en contexte

Les «Guidelines for the Use of Blood Warming Devices» de l'AABB (American Association of Blood Banks) orientent et contrôlent la pratique transfusionnelle aux États-Unis. Depuis 1960, l'usage des réchauffe-liquides est entré dans la pratique transfusionnelle courante aux États-Unis (Iserson, K V; Huestis, 1991). La température de réchauffement appliquée au fluide se limitait alors à un maximum de 38°C. En 2012, l'AABB à travers son Standards Committee n'a toujours pas émis de recommandation quant à la température maximale de réchauffement du sang pour les réchauffe-liquides (AABB, 2012). Ce guide demande cependant de considérer les risques d'hémolyse et les dommages aux cellules que le réchauffement à une température supérieure à 38°C peut provoquer. De son côté, Héma-Québec, dans sa «Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles» de 2012, fait la recommandation

¹ L'hémolyse est la destruction des globules rouges libérant l'hémoglobine libre dans le plasma sanguin.

² L'état de choc se définit comme une insuffisance circulatoire aiguë qui altère de façon durable l'oxygénation et le métabolisme des différents tissus et organes.

suivante : «Les produits sanguins labiles peuvent être réchauffés à une température maximale de 37°C durant la transfusion, si cela est indiqué sur le plan clinique». Aucune indication sur un réchauffement à une température supérieure n'est ainsi mentionnée.

Actuellement, le CHUS est en relation contractuelle avec la compagnie Smiths Medical qui fabrique et commercialise des appareils pour réchauffer les liquides. Parmi ces réchauffe-liquides, nous retrouvons le HL-90 calibré à une température de 41,5 +/- 0,5°C et le HL-90-38 calibré à une température de 37,5 +/- 0,5°C. Alors que le HL-90-38 était auparavant disponible, seul le HL-90 est désormais disponible dans les salles d'opération du CHUS. Cette nouvelle situation a conduit le Dr Patrice Beauregard, hématologue au CHUS, à s'interroger sur le risque que cette augmentation de la température pourrait avoir sur la santé des patients transfusés, notamment lors d'une transfusion à faible débit. Afin de répondre à cette interrogation, ce dernier a demandé aux chargées de sécurité transfusionnelle de la Banque de sang du CHUS de comparer en laboratoire le taux d'hémolyse associé à l'utilisation des deux appareils de Smiths Medical approuvés par Santé Canada. Ces expérimentations ont eu lieu en collaboration avec le Service de génie biomédical et l'UETMIS et sont actuellement en cours d'analyse. Dans le même temps, les chargées de sécurité transfusionnelle ont demandé à Héma-Québec de leur fournir de la documentation sur le risque d'hémolyse à une température de 42°C et plus. Héma-Québec a ainsi procédé à une revue sommaire de la littérature. Compte tenu de la faible qualité des études répertoriées, une revue plus complète nécessite d'être réalisée. La revue de la littérature effectuée dans ce rapport a donc pour but de réviser l'ensemble des publications disponibles sur la question de l'hémolyse et des réchauffe-liquides utilisant un système de réchauffement similaire à la technologie utilisée au CHUS. Le questionnement directeur de cette revue est de savoir si un réchauffe-liquide avec un thermostat réglé à 42°C offre un niveau de sécurité suffisant en rapport avec l'hémolyse qu'il est susceptible d'occasionner au cours d'une transfusion sanguine.

1.3. Question décisionnelle

Est-il sécuritaire d'utiliser un réchauffe-liquide à 42°C compte tenu des informations disponibles sur les risques d'hémolyse associés à une telle température ?

1.4. Objectif de recherche

Cette revue a pour objectif de s'assurer que l'utilisation d'un réchauffe-liquide à 42°C est sécuritaire en termes d'hémolyse.

1.5. Question de recherche

La principale question de recherche est la suivante : « Un réchauffe-liquide à 42°C induit-il davantage d'hémolyse qu'un réchauffe-liquide à 38°C ? ». S'en suivent deux questions secondaires : « Quels sont les autres facteurs influençant l'hémolyse au moment de l'usage des réchauffe-liquides ? Quelle est la température maximale de réchauffement avant d'observer une hémolyse significative selon les données disponibles et au regard des normes internationales ? ».

CHAPITRE 2

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Devis de l'étude

Le type de devis utilisé dans le cadre de cette évaluation est une revue systématique de la littérature avec méta-analyse. L'évaluation de la qualité de chaque étude s'est faite avec l'utilisation de la grille de Hailey et al. tandis que l'outil GRADE (Guyatt et al. 2008) a été utilisé pour ce qui est de l'évaluation globale du niveau de preuve des résultats (Hailey, Roine, & Ohinmaa, 2002).

Critères d'inclusion :

Cette revue de la littérature s'intéresse aux études suivantes :

- Études publiées en français, anglais, espagnol, italien, hongrois et chinois;
- Études ayant porté sur du sang humain;
- Études utilisant des indicateurs validés;
- Études comparatives du degré d'hémolyse à des températures proches de 37° et 42° Celsius (ou plus).
- Études utilisant tout appareil sans restriction de fabricant.

Critères d'exclusion :

Sont exclues les études suivantes :

- Études basées sur des sous-échantillons d'études plus importantes;
- Études de cas sans comparateur;
- Réchauffe-liquide utilisant la radiofréquence ou les micro-ondes.

À noter que les études portant sur du sang hémolysé ou comportant une anomalie ou une maladie du sang seront exclues de la méta-analyse principale et feront l'objet d'une sous méta-analyse.

2.2. Recensement des écrits

Les moteurs de recherche utilisés pour cette revue systématique de la littérature sont Pubmed, Sciencedirect et Google Scholar. Les sites internet des unités d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé des autres CHU du Québec sont consultés, de même que ceux de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), de la Haute autorité de santé (HAS), du « Centre for Reviews and Dissemination » (CRD) et du health-evidence.org. Les banques de données du « Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature » (CINAHL), du « Evidence-Based Medicine Reviews » (EBM reviews) et du « Allied and Alternative Medicine » (AMED) par l'intermédiaire de l'interface

de la bibliothèque de l'Université de Sherbrooke, sont également utilisées. Nous complétons notre recension par l'exploitation des références des études trouvées.

La recherche des articles se fait sans restriction de période.

Les mots-clés utilisés dans les différents moteurs de recherche sont :

- Hémolyse/ hemolysis
- Température/ temperature
- Réchauffe-liquide/ fluid warmer
- Transfusion sanguine/ blood transfusion
- Sang / blood

Le schéma de construction de la revue systématique est donné selon le diagramme de flot PRISMA et le tableau A1 fourni en annexe présente la stratégie de recherche basée sur les mots-clés dans les différents moteurs de recherche utilisés.

La sélection des articles est réalisée en groupe de trois chercheurs suite à la lecture des résumés. Une fois cette première sélection réalisée, une lecture complète des articles est effectuée par groupe de deux chercheurs et la sélection est basée sur l'application des critères d'inclusion et d'exclusion. En cas de désaccord, un troisième chercheur réalise un arbitrage. L'extraction des données est également réalisée par deux chercheurs et les données collectées sont confrontées. Si une divergence apparaît, un troisième chercheur lit l'étude en question et réalise un arbitrage.

2.3. Évaluation de la qualité de la preuve et analyse des données

L'analyse des données collectées et la rédaction de la synthèse des connaissances sont réalisées par l'ensemble du groupe de recherche par le biais du partage des données collectées, la tenue de réunion de discussion et par la relecture des différents écrits produits par les membres du groupe.

L'analyse de la qualité de la preuve se fait selon la méthode GRADE (Grades of recommendation, assessment, development and evaluation) (Guyatt et al. 2008) associée à la grille de Hailey et al. (2002).

L'analyse des données se fait en deux étapes complémentaires. La première étape est de nature qualitative (CRD 2008) et la seconde étape de nature quantitative par la réalisation d'une méta-analyse.

L'analyse permettant d'émettre les recommandations est basée sur GRADE.

2.4. Variables à l'étude

La principale variable d'intérêt de cette étude est le niveau d'hémolyse qui peut être calculé soit par un taux, soit par d'autres mesures liées à la quantité d'hémoglobine libre dans le sang, principalement le niveau d'hémoglobine libre en mg/dl et le niveau de lactate déshydrogénase en U/l.

Plusieurs variables ont également été collectées afin de contrôler leur influence sur les résultats d'hémolyse. Ces variables de contrôle sont :

- Température du culot à la sortie du frigo;
- Temps laissé à tempérer sur le comptoir, s'il y a lieu;
- Température de la pièce;
- Pièce en milieu contrôlé ou pas;
- Température du sang avant et après le passage dans le réchauffe-liquide;
- Groupe sanguin;
- Caractéristiques du sang transfusé (taux d'hématocrite, etc.);
- Volume de sang dans le culot;
- Concentration et type d'anticoagulant et de solution nutritive;
- Âge du culot;
- Type de tubulure (longueur et diamètre);
- Type de cathéter et diamètre;
- Type d'aiguille et diamètre;
- Type de filtre utilisé et porosité (micromètre);
- Modèle de pompe à transfusion utilisé;
- Type de réchauffe-liquide (marque, fonctions, mode d'action);
- Débit;
- Existence d'une pression externe (mesure en mm de mercure ou autre);
- Durée de l'écoulement (administration);
- Durée de stagnation;
- Nombre de culots;
- Résultats patients, s'il y a lieu;
- Autres caractéristiques disponibles dans la base de données sur le culot et/ou l'expérimentation;
- Risques de biais selon GRADE;
- Sources de financement.

CHAPITRE 3

3. RÉSULTATS

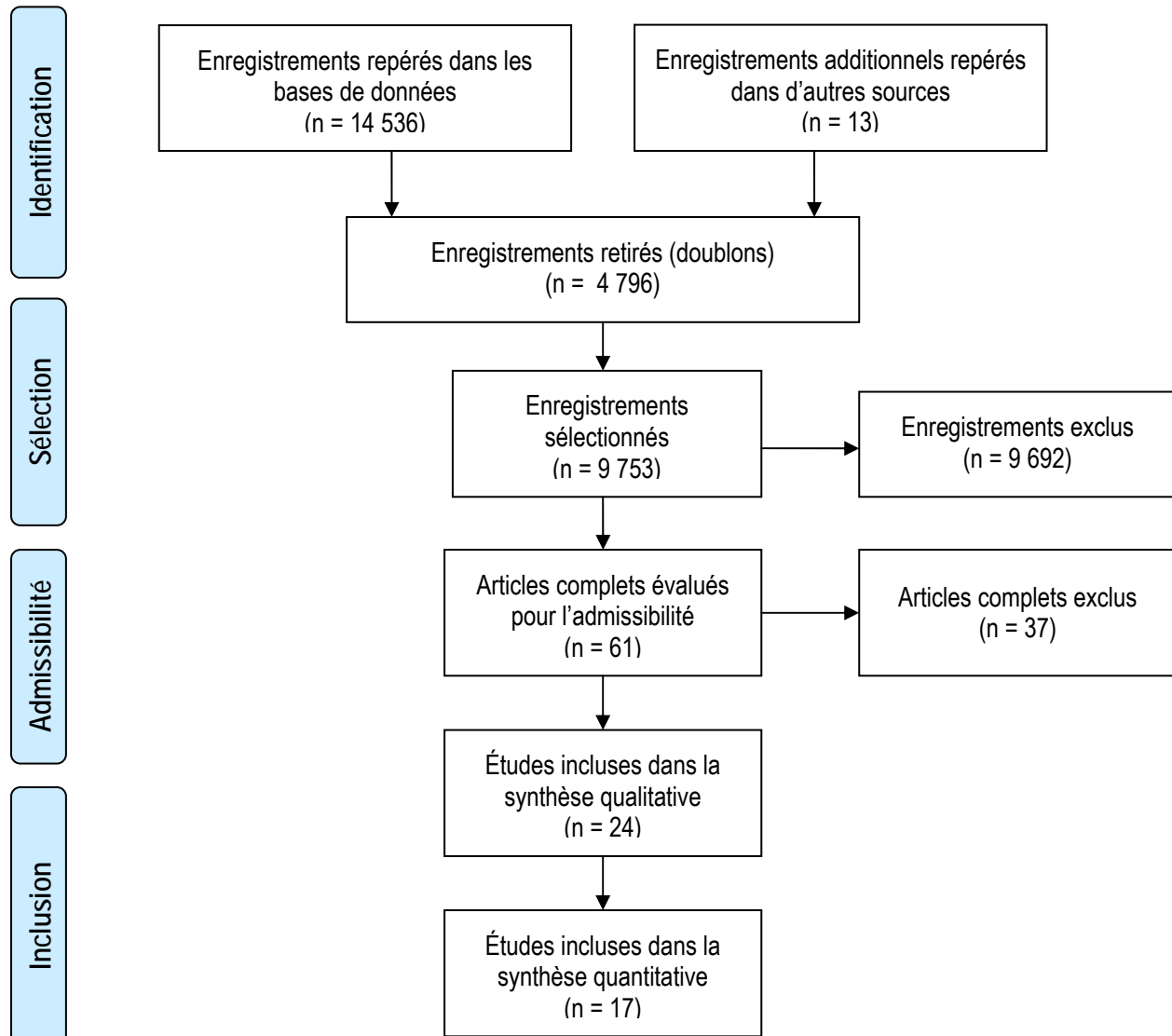
3.1. Résultats du processus de sélection des études

La stratégie de recherche basée sur la méthodologie décrite au chapitre 2 est présentée au tableau A1 de l'annexe. Elle a permis de recenser un certain nombre d'études dont le diagramme de flot présente le processus de sélection. Au total, 14 536 études ont été recensées, dont 61 ont été entièrement lues afin d'évaluer leur admissibilité. Au final, 24 études ont été retenues pour la synthèse qualitative et 17 pour la synthèse quantitative.

Les études exclues avant lecture complète l'ont été sur la base des informations contenues dans leur titre ou leur résumé. Après lecture complète, les raisons d'exclusion le plus souvent rencontrées ont été : revue technique (n=5), étude ne présentant pas une mesure de l'hémolyse et/ou de température de réchauffement du sang (n=19), étude de cas d'hémolyse (n=4), étude portant sur des appareils à micro-ondes ou à radiofréquence (n=3), mesure de l'hémolyse prise sur du sang non humain (n=1) ou dilué avec de la saline chauffée (n=1), sous-étude d'une autre (n=1), résumé ou critique d'une étude (n=3). À partir des 24 études restantes, nous avons dans un premier temps procédé à leur analyse narrative (CRD 2008). Dans un second temps, une partie de ces études ont été reprises afin de procéder à une méta-analyse. Il a ainsi été exclu de la méta-analyse les études pour lesquelles il n'y avait aucune valeur chiffrée (n=1) ou aucun moyen de recenser l'écart-type de la variable d'intérêt (i.e. la mesure de l'hémolyse) (n=5). Nous avons également exclu de la méta-analyse les résultats des études (n=2) qui ne correspondaient pas au standard de réalisation des tests réalisés en laboratoire (i.e. sang prélevé sur des patients avant et après la transfusion sanguine), de même que certaines parties des résultats des études lorsque celles-ci présentaient des durées de réchauffement supérieures à quatre heures (i.e. ce qui ne correspond pas à la situation réelle lors d'une transfusion) (n=1) ou lorsque la mesure de l'hémolyse n'était pas réalisée peu de temps après le test (n=1). Par ailleurs, les études portant sur du sang dont le niveau de base d'hémoglobine libre est supérieur à 100mg/dl (n=6) ont fait l'objet d'une méta-analyse distincte (méta-analyse #3) ; car cela est supérieur à la marge admissible en clinique, ce qui poserait en outre un problème d'agrégation des données collectées lors de la réalisation de la méta-analyse. À noter que lorsqu'il existait plusieurs comparatifs avec les résultats du sang réchauffé, nous avons retenu dans un premier temps le comparatif avant simulation de transfusion (méta-analyse #1 avec comparateur pré-post) et ensuite le comparatif avec simulation de transfusion de sang froid (méta-analyse #2 avec comparateur transfusion froid-chaud). Lorsque l'on parle de simulation de transfusion, il s'agit ici d'une situation où le sang circule au travers de la tubulure sans toutefois être administré au patient. Le terme « transfusion » est donc utilisé pour indiquer toutes manipulations précédant le passage du sang dans le patient.



Diagramme de flot PRISMA



Source: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 [Traduction libre]

De fait, vingt-quatre études ont été retenues pour analyse dans la revue systématique. Cependant, seules dix-sept feront l'objet de l'un ou l'autre des trois groupes de méta-analyses présentés dans la dernière section de ce rapport.³ Sur ces dix-sept études, dix études sont incluses dans le premier groupe de méta-analyse avec comparateur pré-post (une mesure prise avant le passage dans le réchauffe-liquide et une autre après) et niveau de base en hémoglobine libre inférieur à 100mg/dl, quatre études dans le deuxième groupe avec comparateur transfusion à froid et à chaud (une mesure prise après une

³ À noter que parmi ces 17 études, certaines ont effectué des mesures avec différents comparateurs, ce qui implique que certains de leurs résultats se retrouvent dans plus d'une méta-analyse.

transfusion à froid et une autre après transfusion utilisant un réchauffe-liquide) avec niveau de base inférieur à 100mg/dl et six études dans le troisième groupe avec comparateur pré-post et niveau de base supérieur à 100mg/dl. Le tableau 1 ci-dessous recense les différents types d'études rencontrées dans notre revue systématique de la littérature. Il n'a été retrouvé aucune étude randomisée, acceptable comme telle. Quatre études sont des séries de cas avec comparateur pré-post tandis que les autres sont des études comparatives prospectives non randomisées.

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans la revue de la littérature

Année	Auteurs	Randomisée	Pré-post	Le sang a été mis en commun	Appariement spécifique	Qualité de l'étude (Hailey et al.)
1965	Howland et Schweizer	Non	Oui	Non	Non	IV
1965	Iijima et Salerno	Non	Oui	-	-	IV
1968	Benett	Cas	Oui	Non	Non	VIII
1974	Chalmers et Russell	Non	Oui	Non	Oui	IV
1974	Dalili et Adriani	Non	Oui	Non	Oui	IV
1975	Desmonts et al.	Non	Oui	Non	Oui	IV
1979	Linko	Non	Oui	Oui	Oui	IV
1979	Linko et Hynynen	Non	Oui	Oui	Non	IV
1979	Linko et Palosaari	Non	Oui	Oui	Oui	IV
1990	Kruskall et al.	Cas	Non	Non	Oui	VIII
1985	Leaman et Martyak	Non	Oui	Non	Oui	IV
1985	Marks et al.	Non	Oui	Non	Oui	IV
1985	Mateer et al.	Non	Oui	Non	-	IV
1989	Falcone et al.	Cas	Oui	Non	Non	VIII
1991	Fernando et Rodrigo	Non	Oui	Non	-	IV
1992	Utoh et Harasaki	Non	Oui	Non	Oui	IV
1993	Lee et Mintz	Non	Oui	Non	Oui	IV
1993	Uhl et al.	Non	Oui	Non	Non	IV
1995	Pappas et al.*	Non	Oui	Non	Oui	IV
1999	Eastlund et al.	Non	Oui	Non	Oui	IV
2003	Hirsch et al.	Non	Oui	Non	Oui	IV
2003	Nienaber	Non	Oui	Non	Oui	IV
2004	Kim et al.	Cas	Oui	Oui	Non	VIII
2007	McEwen et Roxby	Non	Oui	Non	Oui	IV

Notes : L'appariement peut prendre différentes formes, soit il s'agit du même sang (sang mis en commun (pooling) ou culot séparé en groupe), soit d'un sang de même âge. L'appariement est ici dit spécifique dans la mesure où on cherche à regarder s'il y a une différence d'effet autre que celle pré-post (e.g. type de microfiltre, durée de l'exposition à la température, etc.).

* Étude décrite comme randomisée, mais dont les culots ont été divisés en deux et ensuite répartis entre groupes dans certains cas, alors que dans d'autres cas il s'agit des mêmes culots qui ont été réutilisés, ce qui ne répond pas aux normes de la randomisation, d'où le niveau de qualité attribué à cette étude.

3.2. Les différents types de réchauffe-liquide

De nombreux réchauffe-liquides sont commercialisés sur le marché. Ces réchauffe-liquides s'insèrent habituellement dans le montage entre la poche à perfuser ou à transfuser et le dispositif de cathétérisation de la veine du patient. Certains réchauffe-liquides ont recours à la gravité pour assurer l'écoulement du fluide; tandis que d'autres utilisent un perfuseur à pression ou encore une pompe afin de délivrer un débit plus important requis selon les indications cliniques. Ces appareils peuvent être classés selon le mode ou mécanisme de réchauffement ou selon la température à laquelle le sang est réchauffé. Selon le mode de transfert de chaleur, on peut distinguer les systèmes à bain-marie ou à solution d'eau chaude circulant à contre-courant, les systèmes à air sec chauffé, les systèmes à air pulsé et les systèmes utilisant des ondes (micro-onde, radiofréquence et infrarouge) (ECRI Institute, 2013). La revue de marché faite par l'agence d'achat et d'approvisionnement de la NHS (National Health Survey) en 2010 a recensé une vingtaine de modèles, de douze compagnies différentes, recommandés aux services de santé (NHS, 2010). Au Canada, une quinzaine de réchauffe-liquides sont certifiés par Santé Canada.

De façon générale, les réchauffe-liquides sont munis d'une alarme réglée pour donner l'alerte à des températures jugées trop basses ou trop élevées. Ils comprennent également bien souvent un dispositif de filtrage et une trappe à bulle pour sécuriser la transfusion. Ces éléments entrent en ligne de compte dans les considérations d'acquisition d'un réchauffe-liquide. D'autres paramètres à prendre en compte dans l'évaluation d'un réchauffe-liquide pour une acquisition sont : le coût de l'appareil et des consommables, l'utilisation exclusive pour les cristalloïdes, colloïdes et le sang, l'existence d'un dispositif et le type de pression exercée sur l'écoulement du sang. La garantie, la taille, le poids, l'alimentation électrique de l'appareil, les facilités de maintenance et les considérations environnementales peuvent également être abordés. Une liste de réchauffe-liquides est fournie avec quelques précisions de caractéristiques au tableau A2 de l'annexe.

L'image suivante donne un aperçu du type de réchauffe-liquide actuellement utilisé au CHUS, soit le Hotline fluid warmer de la compagnie Smith Medical.



3.3. Les mesures de l'hémolyse

L'éclatement des globules rouges définissant l'hémolyse est étudié à travers les modifications de la composition du plasma que ce phénomène entraîne. Le degré d'hémolyse est considéré comme une des caractéristiques clés de la qualité du sang dans le cadre de la transfusion sanguine. Cette importance est due au fait que, d'une part, l'hémoglobine est la molécule qui se charge du transport des gaz dans le sang et, d'autre part, que sa libération à un certain niveau dans le plasma a un effet nocif sur l'organisme. À cet égard, Howland et Schweizer rapportent dans leur publication le seuil de 100mg/dl pour un risque d'hémoglobinurie (Howland & Schweizer, 1965). Les marqueurs courants d'hémolyse sont les dosages d'hémoglobine libre (ou hémoglobine plasmatisque), de lactate déshydrogénase (LDH) et de potassium plasmatisque. Ces trois marqueurs constituent des marqueurs précis de l'hémolyse (Holzman, Connolly, & Schwaizberg, 1992). La fragilité osmotique des cellules sanguines est une autre mesure complexe étudiée dans le cadre de l'hémolyse. Cette fragilité mesure la résistance globulaire osmotique aux conditions du milieu dans lequel les érythrocytes se trouvent et prend en compte la composition et l'intégrité de la membrane globulaire et l'osmolarité⁴ relative des milieux en présence. Par exemple, Van Der Walt et Russel (1978) ont évalué cette résistance membranaire vis-à-vis de la température et de la concentration de saline. Cette mesure est cependant difficile à comparer avec les autres.

Pour ce qui est constaté dans cette revue de la littérature, les études sélectionnées s'intéressent beaucoup plus à la mesure du niveau d'hémoglobine libre qu'aux autres mesures. Quelques études ne rapportent cependant pas le niveau d'hémoglobine libre, mais son taux qui dépend du taux d'hématocrite dans le sang. Les taux d'hématocrite, d'hémoglobine libre et totale sont en effet liés par la formule suivante où FHb signifie hémoglobine libre, Hb correspond à l'hémoglobine totale et Hct au taux d'hématocrite (Kruskall, Pacini, Malynn, & Button, 1990) :

$$\% \text{ hémolyse} = \frac{FHb}{Hb} \times (1 - Hct) \times 100$$

3.4. Hémolyse et température de réchauffement

Nous procédons dans cette section à une analyse qualitative basée sur la description des résultats des vingt-quatre études retenues suite à notre processus de sélection. L'analyse par regroupement statistique des résultats (méta-analyse) sera réalisée dans la section 3.7 sur les dix-sept études admissibles pour cet exercice.

L'usage des réchauffe-liquides dans les perfusions comme dans la transfusion sanguine se fonde sur deux considérations : premièrement, l'apport massif de fluide à des températures plus basses que la température normale du corps entraîne une chute de la température corporelle avec répercussion sur le métabolisme et le fonctionnement cardiaque : risque d'arythmie et d'arrêt cardiaque (Bennett, 1968; Boyan & Howland, 1961); deuxièmement, en situation de laparotomie et autres interventions chirurgicales, de même que chez certaines victimes de traumatisme, il se produit une déperdition de la température corporelle. Pour soutenir la thermorégulation, un apport de fluide chauffé est ainsi souhaitable. À l'opposé, des solutions froides aggraverait cette tendance à l'hypothermie (Smith, 2001). L'inopportunité de

⁴ Nombre de particules osmotiquement actives par litre de solution qui permet de mesurer la pression osmotique.

l'administration de fluides refroidis aussi bien que les bénéfiques de réchauffer les solutés de perfusion et particulièrement les produits sanguins sont ainsi reconnus par de nombreux auteurs (Boyan, 1964; Fernando & Rodrigo, 1991; Smith, 2001). Cependant, le risque connu d'hémolyse avec du sang réchauffé conduit à porter une grande attention au choix de la température de réchauffement. Dans leur étude, Van Der Walt et Russel (1978) affirment qu'idéalement le sang devrait être chauffé jusqu'à la température du corps humain, soit 37°C, mais qu'une température située entre 32°C et 37°C est acceptable. Toutefois, lors de transfusion massive, il est probable qu'un réchauffe-liquide réglé à 37°C ne soit pas en mesure de réchauffer le sang à la température en raison de la vitesse du débit utilisé (Mateer, Perry, Thompson, Tucker, & Aprahamian, 1985); c'est pourquoi il existe des modèles réglés à une température allant jusqu'à 43°C.

Avant transfusion et pour des fins de conservation, le sang est réfrigéré aux environs de 4°C. Dans les études traitant de l'hémolyse en rapport avec les températures de réchauffement du sang, le niveau d'hémoglobine libre est le plus souvent mesuré et comparé à des températures de plus en plus élevées : température de conservation (sang refroidi à 4°C) (Marks, Minty, & White, 1985; McEwen & Roxby, 2007; Pappas et al., 1995), températures comprises entre la température ambiante (autour de 20° C) (Hirsch et al., 2003; Lee & Mintz, 1993) et une température maximale de 57°C (voir tableau 2). De la sorte, il peut être mis en évidence par simple lecture des résultats un seuil vers lequel la grande majorité des études convergent, pour observer qu'en dessous de 46-47°C, le réchauffement du sang se fait sans augmentation cliniquement nocive et statistiquement significative de l'hémolyse. Chalmers et Russell (1974) constatent ainsi qu'après une heure de réchauffement à 45°C, le niveau d'hémolyse reste faible et stable avant de connaître une élévation progressive à 50°C. Dans d'autres études (Hirsch et al., 2003; Lee & Mintz, 1993; Nienaber, 2003), c'est à deux degrés de température plus haute, soit 47°C que se situe le point en deçà duquel le niveau d'hémolyse ne compromet pas la sécurité transfusionnelle. Linko et Hynynen (1979) sont également très proches de ce seuil (46,8°C). Des auteurs qui ont mesuré les dommages causés aux globules rouges par des températures en dessous de cette limite rapportent aussi une faible variation du pourcentage d'hémoglobine plasmatique rapportée à l'hémoglobine totale (Kruskall et al., 1990; Utoh & Harasaki, 1992).

Cependant, les variations du niveau d'hémoglobine libre, tout comme l'ordre de grandeur de la mesure de l'hémoglobine, sont diverses dans les publications recensées. De l'ordre de 30 mg/dl dans les études de Hirsch et al. (2003) et de Bennett (1968), le niveau double entre 37° et 42°C pour quadrupler à 47°C. À l'opposé, des études rapportent des niveaux élevés d'hémoglobine libre avant le réchauffement du sang et ce niveau ne varie que très peu et de façon non significative après un réchauffement à des températures inférieures à 47°C (Fernando & Rodrigo, 1991; Leaman & Martyak, 1985; McEwen & Roxby, 2007; Uhl, Pacini, & Kruskall, 1993). Aussi paradoxal que cela puisse paraître, des publications relatent même une diminution de l'hémoglobine plasmatique après passage dans le réchauffe-liquide (Kruskall et al., 1990; Lee & Mintz, 1993; Linko, 1979; Marks et al., 1985; Nienaber, 2003; Pappas et al., 1995). Bien que les auteurs n'en fassent pas mention, ces résultats sont peut-être liés à des erreurs de mesures ou à des différences de manipulation (d'autres explications seront avancées dans la partie discussion).

La plupart des études apprécient la variation du niveau d'hémolyse sur un échantillon de sang non chauffé préalablement à son réchauffement. Mais des études se distinguent des autres par un schéma particulier plutôt attaché à apprécier le niveau d'hémoglobine libre intravasculaire avant et après une transfusion de sang passé au réchauffe-liquide (Falcone, Fried, Zeeb, & Satiani, 1989; Howland & Schweizer, 1965). Ces études retracent toutes une élévation de l'hémoglobine libre dans des proportions non significatives, sans traduction clinique. De plus, Howland et Schweizer (1965) indiquent n'avoir

observé aucun cas d'anurie⁵ sur 750 patients ayant bénéficié d'une transfusion sanguine avec du sang réchauffé. Dans leur étude, Fernando et Rodrigo (1991) ont quant à eux transfusé du sang ayant des valeurs d'hémoglobine libre supérieure à 200mg/dl sans observer d'effets sur les patients. Toutes ces études in vivo ont cependant été réalisées avec une température maximale de réchauffement de 40°C.

Certaines études ont également essayé de distinguer l'effet du dispositif de transfusion et de la température sur le niveau d'hémolyse du sang. Pour ce faire, elles ont mesuré le niveau d'hémoglobine libre après une transfusion de sang froid et après une transfusion de sang réchauffé (Desmots, Dulvaldestin, & Henzel, 1975; Eastlund, Van Duren, & Clay, 1999; Kruskall et al., 1990; Linko, 1979; Pappas et al., 1995). Pour des températures de réchauffement inférieures à 40°C, il en ressort que la transfusion avec du sang froid produit davantage d'hémolyse qu'avec du sang réchauffé. Ce résultat s'explique par le degré de viscosité du sang qui est plus faible à une température plus élevée, rendant ainsi le sang plus fluide et moins sujet aux turbulences. Cette différence négative est cependant faible et non significative (voir méta-analyse #2). Au-delà de 40°C, il n'existe pas d'études ayant utilisé ce devis.

Au-delà de la limite des 46°C, les dommages causés aux cellules sanguines d'un échantillon à transfuser sont par contre considérables et évoluent de façon quasi exponentielle en fonction des paramètres que sont le temps et la température (Chalmers & Russell, 1974). Nienaber (2003) évoque ainsi des changements marqués à une température de 50°C alors que Hirsch et al. (2003) rapportent à 52°C une augmentation de l'hémoglobine 25 fois supérieure au niveau avant le réchauffement et que Lee et Mintz (1993) présentent un taux d'hémoglobine libre de 0,6% après réchauffement à 47° C contre 7% après un réchauffement à 53° C.

3.5. Les variables de contrôle de l'hémolyse

L'hémolyse représente un risque majeur pouvant survenir lors d'une transfusion sanguine. Une revue narrative faite par Pisciotto et Wong (2004) rapporte plusieurs facteurs pouvant avoir un impact statistiquement significatif sur l'hémolyse du sang, tels que l'âge du sang, le type d'anticoagulant, la durée de réchauffement, le type de pompe à perfusion, la pression et le débit, le type de microfiltre, l'utilisation de tubulures et de cathéters et la taille de l'aiguille. Nous rapportons ces facteurs dans les sous-sections qui suivent, ainsi que ceux rencontrés dans les études recensées à savoir, le type d'anticoagulant, la durée entre le réchauffement et la mesure de l'hémolyse, le type de tubulure.

Âge du sang

Le sang subit au cours de son stockage des dommages naturels qu'il faut prendre en compte (Engelbrecht, Wood, & Cole-Sinclair, 2013). Frelich et Ellis, à travers une analyse par régression multiple, ont ainsi trouvé que l'âge du sang est l'un des facteurs déterminants du degré d'hémolyse (Frelich & Ellis, 2001). De fait, comme le soulignent certaines études, après avoir utilisé du sang de 1 à 28 jours, l'hémoglobine plasmatique augmente avec l'âge, aussi bien pour les échantillons chauffés ($p < 0,001$; Nienaber 2003) que non chauffés ($p < 0,05$; Marks et al. 1985 ; $p < 0,01$; Desmots et al. 1975) et les auteurs concluent à un effet de seuil à partir duquel le réchauffement induit une hémolyse additionnelle à l'hémolyse plus importante générée par le vieillissement (Dalili & Adriani, 1973; Desmots et al., 1975;

⁵ L'anurie correspond à une diminution du volume urinaire.

Marks et al., 1985; Nienaber, 2003). Par contre, Chalmers et Russell (1974) ne trouvent aucun effet significatif de l'âge du sang (1 à 22 jours) sur le niveau d'hémolyse.

Type d'anticoagulant

Dans la plupart des études recensées, le sang ou ses dérivés sont conservés dans cinq types d'anticoagulant possibles, à savoir l'acide phosphate dextrose (ACD), le citrate phosphate dextrose (CPD), le citrate phosphate double dextrose (CP2D), le CPD-Adénine ou le Phosphate-buffered citrate (PBC). Chalmers et Russell (1974), dans leur étude montrent qu'à partir de 50°C de réchauffement, les globules rouges conservés dans de l'ACD présentent significativement ($p < 0,01$) moins d'hémolyse que ceux conservés dans du CPD alors qu'il n'y a aucune différence entre les deux groupes lorsque le sang est réchauffé à 45°C ou moins. Ils en concluent ainsi que les globules rouges sont plus fragiles lorsque conservés dans du CPD.

Durée d'exposition, volume et agitation du sang pendant le réchauffement

Une autre variable influant sur le niveau d'hémolyse est la durée d'incubation (sang stagnant) ou d'exposition des globules rouges à la chaleur. Linko et Hynynen ont noté dans leur étude que le volume du sang est un facteur qui entre en jeu pour un réchauffement uniforme du sang au bain-marie et au micro-ondes (Linko & Hynynen, 1979). Un réchauffement uniforme évite des zones de réchauffement excessif produisant de l'hémolyse. Dans ce cas, il est nécessaire d'agiter le culot afin de favoriser la diffusion de la chaleur pour un réchauffement uniforme du sang (Linko & Palosaari, 1979; Pappas et al., 1995). Toutefois, le réchauffement à 45°C ou moins pendant une heure n'a pas d'effet sur l'hémolyse alors qu'à partir de 50°C, l'hémolyse s'accroît linéairement avec le temps d'exposition à la chaleur (Chalmers & Russell, 1974; Nienaber, 2003). Par ailleurs, Utoh et Harasaki (1992) après exposition du sang pendant 4, 24 et 48 heures à diverses températures observent qu'il n'y a pas d'hémolyse significative à 4 heures jusqu'à 48°C. Elle s'avère cependant significative à partir de 44°C après 24 heures d'incubation et à partir de 42°C après 48 heures (i.e. plus la durée d'incubation est longue, moins le niveau de température nécessaire pour créer de l'hémolyse est élevé).

Durée écoulée entre le réchauffement et le dosage de l'hémolyse

La durée écoulée entre le réchauffement et le dosage de l'hémolyse en laboratoire se révèle être un facteur influençant le degré d'hémolyse dans certaines études. Hirsch et al. (2003) ont ainsi effectué des dosages de l'hémolyse immédiatement et 48 heures après le réchauffement à diverses températures. Ils ont trouvé que l'hémolyse augmente de façon exponentielle 48 heures après le réchauffement dès 37°C, mais que cette augmentation n'est significative qu'à partir de 42°C immédiatement après le réchauffement. De ce fait, ils suggèrent de prendre en compte cette variable dans les études à venir. Par contre, Linko et Hynynen (1979) n'ont trouvé une différence significative, entre la mesure prise immédiatement après réchauffement et celle prise une semaine après, qu'à partir de 46,8°C. Dans ces deux études, les échantillons de sang étaient réfrigérés entre les deux mesures.

Type de pompe à perfusion

Les pompes à perfusion utilisées avec les systèmes des réchauffe-liquides pourraient favoriser le phénomène d'hémolyse, car elles interviennent comme facteurs augmentant les forces de « cisaillement » dans le sang (Williamson, Shanahan, & Hochmuth, 1975). Gibson et al., après évaluation de trois pompes

à perfusion, ont trouvé que la pompe péristaltique produisait plus d'hémolyse que les pompes à piston ou à diaphragme (Gibson, Leff, & Roberts, 1984). Veerman et al. notent cependant aussi une hémolyse négligeable avec la pompe à piston (Veerman, Leff, & Roberts, 1985). Iijima et Salerno quant à eux comparent les effets de trois pompes à perfusion et concluent que la pompe à rouleaux cause moins d'hémolyse que la pompe ventriculaire et la pompe à doigt (finger pump) après 3 heures de fonctionnement et aux mêmes températures, bien que cet accroissement soit non significatif pour les trois pompes (Iijima & Salerno, 1965). Desmots et al. (1975) dans leur étude ont quant à eux relevé que la pompe à rouleaux accroît un peu le niveau d'hémoglobine libre. Par ailleurs, la pompe Rapid infuser 1 n'induit pas d'hémolyse significative sur le plan clinique (Kim et al., 2004; Mateer et al., 1985). De ces différents éléments, aucune conclusion claire ne semble pouvoir se dégager (Ciavarella & Snyder, 1988; Cummings, 1989; Pisciotto & Wong, 2004).

Pression utilisée et débit

Les pompes à perfusion et les manchons compressifs sont employés dans le dispositif transfusionnel pour contrôler le débit. Ils exercent ainsi une pression sur les fluides à transfuser. Les auteurs s'accordent cependant sur le fait qu'il n'y a pas de risque d'hémolyse associé à la pression exercée lors de la transfusion. Cette pression peut ainsi aller jusqu'à 600 mm Hg sans danger selon Mateer et al. (1985). En outre, ce risque serait réduit pour les unités préchauffées avant la transfusion par rapport à celles chauffées dans la tubulure (Linko, 1979). Pour ce qui est du débit de la transfusion, certains auteurs concluent que les débits élevés n'induisent pas d'hémolyse significative (Kim et al., 2004; Linko, 1979; Mateer et al., 1985). Au contraire, les faibles débits seraient plus susceptibles d'engendrer de l'hémolyse surtout si le sang est froid (Pappas et al. 1995). En effet, un faible débit augmente le temps d'incubation pouvant entraîner un réchauffement excessif local, et de fait de l'hémolyse.

Type de microfiltre

Les filtres peuvent intervenir comme facteurs de résistance à l'écoulement du sang dans la tubulure. Schmidt et al. affirment ainsi qu'une transfusion sanguine, incluant un microfiltre, est associée à une hémoglobinémie et une hémoglobinurie⁶ chez les enfants (Schmidt, Kim, Tomassini, & Schwartz, 1982). Cependant, Mateer et al. (1985) trouvent que l'association d'un microfiltre n'a pas d'effet significatif sur l'hémolyse. De même, Linko (1979) observe une faible variation du niveau d'hémoglobine libre avec huit filtres différents lorsque le sang est préchauffé de 5°C à 37°C. Toutefois il apparaît nécessaire de nettoyer les filtres ou de les changer lors d'une transfusion massive (Linko, 1979; Mateer et al., 1985). Kim et al. (2004) affirment toutefois qu'il n'est pas nécessaire de les changer au cours d'un processus de transfusion massive allant jusqu'à 17 culots de sang. Par ailleurs, Du Plessis et Bull indiquent que la localisation de la pompe et du filtre dans le dispositif de transfusion pourrait avoir un effet sur l'hémolyse (Du Plessis & Bull, 1966). Ils constatent qu'incorporer les filtres dans la même « chambre » produirait plus d'hémolyse que lorsqu'ils sont séparés. Ils notent enfin qu'un microfiltre défectueux est un facteur de risque d'hémolyse.

Utilisation de tubulures et de cathéters

Oloya et al. constatent une augmentation de l'hémolyse plasmatique lorsque les globules rouges sont transfusés via un cathéter (Oloya, Feick, & Bozynski, 1991). Dans les études que nous avons recensées pour cette revue de la littérature, celles ayant utilisé des cathéters n'ont cependant pas mentionné un

⁶ Situations qui indiquent la présence d'hémoglobine dans le plasma sanguin et l'urine, respectivement.

quelconque effet sur l'hémolyse. Seule l'étude de Mateer et al. (1985) relève que la tubulure de gros calibre peut subir une forte pression sans hémolyse significative tout comme celle au calibre standard.

3.6. Tableau récapitulatif des études

Le tableau 2 de la page suivante résume les résultats des vingt-quatre études répertoriées dans notre revue de la littérature.

Tableau 2. Synthèse des résultats des 24 études incluses.

Auteurs	Année	Type de réchauffe-liquide	Comparateur spécifique	T. °C	Nb. Obs. contrôle	Nb. Obs. cas	FHb contrôle (avant transfusion)	FHb contrôle (transfusion à froid)	FHb cas (transfusion à chaud)	Raison exclusion Méta-analyse principale
Howland et Schweizer	1965	Circule/eau	Tests en labo	40	11	11	24,7	-	26,4	
			Patients non transfusés	-	14	14	7,7	-	7,4	In vivo
			Patients transfusés sang froid < 2500ml	-	16	16	6,7	-	12,3	In vivo
			Patients transfusés sang chaud < 2500ml	40	6	6	7,3	-	9	In vivo
			Patients transfusés sang chaud > 2500ml	40	13	13	5	-	18,3	In vivo
Benett	1968	Circule/eau	-	38	3	24	30	-	Max 36,5	Abs. écart-type
Iijima et Salerno	1965	Circule/fil chauffant	VP à 1 heure	30	13	13	0	-	0	Abs. écart-type
			VP à 3 heures	30	13	13	0	-	20	Abs. écart-type
			FP à 1 heure	30	13	13	0	-	30	Abs. écart-type
			FP à 3 heures	30	13	13	0	-	50	Abs. écart-type
			RP à 1 heure	30	13	13	0	-	10	Abs. écart-type
			RP à 3 heures	30	13	13	0	-	25	Abs. écart-type
			VP à 1 heure	37	13	13	0	-	25	Abs. écart-type
			VP à 3 heures	37	13	13	0	-	150	Abs. écart-type
			FP à 1 heure	37	13	13	0	-	50	Abs. écart-type
			FP à 3 heures	37	13	13	0	-	85	Abs. écart-type
			RP à 1 heure	37	13	13	0	-	4	Abs. écart-type
			RP à 3 heures	37	13	13	0	-	14	Abs. écart-type
			VP à 1 heure	40	13	13	0	-	50	Abs. écart-type
			VP à 3 heures	40	13	13	0	-	170	Abs. écart-type
			FP à 1 heure	40	13	13	0	-	40	Abs. écart-type
			FP à 3 heures	40	13	13	0	-	75	Abs. écart-type
RP à 1 heure	40	13	13	0	-	10	Abs. écart-type			
RP à 3 heures	40	13	13	0	-	25	Abs. écart-type			
Chalmers et Russell	1974	Bain-marie	Stagnation 15-60 min	37	28	16	1	-	3,05	
			Stagnation 15 min	41	28	27	1	-	2	Redondante

			Stagnation 30 min	41	28	27	1	-	3,3	Redondante
			Stagnation 45 min	41	28	27	1	-	2,7	Redondante
			Stagnation 60 min	41	28	27	1	-	3	
			Stagnation 15 min	43	28	27	1	-	2,8	Redondante
			Stagnation 30 min	43	28	27	1	-	2,8	Redondante
			Stagnation 45 min	43	28	27	1	-	3	Redondante
			Stagnation 60 min	43	28	27	1	-	2,7	
			Stagnation 15 min	45	28	27	1	-	2,1	Redondante
			Stagnation 30 min	45	28	27	1	-	2,8	Redondante
			Stagnation 45 min	45	28	27	1	-	2,8	Redondante
			Stagnation 60 min	45	28	27	1	-	3,7	
			Stagnation 60 min	50	28	22	1	-	131	
Dalili et Adriani	1974	Circule/eau	RL eau	36,1	14	14	-	-	Aucun cas d'hémolyse	Abs. de valeur
		Circule/air	RL air	36,7	18	18	-	-	6 cas d'hémolyse	Abs. de valeur
Desmonts et al.	1975	Circule/air	Débit libre 1 jour	35	10	10	5,61	-	7,85	
			Débit libre 10 jours	35	10	10	13,4	-	18,24	
			Débit libre 21 jours	35	10	10	40,1	-	46,91	
			Débit 18ml/min 1 jour	35	2	2	78	84	121	Redondant
			Débit 50ml/min 1 jour	35	2	2	78	86	124	Redondant
			Débit 100ml/min 1 jour	35	2	2	78	89	118	Redondant
			Débit 150ml/min 1 jour	35	2	2	78	89	124	
Linko	1979	Bain-marie	Fenwal FCD 2115	37	5	5	33,3	37,2	33,6	
			Fenwal F4C 2423	37	5	2-5	42,8	46,1	39,7	Abs. écart-type
			MFI0B 740255	37	5	2-5	20,4	17,3	15,5	Abs. écart-type
			Swank IL 204	37	5	5	34,4	35,2	35,5	
			Swank IL 200	37	5	5	23,1	24,2	24,4	
			Uitipor SQ40KL	37	5	5	36,4	35,7	35,1	
			Intersept HRI 8137-00	37	5	2-5	27,5	27,4	24,9	Abs. écart-type
			PFF-100 Bentley	37	5	2-5	43,3	40,8	37,8	Abs. écart-type
Linko et Hynnen	1979	Bain-marie	FHb immédiate	37	1	1	5 ^a	-	0	Abs. écart-type
			FHb immédiate	43	1	1	5 ^a	-	2	Abs. écart-type
			FHb immédiate	45,2	1	1	5 ^a	-	4	Abs. écart-type

			FHb immédiate	46,8	1	1	5 ^a	-	6	Abs. écart-type
			FHb immédiate	48	1	1	5 ^a	-	7,5	Abs. écart-type
			FHb immédiate	48,8	1	1	5 ^a	-	20	Abs. écart-type
			FHb immédiate	50,8	1	1	5 ^a	-	57	Abs. écart-type
			FHb à 7 jours	37	1	1	5	-	8,5	Abs. écart-type
			FHb à 7 jours	43	1	1	5	-	8,5	Abs. écart-type
			FHb à 7 jours	45,2	1	1	5	-	8,8	Abs. écart-type
			FHb à 7 jours	46,8	1	1	5	-	12,5	Abs. écart-type
			FHb à 7 jours	48	1	1	5	-	32	Abs. écart-type
			FHb à 7 jours	48,8	1	1	5	-	>60	Abs. écart-type
			FHb à 7 jours	50,8	1	1	5	-	>60	Abs. écart-type
Linko et Palosaari	1979	Bain-marie	Sans agitateur	35	1	6	33	-	39,75	
			Avec agitateur	39,5	1	6	33	-	39,45	
Kruskall et al. ^d	1990	Circule/eau	-	40	5	5	-	30	21,4	Pas de pré-post
Leaman et Martyak	1985	Bain-marie	-	37	2	2	385	-	567,5	Base > 100
Marks et al.	1985	Bain-marie	Chauffé à 3 jours	25	4	4	6,9	-	9,3	
				37	4	4	6,9	-	9,9	
				45	4	4	6,9	-	10,6	
			Chauffé à 2 semaines	25	4	4	16,7	-	15,1	
				37	4	4	16,7	-	12,3	
				45	4	4	16,7	-	17,9	
			Chauffé à 4 semaines	25	4	4	31,9	-	38,5	
				37	4	4	31,9	-	37,6	
				45	4	4	31,9	-	34,9	
Mateer et al.	1985	Bain-marie	Travenol sans filtre et pression 300mm	27	2	2	315	-	345	Abs. écart-type
			Travenol sans filtre et pression 600mm	25,3	2	2	315	-	383	Abs. écart-type
			Medex sans filtre et pression 300mm	27	2	2	315	-	407	Abs. écart-type
			Medex sans filtre et pression 600mm	25,3	2	2	315	-	362	Abs. écart-type
			Travenol avec filtre et	27	2	2	260	-	286	Abs. écart-type

			pression 300mm Travenol avec filtre et pression 600mm	25,3	2	2	260	-	299	Abs. écart-type
			Medex avec filtre et pression 300mm	27	2	2	260	-	300	Abs. écart-type
			Medex avec filtre et pression 600mm	25,3	2	2	260	-	333	Abs. écart-type
Falcone et al.	1989	Circule/eau	-	40	50	24	9,3	-	11,7	In vivo
Fernando et Rodrigo	1991	Bain-marie et Circule/eau	Bain-marie	29,5	10	10	202	-	191	Base > 100
			Circule/eau	30,2	10	10	252	-	320	Base > 100
Utoh et Harasaki ^d	1992	Bain-marie	Stagnation 4 h	37	7	7	157	-	157	Base > 100
				40	7	7	157	-	157	Base > 100
				42	7	7	157	-	157	Base > 100
				44	7	7	157	-	157	Base > 100
				46	7	7	157	-	157	Base > 100
				48	7	7	157	-	157	Base > 100
			Stagnation 24 h	37	7	7	157	-	157	Redondance
				40	7	7	157	-	157	Redondance
				42	7	7	157	-	157	Redondance
				44	7	7	157	-	1297	Redondance
				46	7	7	157	-	7467	Redondance
				48	7	7	157	-	13965	Redondance
			Stagnation 48 h	37	7	7	157	-	157	Redondance
				40	7	7	157	-	157	Redondance
				42	7	7	157	-	1397	Redondance
				44	7	7	157	-	10132	Redondance
				46	7	7	157	-	13965	Redondance
				48	7	7	157	-	14108	Redondance
Lee et Mintz	1993	Circule/chimique	-	47	1	1	171 ^b	-	114	Abs. écart-type
				53	1	1	171 ^b	-	1330	Abs. écart-type
Uhl et al.	1993	Bain-marie		44	2	8	474,8	-	474,8	Base > 100
				48	2	4	474,8	-	5133,33	Base > 100

Pappas et al.	1995	Circule/eau	Débit 537ml/min	39,7	6	6	47,2	-	52,3	
			Débit 5ml/min	39,7	6	6	14	23,7	18,7	
			Stagnation 15 min	39	6	6	14	28,7	55,2	
Eastlund et al.	1999	Circule/air	Dispositif non activé sans stagnation	-	7	7	437	-	382	Non chauffé
			Dispositif non activé avec stagnation	-	7	7	437	382	396	Non chauffé
			Dispositif activé avec stagnation	44,7	7	7	437	396	508	Base > 100
Hirsch et al.	2003	Bain-marie	FHb immédiate	37	12	12	30	-	30	
			FHb à 48h	37	12	12	60	-	60	Pas immédiate
			FHb immédiate	42	12	12	30	-	60	
			FHb à 48h	42	12	12	60	-	130	Pas immédiate
			FHb immédiate	47	12	12	30	-	110	
			FHb à 48h	47	12	12	60	-	320	Pas immédiate
			FHb immédiate	52	12	12	30	-	680	
			FHb immédiate	57	12	12	30	-	1670	
Nienaber	2003	Bain-marie	Stagnation 10 min	37	11	11	12,28 ^c	-	10,22	Redondante
			Stagnation 20 min	37	11	11	12,28 ^c	-	10,22	Redondante
			Stagnation 30 min	37	11	11	12,28 ^c	-	10,22	Redondante
			Stagnation 60 min	37	11	11	12,28 ^c	-	10,22	
			Stagnation 10 min	43	11	11	12,28 ^c	-	16	Redondante
			Stagnation 20 min	43	11	11	12,28 ^c	-	16	Redondante
			Stagnation 30 min	43	11	11	12,28 ^c	-	16	Redondante
			Stagnation 60 min	43	11	11	12,28 ^c	-	16	
			Stagnation 10 min	45	11	11	12,28 ^c	-	16	Redondante
			Stagnation 20 min	45	11	11	12,28 ^c	-	14	Redondante
			Stagnation 30 min	45	11	11	12,28 ^c	-	13	Redondante
			Stagnation 60 min	45	11	11	12,28 ^c	-	13	
			Stagnation 10 min	47	11	11	12,28 ^c	-	13	Redondante
			Stagnation 20 min	47	11	11	12,28 ^c	-	14	Redondante
			Stagnation 30 min	47	11	11	12,28 ^c	-	14	Redondante
			Stagnation 60 min	47	11	11	12,28 ^c	-	14	
			Stagnation 10 min	50	11	11	12,28 ^c	-	19	Redondante
			Stagnation 20 min	50	11	11	12,28 ^c	-	34	Redondante

			Stagnation 30 min	50	11	11	12,28 ^c	-	37	Redondante
			Stagnation 60 min	50	11	11	12,28 ^c	-	60,89	
Kim et al	2004	Circule/eau	-	37	17	17	0	-	40,8	
McEwen et Roxby	2007	Cicule/chimique	RL chimique moitié transfusion	35	28	28	267	-	275	Base > 100
			RL chimique fin transf	35	28	28	267	-	349	Base > 100
		Circule/air	RL air moitié transf	33	6	6	328	-	367	Base > 100
			RL air fin transfusion	33	6	6	328	-	398	Base > 100

^a mesuré une semaine après le test avec chauffage ; ^b mesuré à température ambiante 12 heures après le test avec chauffage ; ^c mesuré un jour plus tard que le test avec chauffage ; ^d un taux d'hématocrite de 45% a été considéré. Notes : Fhb indique le niveau d'hémoglobine libre en mg/dl ; Circule/eau indique que le sang circule dans une tubulure qui est chauffée par l'eau ; Circule/air et Circule/chimique indiquent la même chose pour un chauffage par de l'air et un produit chimique ; RL indique un réchauffe-liquide ; Abs. indique absence ; VP indique ventricular pump ; FP indique finger pump ; RP indique roller pump ; transf indique transfusion. Dans l'étude de Linko (1979), le comparateur spécifique est constitué de différents modèles de microfiltres.

3.7. Méta-analyse

Pour les raisons spécifiées plus haut, la méta-analyse que nous avons conduite n'a pas pu reprendre l'intégralité des vingt-quatre études recensées. Au total, ce sont ainsi dix-sept études qui ont été retenues dans différents groupes de méta-analyse. Les résultats de ces études sont répartis en trois groupes : méta-analyse #1 avec comparateur pré-post et niveau de base en hémoglobine libre inférieur à 100mg/dl, méta-analyse# 2 avec comparateur transfusion à froid et à chaud avec niveau de base inférieur à 100mg/dl et méta-analyse #3 avec comparateur pré-post et niveau de base supérieur à 100mg/dl. Dans chacun de ces groupes de méta-analyse, afin de considérer l'existence d'un seuil, nous avons scindé les études en deux entre celles présentant des températures de réchauffement inférieures ou égales à 46°C et celles présentant des températures strictement supérieures à 46°C.

À noter que dans le premier groupe de méta-analyse, le nombre relativement élevé d'études nous a permis de tester d'autres intervalles de températures en fonction des réalités cliniques et technologiques. De fait, la température du corps humain étant située à 37-38°C, nous constituons un premier sous-groupe d'analyse pour des températures strictement inférieures à 38°C. Ensuite, un grand nombre de réchauffements disponibles sur le marché étant réglés à une température de 42°C, nous avons construit un second sous-groupe d'analyse pour des températures comprises entre 38 et 42°C. Finalement, l'analyse qualitative réalisée dans les sections 3.4. et 3.5. nous ayant permis de déterminer un seuil au-dessus de 46°C à partir duquel l'élévation de l'hémolyse se produit de façon très marquée, ceci nous conduit à constituer deux nouveaux groupes d'analyse, l'un pour des températures comprises entre 42 et 46°C et l'autre pour des températures strictement supérieures à 46°C.

À une température strictement inférieure à 38°C, l'hétérogénéité des valeurs d'hémolyse observée dans la revue systématique est confirmée par un I^2 supérieur à 0.5 (55,7%) et un Chi^2 significatif (graphique A1 en annexe). Cependant, la différence de moyenne observée avec le modèle à effets aléatoires (1,55 mg/dl) est assez faible et non significative et de ce fait, la variation de l'hémolyse due au réchauffement ne peut pas être considérée comme cliniquement importante. Ce résultat est surtout influencé par l'étude de Linko (1979) qui représente 49% de l'effet total. Par ailleurs, il ne semble visuellement pas y avoir de biais de publication au regard du diagramme de dispersion (graphique A2 en annexe). Ainsi, lorsque le sang est réchauffé à moins de 38°C, aucun risque d'hémolyse ne semble apparaître.

À une température comprise entre 38 et 42°C, on constate également une forte hétérogénéité ($I^2=87,4\%$ et $\tau^2 =47,37$) (graphique A3 en annexe). La différence moyenne de 10,31 mg/dl du modèle à effet aléatoire retenu est significative, mais reste cependant cliniquement faible. Ceci indique que le réchauffement du sang, à des températures supérieures à 38°C et inférieures ou égales à 42°C, entraîne un faible accroissement de l'hémolyse et est donc sans risque puisque les valeurs maximales observées sont fortement sous le seuil cliniquement acceptable de 100 mg/dl (Howland & Schweizer, 1965). Le diagramme de dispersion présenté en annexe (graphique A4 en annexe) indique potentiellement l'existence d'un biais de publication qu'il est ici difficile d'évaluer.

À une température comprise entre 42 et 46°C, on observe que les I^2 et τ^2 sont nuls, démontrant une absence d'hétérogénéité parmi les études, justifiant ainsi l'utilisation du modèle à effet fixe (graphique A5 en annexe). La différence moyenne d'hémolyse, significative, de 2,2 mg/dl entre les études est ici principalement imputable à l'étude de Chalmers et Russell (1974) qui représente 95,5% du poids total.

Ainsi, comme l'ont conclu ces deux auteurs, il n'y aurait pas de risque significatif d'hémolyse lorsque le sang est chauffé entre 42°C et 46°C.

Tous ces résultats sont renforcés par ceux de l'analyse conjointe des études (graphique 1 ci-après) où le sang est réchauffé à 46°C ou moins pour lesquelles la différence d'hémolyse avant et après réchauffement est en moyenne de seulement 2,45 mg/dl avec une forte hétérogénéité observée ($I^2=65,9\%$).

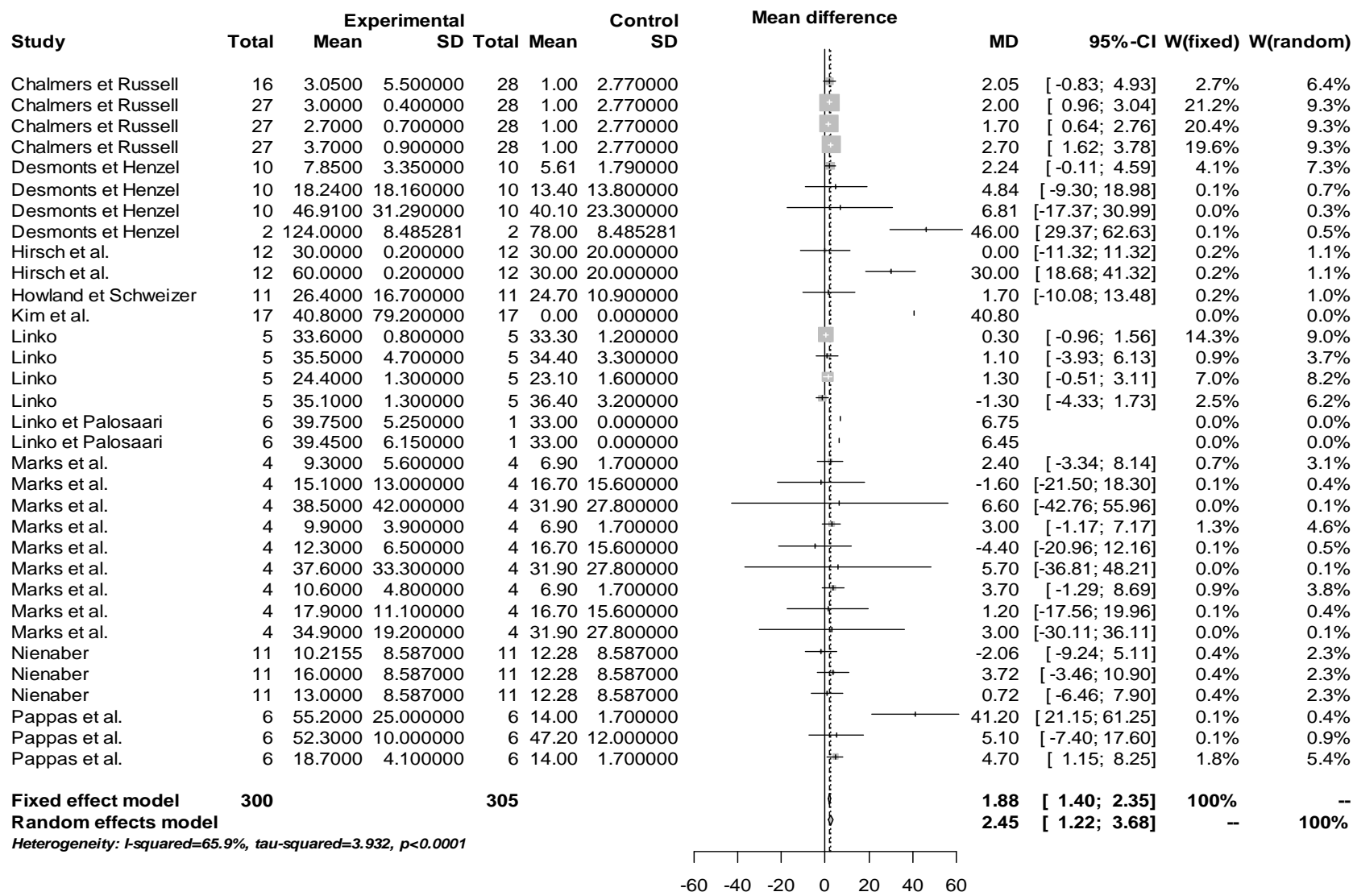
Lorsque le sang est réchauffé à plus de 46°C, la méta-analyse du premier groupe (graphique 2 ci-après) rapporte au contraire une forte hausse de l'hémolyse du sang. En effet, la différence moyenne est largement supérieure à celle observée à d'autres températures de réchauffement, soit ici plus de 400 mg/dl (cette différence n'est toutefois pas significative). Une hétérogénéité considérable apparaît ici entre les résultats des études faites à cette température ($I^2=100\%$).

Les études pour lesquelles l'effet de l'appareillage a été pris en compte (i.e. le comparateur est la mesure du sang après avoir circulé dans le dispositif de transfusion sans que le réchauffe-liquide ne soit activé) (graphique 3) révèlent également une forte hétérogénéité dans les résultats ($I^2=82,6\%$ et $\tau^2=5,995$). Toutefois, il apparaît ici que la différence de moyenne est négative, mais non-significative, attribuable à 88% à l'étude de Linko (1979). Ainsi, l'hémolyse a tendance à être plus importante lorsque le sang est transfusé à froid que lorsqu'il est transfusé à chaud. Rappelons par ailleurs qu'il s'agit dans l'étude de Linko (1979) d'un sang préchauffé à 37°C avant transfusion, soit une température présentant un faible risque d'hémolyse.

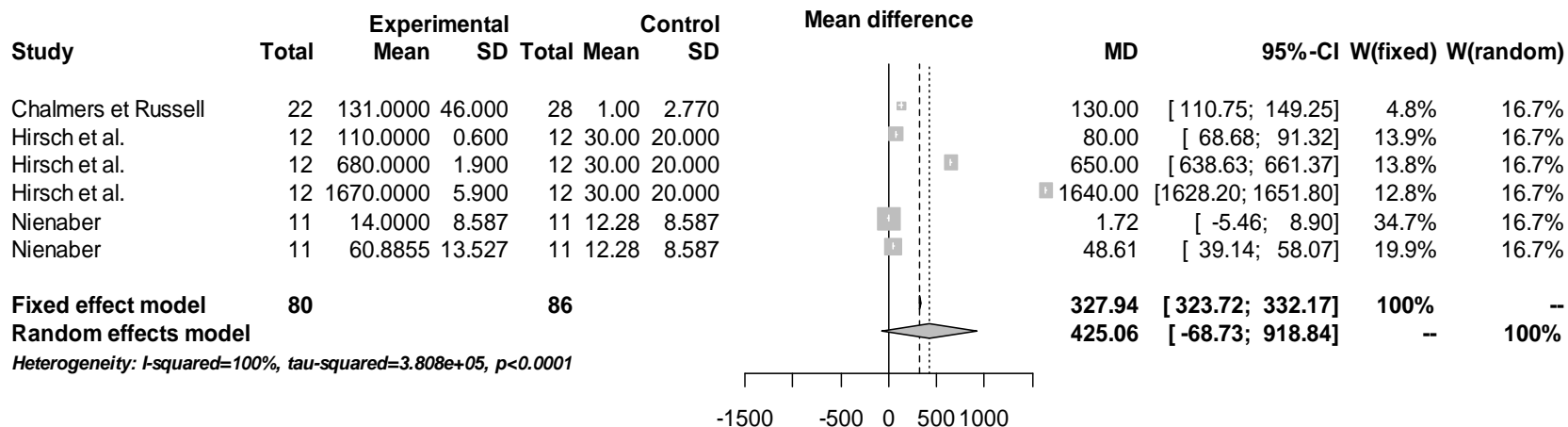
Pour les études dont le niveau initial d'hémolyse est supérieur à 100 mg/dl, l'hétérogénéité est assez faible ($I^2=4,7\%$) lorsque le sang est chauffé à 46°C ou moins (graphique A10 en annexe). On observe ici que le sang déjà hémolysé induit davantage d'hémolyse, avec en moyenne 32,45 mg/dl d'accroissement significatif après réchauffement, expliqué à 46,4% par l'étude de McEwen et Roxby (2007). Par contre, le sang hémolysé chauffé à plus de 46°C génère une hémolyse supplémentaire considérable de plus de 2000 mg/dl avec une très forte hétérogénéité dans les résultats des deux études ($I^2=99,7\%$) (graphique A12 en annexe).

À noter que nous avons procédé à une analyse de sensibilité lorsque les résultats de certaines études étaient très différents de ceux des autres études du groupe considéré. Pour ce faire, nous avons enlevé ces études du groupe et procédé à une nouvelle méta-analyse. Les résultats ainsi obtenus étaient très peu différents de ceux où ces études sont incluses et que nous présentons ici.

Graphique 1 : Méta-analyse comparant le niveau de Fhb avant et après (pré-post) le réchauffement du sang à une température de ≤ 46°C et dont le niveau de base en Fhb est < 100 mg/dl



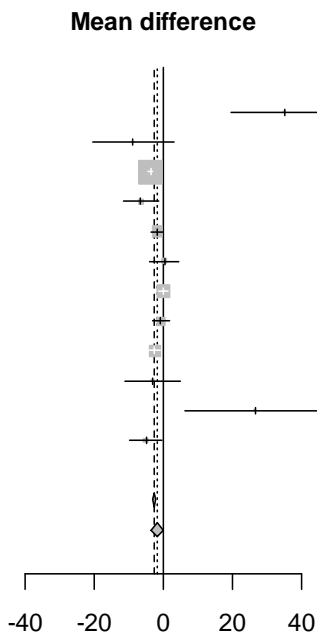
Graphique 2 : Méta-analyse comparant le niveau de Fhb avant et après (pré-post) le réchauffement du sang à une température de > 46°C et dont le niveau de base en Fhb est < 100 mg/dl



Graphique 3 : Méta-analyse comparant le niveau de FHb après transfusion à froid avec le niveau de FHb après transfusion à une température de réchauffement de $\leq 46^{\circ}\text{C}$ et dont le niveau de base en FHb est $< 100\text{ mg/dl}$

Study	Experimental		Control		Mean difference	MD	95%-CI	W(fixed)	W(random)	
	Total Mean	SD	Total Mean	SD						
Desmonts et Henzel	2	124.0	8.485281	2	89.0	7.071068	35.00	[19.69; 50.31]	0.1%	1.4%
Kruskall et al.	5	21.4	4.300000	5	30.0	12.900000	-8.60	[-20.52; 3.32]	0.2%	2.1%
Linko	5	33.6	0.800000	5	37.2	0.300000	-3.60	[-4.35; -2.85]	52.8%	14.8%
Linko	5	39.7	1.700000	2	46.1	3.400000	-6.40	[-11.34; -1.46]	1.2%	7.4%
Linko	5	15.5	0.900000	2	17.3	1.200000	-1.80	[-3.64; 0.04]	8.7%	13.2%
Linko	5	35.5	4.700000	5	35.2	1.300000	0.30	[-3.97; 4.57]	1.6%	8.5%
Linko	5	24.4	1.300000	5	24.2	0.900000	0.20	[-1.19; 1.59]	15.4%	14.0%
Linko	5	35.1	1.300000	5	35.7	2.200000	-0.60	[-2.84; 1.64]	5.9%	12.4%
Linko	5	24.9	1.600000	2	27.4	0.500000	-2.50	[-4.06; -0.94]	12.1%	13.7%
Linko	5	37.8	6.200000	2	40.8	4.200000	-3.00	[-10.96; 4.96]	0.5%	4.0%
Pappas et al.	6	55.2	25.000000	6	28.7	4.500000	26.50	[6.17; 46.83]	0.1%	0.8%
Pappas et al.	6	18.7	4.100000	6	23.7	4.200000	-5.00	[-9.70; -0.30]	1.3%	7.7%
Fixed effect model	59			47			-2.47	[-3.02; -1.93]	100%	--
Random effects model							-1.61	[-3.48; 0.26]	--	100%

Heterogeneity: $I^2=82.6\%$, $\tau^2=5.995$, $p<0.0001$



CHAPITRE 4

4. DISCUSSION

Le risque d'hémolyse associé au réchauffement du sang lors d'une transfusion est une question importante du fait de ses conséquences potentiellement néfastes sur le patient. Il est ressorti de l'analyse de la littérature scientifique que ce risque est négligeable lorsque le sang est réchauffé à une température égale ou inférieure à 46°C. Cependant, il est possible que ce résultat puisse souffrir de certains biais. En effet, les études ayant permis d'arriver à cette conclusion sont basées sur des échantillons de faible taille aussi bien dans le groupe expérimental (chauffé) que dans le groupe contrôle. Par ailleurs, d'autres biais sont présents, tels que la sélection des culots. Cette sélection des culots devant être chauffés ne s'est pas faite de façon aléatoire. Cependant, nous constatons que la plupart des échantillons sont appariés et que dans la plupart des études, les échantillons prélevés pour comparaison sont issus de la même poche de sang et ont donc les mêmes caractéristiques. Par ailleurs, les facteurs de contrôle de l'hémolyse varient fortement d'une étude à l'autre, ce qui est sans doute la limite la plus importante de ces études. La grande hétérogénéité dans les résultats pourrait donc s'expliquer par de multiples raisons. Entre autres, l'âge des culots utilisés, les différentes conditions d'expérimentation comme la température du comparateur, la durée entre le réchauffement et le dosage de l'hémoglobine libre, l'usage de différents anticoagulants et de conservateurs dans les culots, la pression exercée, le type de pompe à perfusion utilisée, l'utilisation de microfiltre, la durée d'exposition du sang à la chaleur et le caractère stagnant ou non du sang lors du réchauffement. À titre d'exemples, les culots de sang utilisés n'ont parfois pas le même âge alors que l'hémolyse augmente avec celui-ci (Marks et al., 1985; Nienaber, 2003). De même, quelques études ont contrôlé l'effet distinct du dispositif de transfusion de celui de la température de réchauffement en réalisant des mesures de l'hémolyse après une transfusion avec du sang froid, ce qui semble-t-il aurait dû être réalisé dans toutes les études. Ces différents risques de biais sont liés aux différentes méthodologies utilisées par ces études, ce qui en limite la confiance envers les résultats.

À noter que plus de la moitié des études ne précisent pas leur source de financement. Parmi les études où l'on a une information sur le financement, quatre ont reçu une subvention publique ou parapublique, trois autres ont reçu directement ou indirectement un appui financier de compagnies ou industries intervenant sur le marché des réchauffe-liquides et deux autres études ont été soutenues par des fonds venant de sociétés savantes. En ce qui concerne les études ayant été financées par des compagnies privées, il n'y a pas d'évidence que leurs résultats divergent de ceux des autres études, ce qui semble indiquer une absence de biais.

Comme indiqué plus haut, les études recensées présentaient des échantillons de petite taille, avec des méthodologies qui ne permettaient généralement pas de contrôler les différents paramètres de l'hémolyse avec les réchauffe-liquides. Cette situation est peut-être liée au fait qu'il est moins coûteux et plus adéquat du point de vue de l'éthique, en matière de transfusion, de procéder à des tests sur de petits échantillons ou encore d'utiliser du sang hors d'usage (poches de sang périmées, abimées par une rupture de la chaîne de froid ou autres). Plusieurs études (9/24) ont ainsi eu recours à du sang périmé ou impropre à la transfusion. Comparativement à des poches de sang encore utilisables, ces poches impropres à la transfusion sont source de biais potentiels. Le principal argument qui était ce propos est l'effet de l'âge du culot de sang à transfuser. En dehors du fait que du sang âgé et donc déjà hémolysé présente toujours un potentiel d'augmentation de l'hémolyse suite à un réchauffement, le questionnement sur l'intérêt et la

pertinence d'effectuer des études sur des échantillons de sang présentant un certain niveau d'hémolyse au-delà des taux physiologiques acceptables se pose. En effet, ce type de sang étant déjà très fragilisé, sa réaction à la température sera d'autant plus importante, ce qui ne correspond pas à la situation clinique lors d'une transfusion. De fait, dans notre analyse, nous avons procédé à une analyse de sous-groupes avec ce sang fragilisé en considérant un seuil de 100mg/dl. Par contre, en ce qui concerne le type de produits sanguins utilisés, nous n'avons pas procédé à une analyse par sous-groupe dans la mesure où aucune étude n'a mentionné la possibilité que cela puisse créer une différence dans les résultats d'hémolyse. Les culots globulaires étaient principalement utilisés (20 études sur 24), seules deux études ont utilisé du sang total (Linko & Hynynen, 1979 ; Marks, Minty & White, 1985) et deux autres ne l'indiquent pas clairement (Dalili & Adriani, 1974 ; Nienaber 2003).

Certaines études recensées ont également mentionné l'importance de regarder si le sang continuait à s'hémolyser plusieurs jours après avoir été réchauffé, indépendamment de l'hémolyse apparaissant avec le vieillissement de celui-ci. L'étude de Hirsch et al. (2003) indique ainsi qu'à partir de 47°C le niveau d'hémolyse progresse beaucoup plus rapidement après 48 heures qu'immédiatement après le réchauffement (on passe d'un triplement à un quintuplement). Dans l'étude de Linko et Hynynen (1979), il semble que ce phénomène se produise à partir de 46,8°C et plus particulièrement à 48°C pour une mesure prise 7 jours après le réchauffement. En dessous de ces températures, il existe aussi un risque d'augmentation à moyen terme (quelques jours) du niveau d'hémolyse dans le sang, mais ce risque apparaît comme bien plus faible. À cet égard, il est à considérer que le sang dans le corps humain a une durée de vie d'environ 120 jours et que celui-ci se renouvelle au rythme de 1% par jour. De ce fait, le sang transfusé sera progressivement remplacé par du nouveau sang produit par le patient, ce qui conduit à considérer que transfuser du sang à une température inférieure à 46°C est cliniquement acceptable.

En résumé, l'étude du niveau d'hémolyse se doit de contrôler un grand nombre de variables dans les mêmes conditions qu'une transfusion in vivo pour aboutir aux conclusions les plus précises et les plus indiscutables. Par exemple, l'hémolyse du sang en situation de réchauffement est différente dans le cas d'une stagnation par rapport à un cas où le fluide circule dans une tubulure, de même que la manipulation dont fait l'objet la poche de sang est à prendre en considération. Faut-il donc relativiser les résultats des études concernant l'hémolyse, telles que les premières qui furent faites avec des systèmes à bain-marie qui, de nos jours, sont désuets et abandonnés au profit de technologies à l'intérieur desquelles le sang circule lors du réchauffement? Fort heureusement, les résultats de cette revue semblent indiquer, à l'exception de l'âge du sang et potentiellement du type de pompe à perfusion, que ces différentes conditions exercent un effet cliniquement négligeable dans le cadre d'un réchauffement du sang en dessous de 46°C avec un réchauffe-liquide.

CHAPITRE 5

5. ANALYSE GRADE

La méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) est de plus en plus utilisée pour classer la qualité de la preuve et appuyer la force des recommandations. Cette méthode a été conçue par un groupe de travail dans le but d'appliquer une approche commune, transparente et rationnelle au classement de la qualité de la preuve et de la force des recommandations en matière de soins de santé. La force de la recommandation est établie en prenant quatre facteurs en considération :

1. la qualité de la preuve tant au regard de l'efficacité que de l'innocuité,
2. le niveau d'équilibre entre les avantages et les inconvénients déterminés notamment au regard des valeurs énoncées par les participants,
3. la présence ou non de variabilité dans les valeurs et les préférences et,
4. l'utilisation raisonnable des ressources (Guyatt et al., 2008).

Afin de nous guider dans l'établissement de la qualité de la preuve, nous avons utilisé le logiciel GRADEprofiler. Les résultats et arguments utilisés pour juger du niveau global de preuve des résultats sont fournis dans le tableau 3 ci-dessous. L'évaluation a été réalisée en trois étapes, chacune correspondant à l'un des trois groupes de méta-analyse. En considérant les résultats les plus importants, soit ceux concernant les études ayant utilisé du sang dont le niveau d'hémoglobine libre de base est inférieur à 100 mg/dl, il ressort que le niveau global de preuve varie de faible à modéré. Puisque la méthodologie GRADE fait en sorte que l'évaluation globale de la qualité de la preuve correspond à la plus petite note (qualité la plus faible) parmi les indicateurs critiques (cf. colonne « importance » du tableau 3), nous pouvons ainsi affirmer que nous sommes faiblement confiants en l'estimation de l'effet. En d'autres termes, l'effet réel est probablement proche de l'estimation, mais il y a une possibilité qu'il soit considérablement différent. Il est donc fort probable que l'effet de la température sur l'hémolyse du sang soit très faible à une température inférieure ou égale à 46°C et qu'il soit très élevé à une température strictement supérieure à 46°C; par contre, les différences de devis entre les études ne nous permettent d'avoir qu'une confiance faible, dans l'amplitude de l'effet à attendre. À noter que cette faible confiance découle directement du fait que l'outil GRADEprofiler considère les études observationnelles comme présentant un faible niveau de preuve comparativement aux études randomisées. Cependant, la randomisation est ici peu importante considérant que les comparatifs s'effectuent ici pour un même culot de sang avant et après un réchauffement du sang. En conséquence, il serait convenable de rehausser le niveau de preuve des études d'un échelon et de considérer celle-ci comme modérée au lieu de faible.

En ce qui concerne le niveau d'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'utiliser un réchauffe-liquide au cours d'une transfusion, il apparaît que les risques sont limités jusqu'à 46°C alors que selon plusieurs études il existe un réel risque associé à l'hypothermie que la transfusion de sang froid pourrait renforcer (Cummings, 1989; Nienaber, 2003).

Variabilité dans les valeurs et préférences. Aucune étude à ce sujet n'a été répertoriée. Il existe cependant une préférence des cliniciens pour limiter les risques d'hémolyse suite à un réchauffement du sang.

Considérant que le CHUS est principalement équipé de réchauffe-liquides à 42°C et que cette température ne présente que peu de risque de provoquer de l'hémolyse chez le patient comparativement à une température à 38°C, il serait coûteux et inutile de procéder à un changement.

Tableau 3. Évaluation de la qualité des résultats par la méthode GRADE

Évaluation de la qualité							Nombre de points d'observation		Effet		Qualité	Importance
Nombre d'études	Devis	Risque de biais	Inconsistance	Comparaison indirecte	Imprécision	Autres considérations	Réchauffer le sang	Aucun réchauffement	Relatif (95% IC)	Absolu		
Niveau d'hémoglobine libre (mesure: Pré-post avec valeur de base inférieure à 100mg/dl à température inférieure ou égale à 46°C)												
10	études observationnelles	sans risque sérieux ¹	sans sérieuse inconsistance ²	sérieuse ³	sans sérieuse imprécision ⁴	dose-réponse ⁵⁻⁶	300	305	-	MD +2.45 (IC=+1.22 à +3.68)	⊕⊕○○ Faible	CRITIQUE
Niveau d'hémoglobine libre (mesure: Pré-post avec valeur de base inférieure à 100mg/dl et température supérieure à 46°C)												
3	études observationnelles	sans risque sérieux ⁷	sans sérieuse inconsistance ⁸	sérieuse ⁹	sans sérieuse imprécision	association forte ¹⁰ dose-réponse ¹¹	80	86	-	MD +425.06 (IC=-68.73 à +918.84)	⊕⊕⊕○ Modérée	CRITIQUE
Niveau d'hémoglobine libre (mesure: Transfusion à froid et à chaud avec une valeur de base inférieure à 100mg/dl et température inférieure ou égale à 46°C)												
4	études observationnelles	sans risque sérieux ¹²	sans sérieuse inconsistance ¹³	pas sérieuse ¹⁴	sans sérieuse imprécision ⁴	aucune	59	47	-	MD -1.61 (IC=-3.48 à +0.26)	⊕⊕○○ Faible	CRITIQUE
Niveau d'hémoglobine libre (mesure: Pré-post avec valeur de base supérieure à 100mg/dl et température inférieure à 46°C)												
6	études observationnelles	sans risque sérieux ¹⁵	Sérieuse ¹⁶	sérieuse ¹⁷	sans sérieuse imprécision	association forte ¹⁸	140	134	-	MD +32.45 (IC=+1.80 à +63.09)	⊕○○○ Très faible	IMPORTANT
Niveau d'hémoglobine libre (mesure: Pré-post avec valeur de base supérieure à 100mg/dl et température supérieure à 46°C)												
2	études observationnelles	sans risque sérieux	sérieuse ¹⁹	sérieuse ²⁰	sans sérieuse imprécision	association forte ²¹	11	9	-	MD +2323.09 (IC=-2242.14 à +6888.32)	⊕○○○ Très faible	IMPORTANT

¹ On ne contrôle pas pour l'effet du dispositif autre que le réchauffe-liquide (e.g. microfiltre, pompe à perfusion, etc.), ce qui devrait augmenter FHb, mais au final faible augmentation de FHb, donc biais limité. Quelques études ne sont pas appariées pour leur comparateur spécifique.

² Résultats varient peu malgré des conditions de réalisation différentes (e.g. type de dispositif, durée du réchauffement, etc.).

³ Différents types de dispositifs (e.g. bain-marie, sang en circulation, dispositif avec air, eau, chimique, type de microfiltre, de pompe à perfusion, etc.). Différentes durées de réchauffement. Parfois mesure de la FHb faite à différentes périodes suivant le test. Débit pas toujours indiqué. Différents types de tubulure. Températures inférieures ou égales à 46°C mais pas identiques. Différentes caractéristiques du sang (e.g. âge, anticoagulant, taux d'hématocrite, etc.).

⁴ Faible risque car faible effet (quasi nul).

⁵ Un grand nombre d'études indiquent une progression de l'hémolyse avec la température. Au delà de 46°C, l'augmentation est très marquée.

⁶ Auteurs visent à détecter si la température a un effet sur l'hémolyse et si utiliser des réchauffe-liquides est risqué en cas de transfusion. Si aucun effet, cela indique l'innocuité, si effet cela viendrait contredire les autres études pour une certaine température. Donc intérêt à tout publier.

⁷ On ne contrôle pas pour l'effet du dispositif autre que le réchauffe-liquide (e.g. microfiltre, pompe à perfusion, etc.), mais on sait que cela a un effet limité sur l'augmentation de Fhb, donc biais limité.

⁸ Augmentation comprise entre élevée et très élevée. La seule valeur faible correspond à une température proche du seuil, soit 47°C.

⁹ Idem note 3, mais pour une température supérieure à 46°C.

¹⁰ Le niveau moyen d'augmentation est bien supérieur au seuil fixé pour considérer une hémolyse du sang (i.e. 100mg/dl).

¹¹ Idem note 6.

¹² Ici on a contrôlé pour l'effet du dispositif, car le sang est transfusé une première fois à froid et ensuite à chaud.

¹³ La variation positive de Pappas et al. (1995) est liée à la durée d'exposition à la chaleur qui est plus longue que dans les autres études (i.e. 15 minutes).

¹⁴ On contrôle ici pour le dispositif, mais il reste les problèmes liés aux caractéristiques du sang qui sont différentes entre les études. De même, certaines conditions de réalisation des tests sont différentes d'une étude à l'autre. Ces différences restantes devraient cependant avoir moins d'effet que si on n'avait pas contrôlé pour l'effet du dispositif.

¹⁵ Idem note 1 mais effet plus important en raison de l'échelle de mesure qui est plus grande et du fait que le sang est dès le départ plus fragile et donc plus susceptible d'être affecté par la température.

¹⁶ Le sang étant plus ou moins fragilisé selon les études, il existe une grande variation dans les résultats de l'effet du chauffage du sang. Par ailleurs, cette situation peut accroître les différences liées aux différentes conditions de réalisation des tests.

¹⁷ Idem note 3.

¹⁸ Effet important dans certaines études et absence d'effet dans celle de Utoh et Harasaki pour une durée de stagnation de 4 heures (par contre effet croissant dès 42°C sur une période de stagnation plus longue (i.e. 48 heures).

¹⁹ Idem note 16.

²⁰ Idem note 9.

²¹ Effet très important dans l'étude ayant un niveau de base très hémolysé alors que dans l'autre étude on est à 1.1% d'hémolyse.

CHAPITRE 6

6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

6.1. Conclusion

La revue systématique de la littérature que nous avons produite, combinée à une méta-analyse et à une analyse GRADE, permet de faire ressortir qu'un réchauffement du sang à une température s'élevant jusqu'à 46°C ne produit pas d'élévation cliniquement significative de l'hémoglobine plasmatique dans le sang. Compte tenu de la marge d'erreur des réchauffe-liquides qui peut fluctuer de 2 à 3 degrés en cas d'incident, réchauffer le sang à 42°C au lieu de 38°C est donc acceptable vis-à-vis de la sécurité transfusionnelle.

Cependant, des conditions particulières doivent être prises en compte, en particulier la durée du réchauffement. Une durée d'incubation de 24 à 48 heures à ces températures (42 et 44°C) produit ainsi plus d'hémolyse (Utoh & Harasaki, 1992). Si ces durées apparaissent relativement longues, il est cependant à noter que plus la durée d'exposition à la chaleur sera importante, plus le risque d'hémolyse sera accru, notamment pour des températures élevées. Nienaber (2003) indique ainsi une augmentation très importante de l'hémolyse entre la dixième et la vingtième minute d'exposition à une température de 50°C, mais pas à 47°C. Il faut donc tâcher d'éviter une trop longue exposition du sang dans les réchauffe-liquides. Ce risque dans les conditions cliniques actuelles a cependant peu de chance de survenir compte tenu de la longueur des tubulures utilisées et des débits pratiqués, sauf à arrêter la transfusion et à laisser le sang stagner. Les études ayant laissé stagner le sang à des températures inférieures ou égales à 42°C indiquent cependant un risque minime jusqu'à 60 minutes (Chalmers & Russell, 1974 ; Nienaber, 2003).

Dans la pratique, certains types de pompes (pompe à rouleau) sont également à préférer à d'autres (pompes ventriculaires et pompes à doigt) (Iijima & Salerno, 1965) car elles semblent produire moins d'hémolyse à 40°C, quoique cette différence soit non significative. De même, Gibson et al. (1984) indiquent que la pompe péristaltique conduit à davantage d'hémolyse que la pompe à diaphragme ou à piston. Les données collectées relativement au choix du type de pompe à perfusion sont ici cependant limitées et ne permettent pas de conduire à une recommandation. Une recherche spécifique à ce sujet serait nécessaire. Toutefois, il est possible que cette recherche n'aboutisse pas à une conclusion considérant que ce sujet est peu abordé dans la littérature et que les modèles de pompe à perfusion disponibles sur le marché sont en constante évolution, notamment avec l'arrivée des pompes dites intelligentes (smart pumps).

6.2. Recommandations

Considérant l'analyse effectuée dans ce rapport d'évaluation, l'UETMIS du CHUS recommande l'utilisation d'un réchauffe-liquide à 42°C par la Banque de sang du CHUS pour réchauffer le sang avant une transfusion lorsque les conditions cliniques l'exigent.

L'UETMIS du CHUS recommande également de ne pas laisser le sang stagner dans un réchauffe-liquide en marche afin de limiter les risques d'hémolyse (jusqu'à 60 minutes, le risque apparaît limité, ce qui est différent au-delà).

Finalement, l'UETMIS du CHUS recommande de bien considérer les risques et les bénéfices associés à l'usage des pompes à perfusion lors d'une transfusion de sang, compte tenu de l'incertitude existant sur leur effet sur le niveau d'hémoglobine libre. Au besoin une étude pilote devrait être réalisée avec les différentes pompes admissibles au CHUS.

ANNEXE

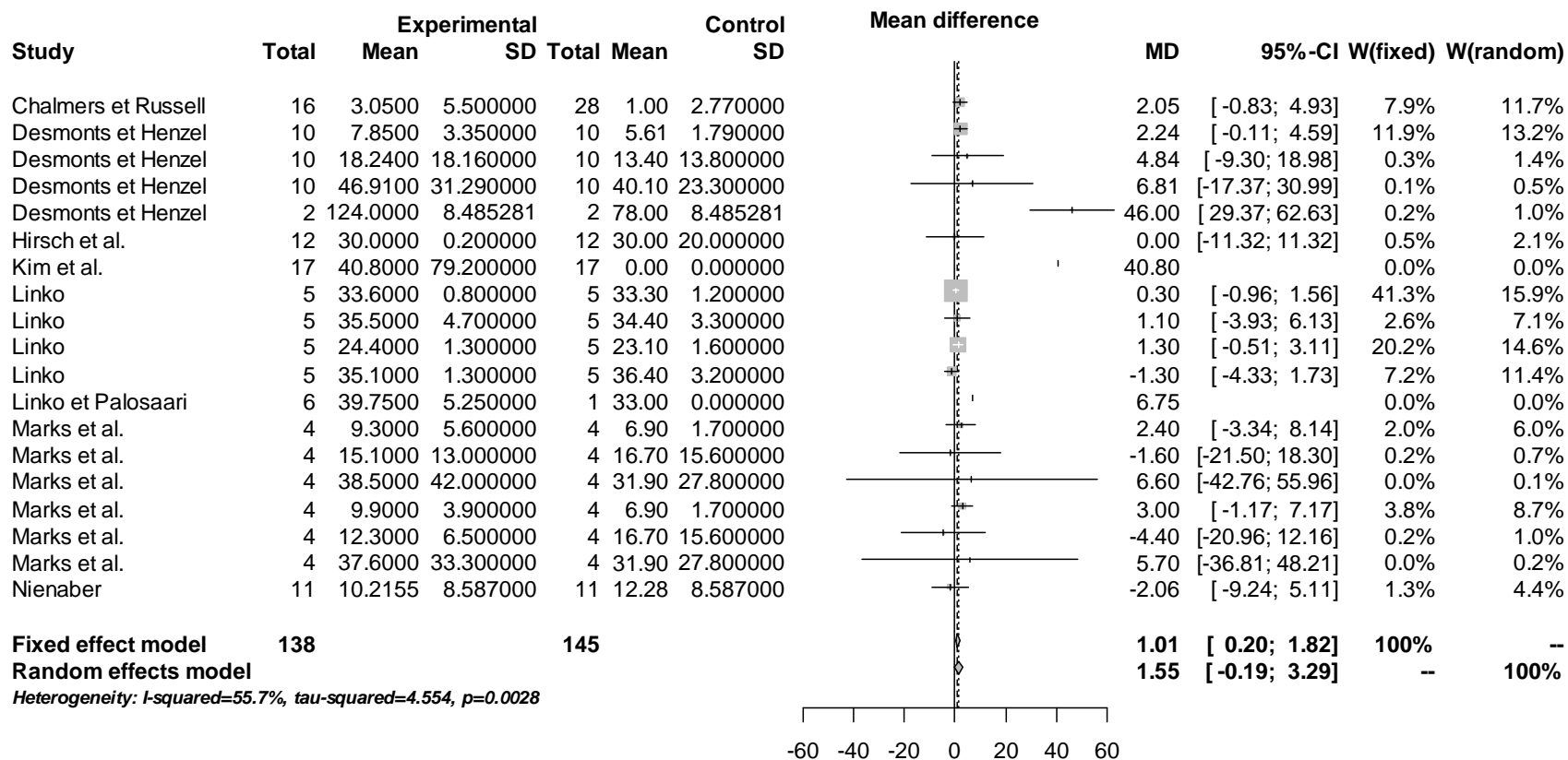
Tableau A1. Stratégie de recherche et résultats au 10 juillet 2013

Bases de données	Mots-clés	Résultats
PubMed	((("Hemolysis"[Majr]) AND "Blood Transfusion"[Majr]) AND "Temperature"[Majr]	8
	((("Hemolysis"[Majr]) AND "Blood"[Majr]) AND "Temperature"[Majr]	56
	((("Hemolysis"[Majr]) AND "Blood transfusion"[Majr]) AND "Hot temperature"[Majr]	6
	((("Hemolysis"[Majr]) AND "Blood"[Majr]) AND "Hot temperature"[Majr]	15
	((("Hemolysis"[Majr]) AND "Blood Transfusion"[Majr]) AND "fluid warmer"	0
	((("Hemolysis"[Majr]) AND "Blood"[Majr]) AND "fluid warmer"	0
	hemolysis AND blood transfusion AND temperature	229
	hemolysis AND blood transfusion AND fluid warmer	1
	Hémolyse AND transfusion sanguine AND température	0
	Hémolyse AND transfusion sanguine AND réchauffe liquide	0
CINAHL	hemolysis AND blood transfusion AND temperature	10
	hemolysis AND blood transfusion AND fluid warmer	0
EBM reviews	hemolysis AND blood transfusion AND temperature	0
	hemolysis AND blood transfusion AND fluid warmer	0
AMED	hemolysis AND blood transfusion AND temperature	0
	hemolysis AND blood transfusion AND fluid warmer	0
Sciencedirect	hemolysis AND blood transfusion AND temperature	4008
	hemolysis AND blood transfusion AND fluid warmer	953
	Hémolyse AND transfusion sanguine AND température	215
	Hémolyse AND transfusion sanguine AND réchauffe liquide	3
Google scholar	"hemolysis" "blood transfusion" "temperature"	8650
	"hemolysis" "blood transfusion" "fluid warmer"	67
	"hémolyse" "transfusion sanguine" "température"	315
	"hémolyse" "transfusion sanguine" "réchauffe liquide"	0
INESSS	"hémolyse" "transfusion sanguine"	0
HAS	"hémolyse" "transfusion sanguine"	23
UETMIS CHUQ	"hémolyse" "transfusion sanguine"	0
UETMIS Ste Justine	"hémolyse" "transfusion sanguine"	0
UETMIS McGill	"hemolysis" "blood transfusion"	26
UETMIS CHUM	"hémolyse" "transfusion sanguine"	0
CRD	"hemolysis" "blood transfusion"	0
Healthvidence.org	"hemolysis" "blood transfusion"	0

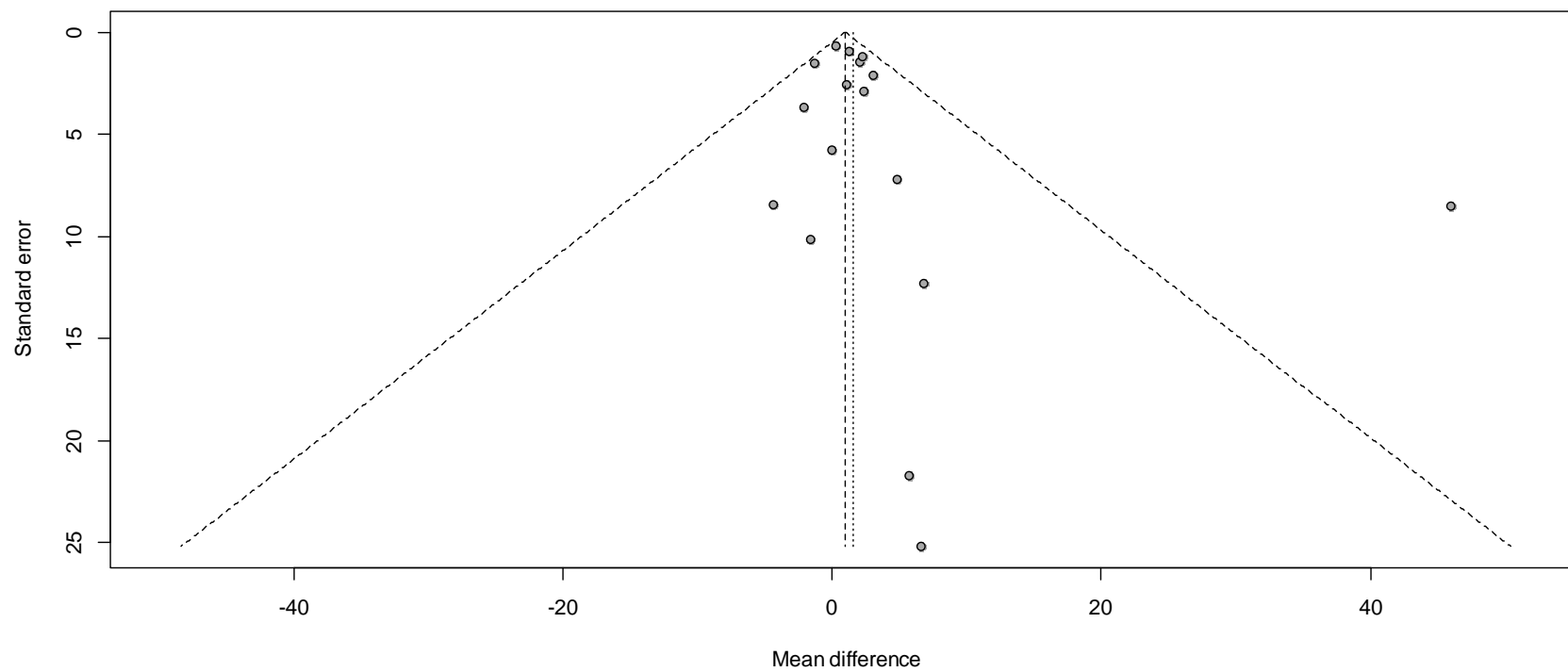
Tableau A2. Liste des réchauffe-liquides au Canada et en Angleterre

Revue du marché du NHS			
Réchauffe-liquide	Température cible	Mode de réchauffement	Fabricant
Bair Hugger series	32° 38° 43°		Arizant
Stihler Electronic GmbH Astoflo plus33° - 43°		Tubulure en bobine chauffée par l'air	Stihler electronic
Level 1 H 1200	41,7°		
Hotline	41,9°	Contre-courant d'eau chaude	Smiths Medical
TSCI Fluido	30 - 39°	Réchauffement par infrarouge	The Surgical Company I.B.V.
Stihler Electronic GmbH plus AP 220/220S/260/260S	39° 41° 43°		Stihler electronic
Sarstedt Sahara Inline	37° 42°		Sarstedt
Nuova GmbH	37° 41°		Nuova
Thermofluid TF251	39°		JMW Medical Ltd
GE Healthcare enFlow	<33° 33-35° 35-42° >42°		GE Company
Gaymar Medi-Temp III REF FW600	38°-43°		Gaymar
Arizant Ranger model 245	41°		Arizant
Belmont Buddy	38±3C		
Belmont Buddy lite	37°		
Belmont Rapid Infuser FMS2000	37,5°		Belmont IC
Biegler Protherm II	37° 41°		
Biegler 685/685S	37° 41°		Biegler
Thermal Angel	38±3°C	Tubulure en contact avec une surface réchauffée	Estill Medical Technologies, Inc
Certifiés par Santé Canada			
Buddy fluid warmer	32°-43°	Dry heat	
Buddy lite fluid warmer	NA		
Buddy plus fluid warmer	32-43 (89.6-109.4)		Belmont Instrument Corp
enflow - warmer unit	40°		GE Company
fluido blood and fluidwarmer	30-39°	Infrarouge	The 37Company
hotline iv fluid warmer system & accessories	37-42°	Contre-courant d'eau chaude	Smiths Medical (<u>disponible au CHUS</u>)
normoflo irrigation fluid warmer	41,7°	Courant d'eau chaude	
ranger blood/fluid warming system	41°	Plateau chauffé par conduction	3M
nxstage fluid warmer			NXSTAGE Medical Inc.
bair hugger warming unit 505, 750, 775	32° 38° 43°		
bair paws model 875 - warming unit	température ambiante à 43±3°	Air pulsé	Arizant

Graphique A1 : Méta-analyse comparant le niveau de Fhb avant et après (pré-post) le réchauffement du sang à une température de <38°C et dont le niveau de base en Fhb est < 100 mg/dl



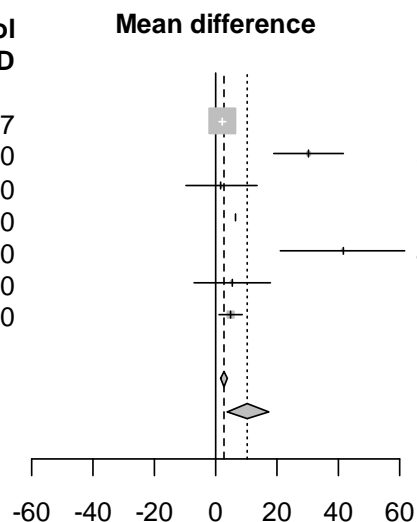
Graphique A2 : Diagramme de dispersion en pré-post avec niveau de base Fhb < 100 mg/dl et température <38°C



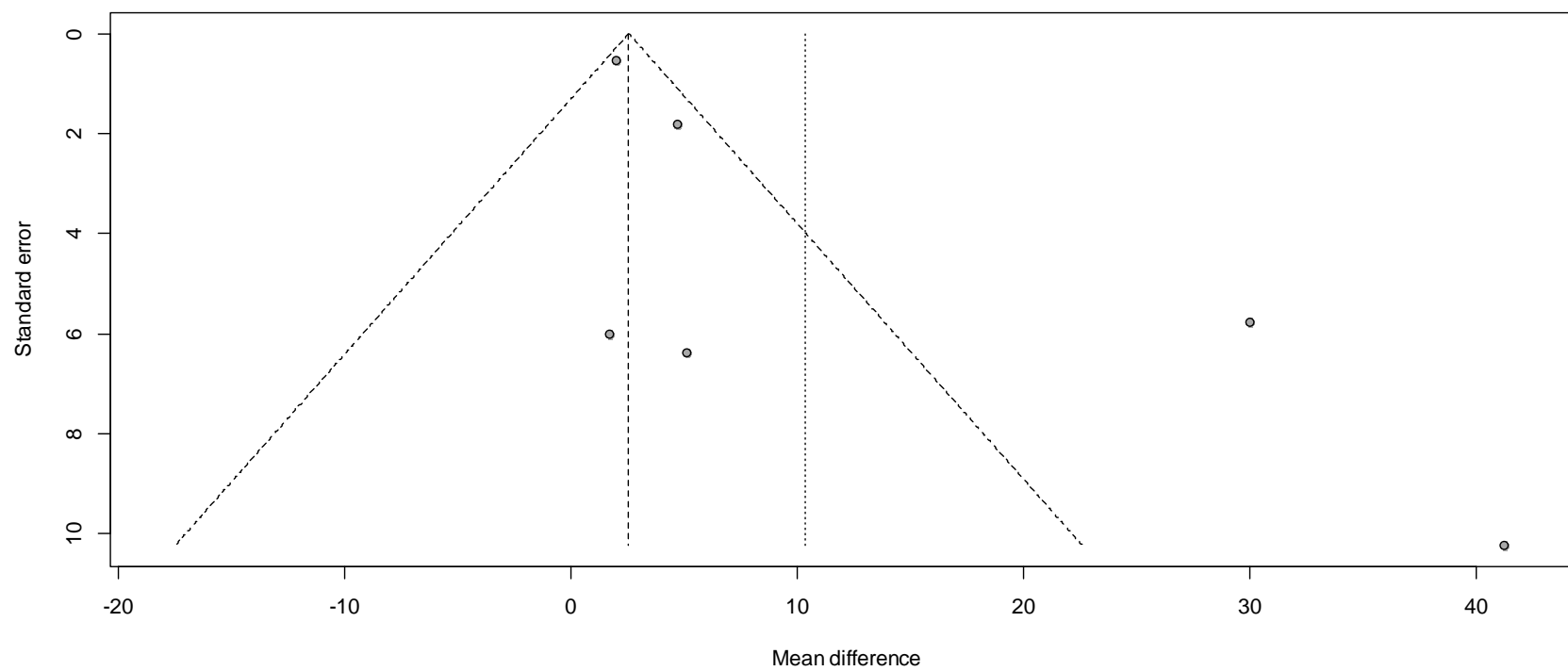
Graphique A3 : Méta-analyse comparant le niveau de Fhb avant et après (pré-post) le réchauffement du sang à une température entre 38°C et 42°C et dont le niveau de base en Fhb est < 100 mg/dl

Study	Experimental		Control		Mean difference	MD	95%-CI	W(fixed)	W(random)
	Total	Mean	SD	Total					
Chalmers et Russell	27	3.00	0.40	28	1.0	2.77	2.00 [0.96; 3.04]	90.0%	25.3%
Hirsch et al.	12	60.00	0.20	12	30.0	20.00	30.00 [18.68; 41.32]	0.8%	14.9%
Howland et Schweizer	11	26.40	16.70	11	24.7	10.90	1.70 [-10.08; 13.48]	0.7%	14.4%
Linko et Palosaari	6	39.45	6.15	1	33.0	0.00	6.45	0.0%	0.0%
Pappas et al.	6	55.20	25.00	6	14.0	1.70	41.20 [21.15; 61.25]	0.2%	7.9%
Pappas et al.	6	52.30	10.00	6	47.2	12.00	5.10 [-7.40; 17.60]	0.6%	13.7%
Pappas et al.	6	18.70	4.10	6	14.0	1.70	4.70 [1.15; 8.25]	7.7%	23.8%

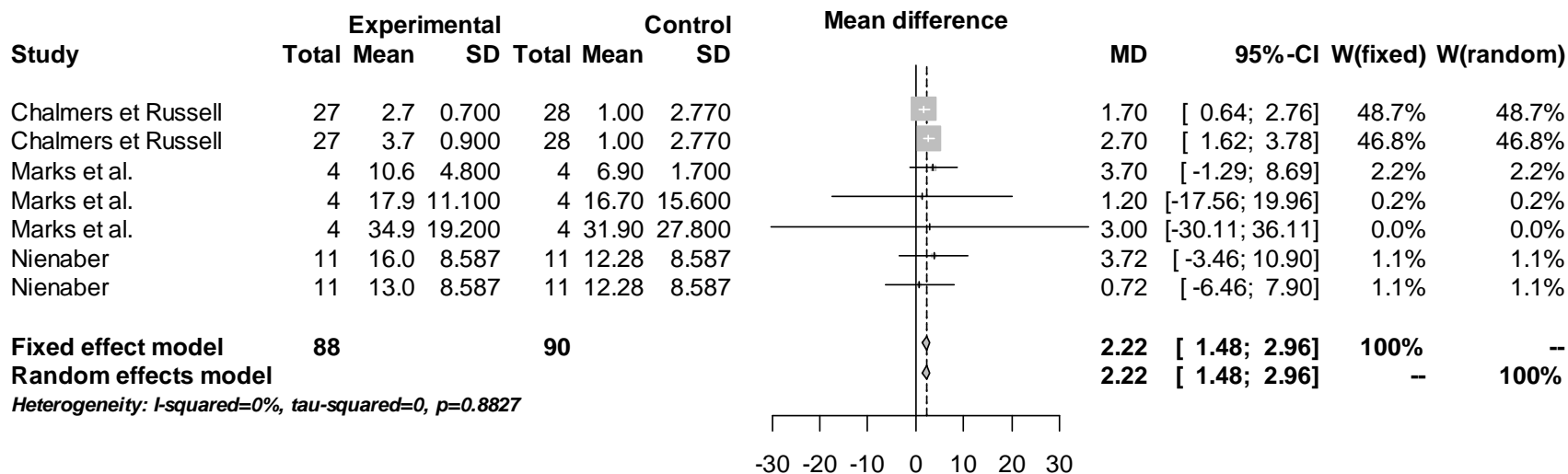
Fixed effect model **74** **70**
Random effects model
Heterogeneity: I-squared=87.4%, tau-squared=47.37, p<0.0001



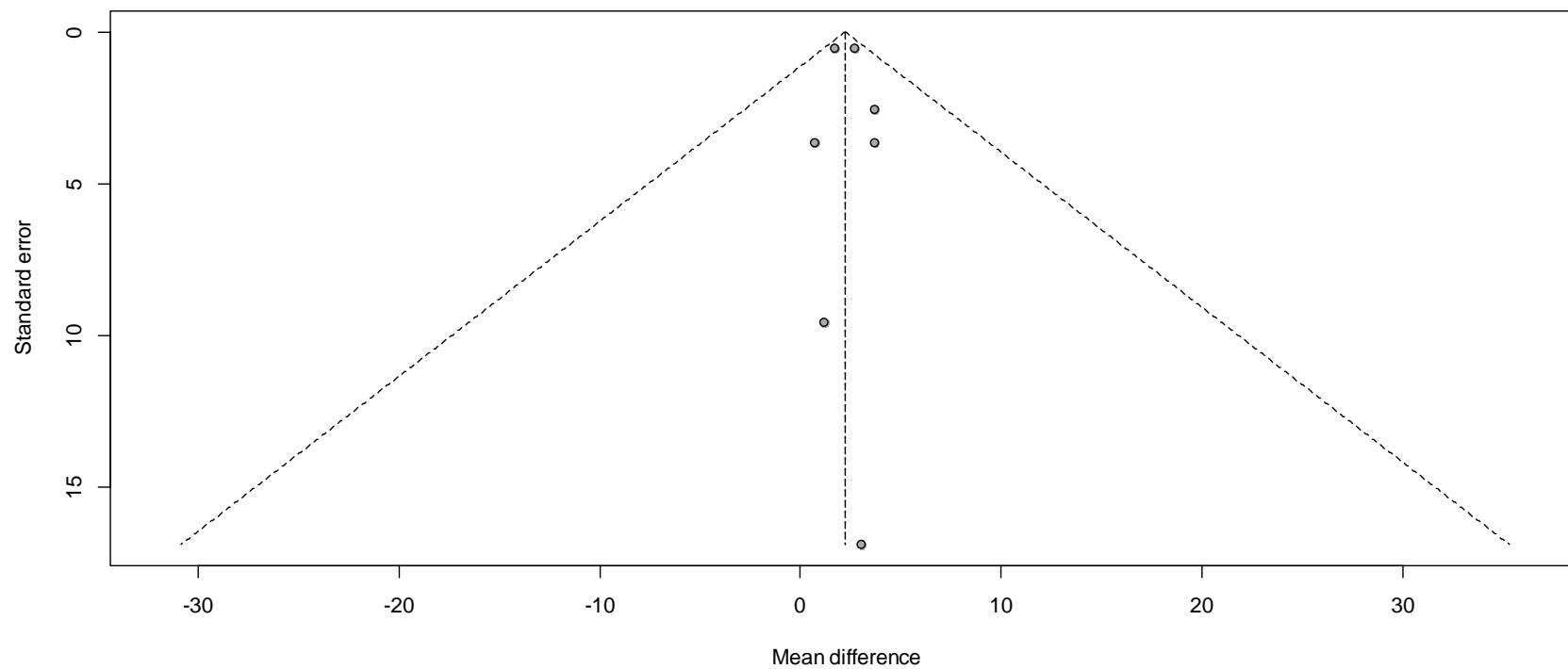
Graphique A4 : Diagramme de dispersion en pré-post avec niveau de base Fhb < 100 mg/dl et température entre 38°C et 42°C



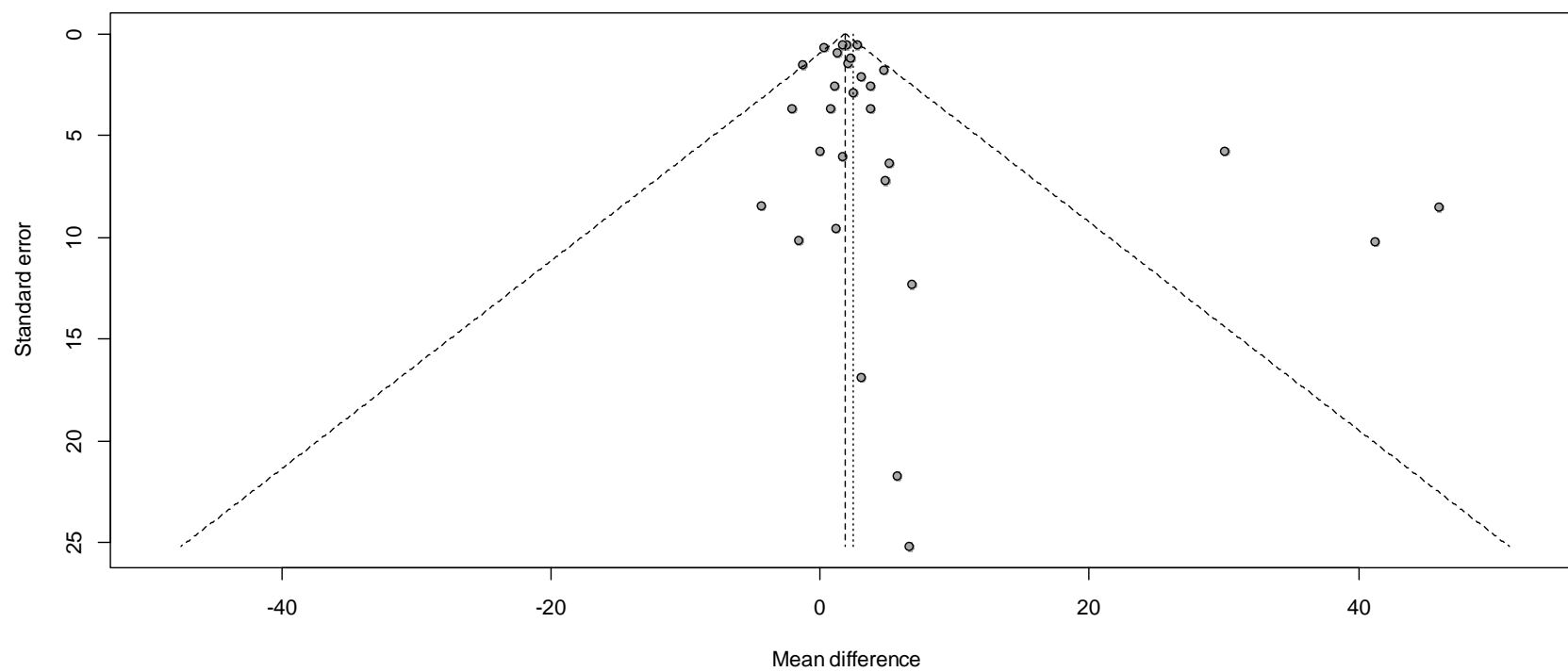
Graphique A5 : Méta-analyse comparant le niveau de Fhb avant et après (pré-post) le réchauffement du sang à une température entre 42°C et 46°C et dont le niveau de base en Fhb est < 100 mg/dl



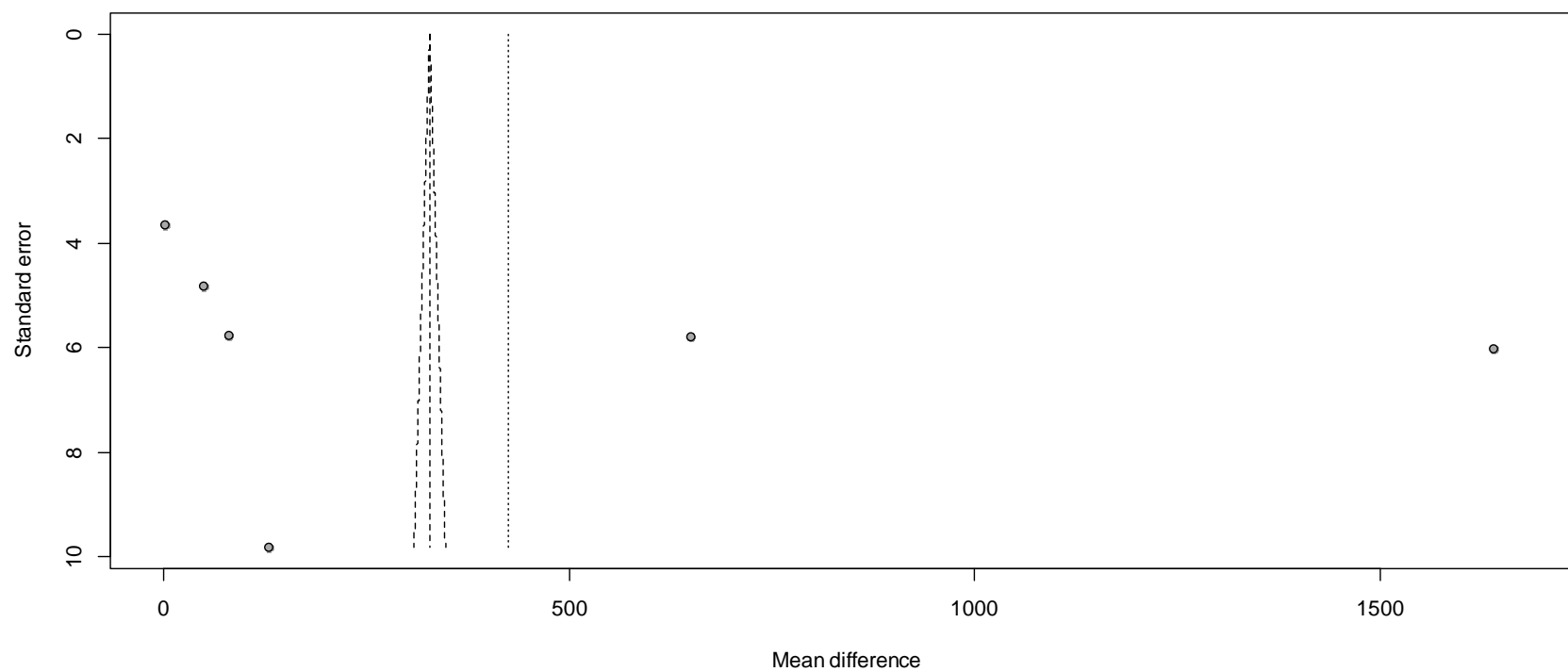
Graphique A6 : Diagramme de dispersion en pré-post avec niveau de base Fhb < 100 mg/dl et température entre 42°C et 46°C



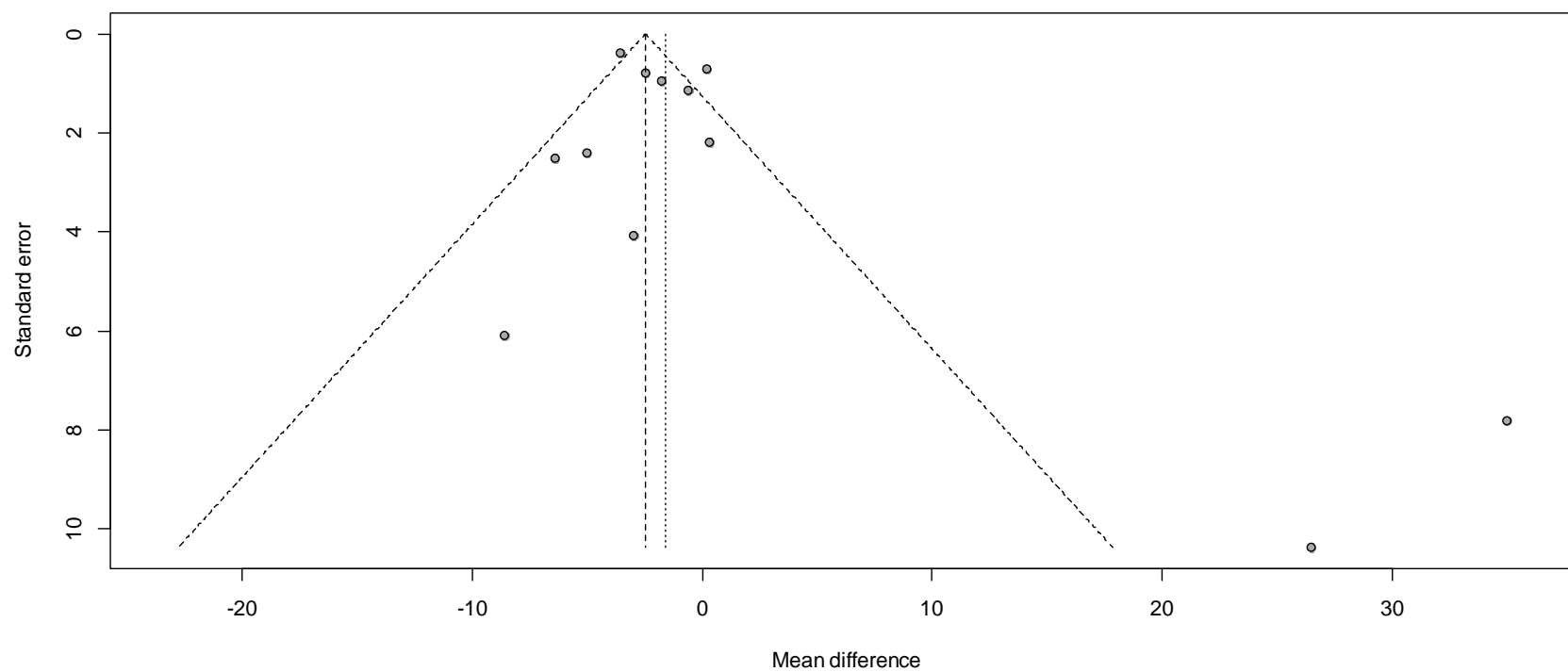
Graphique A7 : Diagramme de dispersion en pré-post avec niveau de base Fhb < 100 mg/dl et température ≤ 46°C



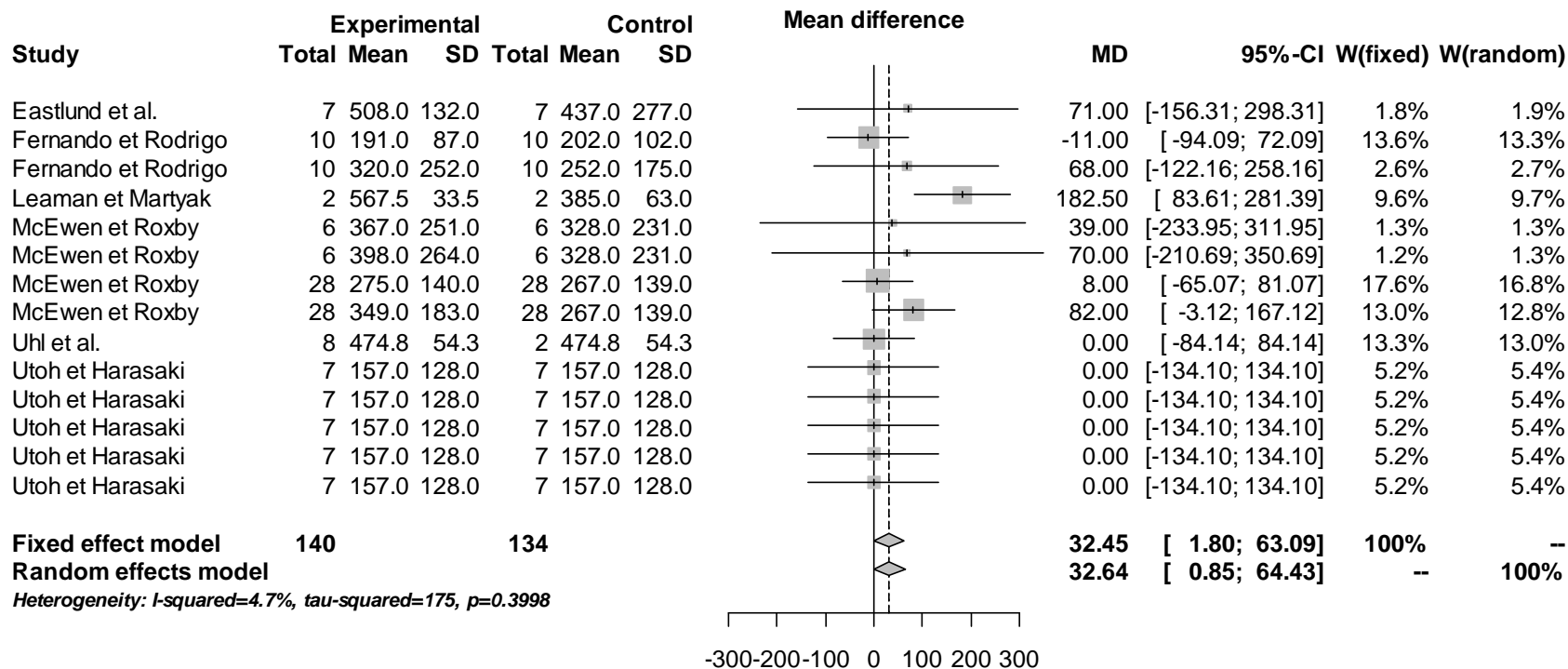
Graphique A8 : Diagramme de dispersion en pré-post avec niveau de base Fhb < 100 mg/dl et température > 46°C



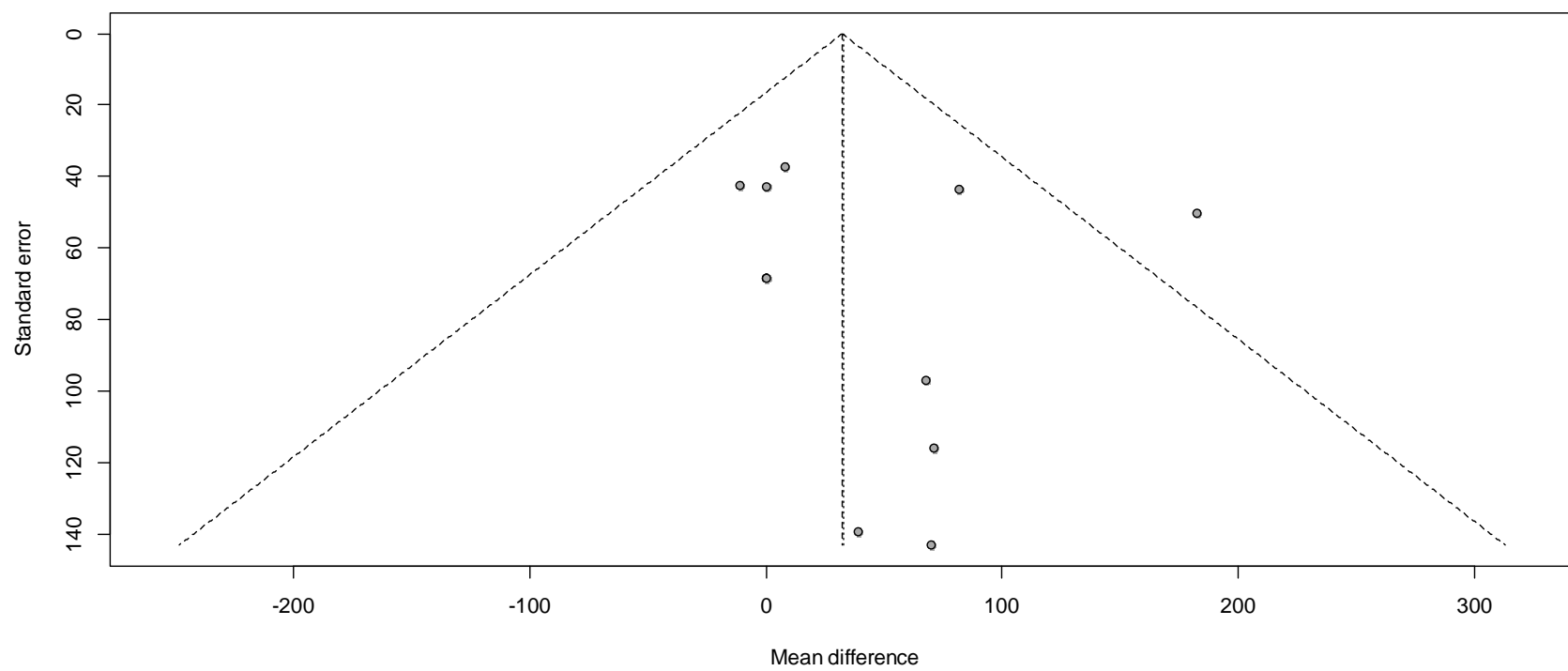
Graphique A9 : Diagramme de dispersion en froid-chaud avec niveau de base Fhb < 100 mg/dl et température ≤ 46°C



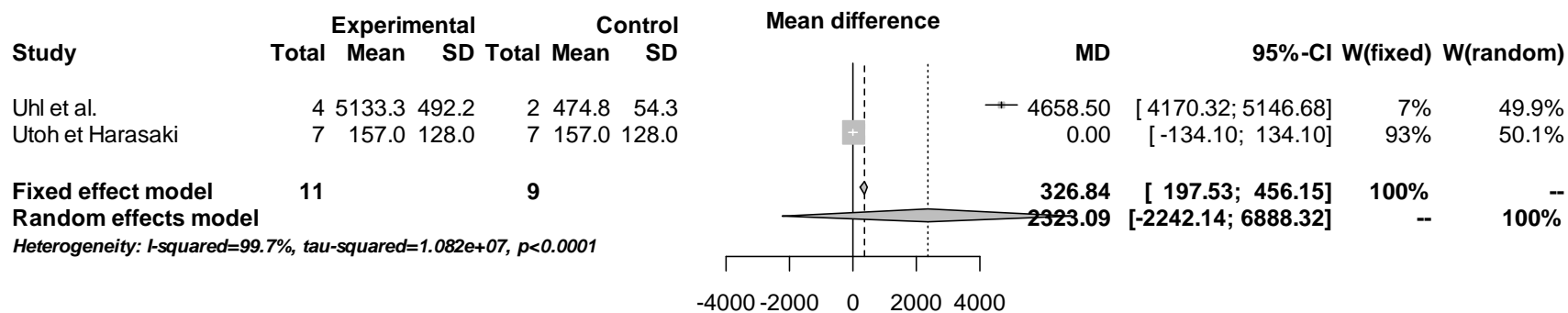
Graphique A10 : Méta-analyse comparant le niveau de Fhb avant et après (pré-post) le réchauffement du sang à une température de ≤ 46°C et dont le niveau de base en Fhb est ≥ 100 mg/dl



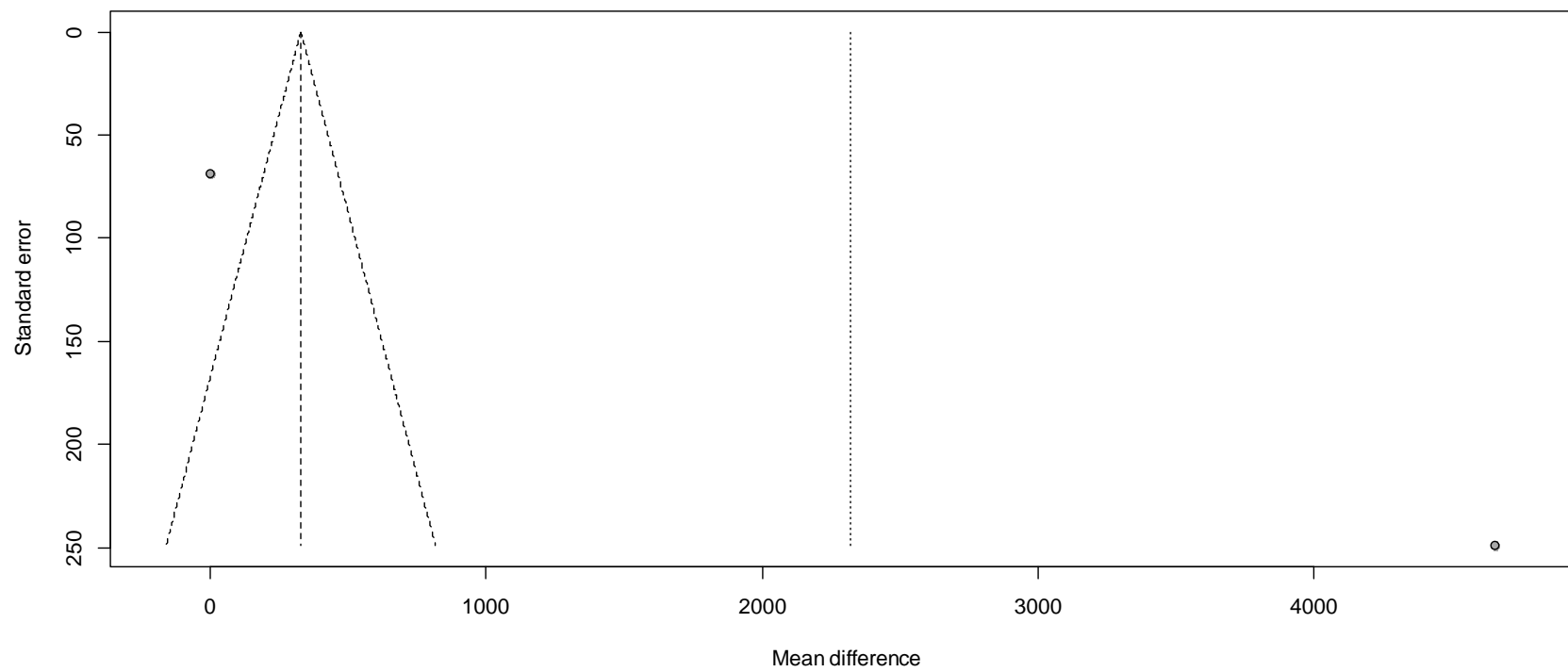
Graphique A11 : Diagramme de dispersion en pré-post avec niveau de base Fhb ≥ 100 mg/dl et température $\leq 46^\circ\text{C}$



Graphique A12 : Méta-analyse comparant le niveau de FHb avant et après (pré-post) le réchauffement du sang à une température de > 46°C et dont le niveau de base en FHb est ≥ 100 mg/dl



Graphique A13 : Diagramme de dispersion en pré-post avec niveau de base FHb ≥ 100 mg/dl et température $> 46^{\circ}\text{C}$



RÉFÉRENCES

- AABB. (2012). Standards for Blood Banks and Transfusion Services. American Association of Blood Banks. 28th edition, 1–24.
- Beauregard, P., & Blajchman, M. A. (1994). Hemolytic and pseudo-hemolytic transfusion reactions: an overview of the hemolytic transfusion reactions and the clinical conditions that mimic them. *Transfusion medicine reviews*, 8(3), 184–99.
- Bennett, P. J. (1968). The use of warmed blood for transfusion. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 61(7), 687–90.
- Boyan, C. P. (1964). Cold or warmed blood for massive transfusions. *Annals of surgery*, 160, 282–6.
- Boyan, C.P. Howland, W. S. (1961). Blood temperature: A critical factor in massive transfusion. *Anesthesiology*, 22(4), 559–63.
- Chalmers, C., & Russell, W. J. (1974). When Does Blood Haemolyse?: A Temperature Study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 46(10), 742–6.
- Ciavarella, D., & Snyder, E. (1988). Clinical Use of Blood Transfusion Devices. *Transfusion Medicine Reviews*, 2(2), 95–111.
- CRD. (2008). Systematic reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Center for Reviews and Dissemination, University of York.
- Cummings, E. (1989). Platelet rotators, infusion pumps and blood warmers. *Transfusion Science*, 10(3), 199–206.
- Dalili, H., & Adriani, J. (1974). Effects of various blood warmers on the components of bank blood. *Anesthesia and analgesia*, 53(1), 125–31.
- Desmonts, J. M., Dulvaldestin, P., & Henzel, D. (1975). The effects of a dry heat blood warmer on some components of stored blood. *Anaesthesia*, 30(2), 230–2.
- Du Plessis, J. M., & Bull, A. B. (1966). Haemolysis occurring during pressure transfusion of stored blood. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 40(21), 479–83.
- Eastlund, T., Van Duren, A., & Clay, M. E. (1999). Effect of heat on stored red cells during non-flow conditions in a blood-warming device. *Vox sanguinis*, 76(4), 216–9.
- ECRI Institute. (2013). *Healthcare Product Comparison System. Warming Units , Blood / Solution*. Vol. 1, 1–6.

- Engelbrecht, S., Wood, E. M., & Cole-Sinclair, M. F. (2013). Clinical transfusion practice update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. *The Medical journal of Australia*, 199(6), 397–401.
- Falcone, R. E., Fried, S. J., Zeeb, P., & Satiani, B. (1989). Rapid Volume Replacement With Warmed Blood and Fluids. *Angiology*, 40(11), 964–9.
- Fernando, M., & Rodrigo, N. (1991). Immersion warming of blood before transfusion. *The Ceylon medical journal*, 36(2), 66–7.
- Frelich, R., & Ellis, M. H. (2001). The effect of external pressure, catheter gauge, and storage time on hemolysis in RBC transfusion. *Transfusion*, 41(6), 799–802.
- Fortner, R. W., Nowakowski, A., Carter, C. B., King, L. H., & Knepshield, J. H. (1970). Death due to overheated dialysate during dialysis. *Annals of internal medicine*, 73(3), 443–4.
- Gibson, J. S., Leff, R. D., & Roberts, R. J. (1984). Effects of intravenous delivery systems on infused red blood cells. *American journal of hospital pharmacy*, 41(3), 468–72.
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., Schuneman, H. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7650), 924–6.
- Hailey, D., Roine, R., & Ohinmaa, A. (2002). Systematic review of evidence for the benefits of telemedicine. *Journal of telemedicine and telecare*, 8 Suppl 1, 1–30.
- Héma-Québec. (2012). Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Édition du mois de Novembre 2012. Héma-Québec.
- Hirsch, J., Menzebach, A., Welters, I. D., Dietrich, G. V., Katz, N., & Hempelmann, G. (2003). Indicators of erythrocyte damage after microwave warming of packed red blood cells. *Clinical chemistry*, 49(5), 792–9.
- Holzman, S., Connolly, R. J., & Schwaitzberg, S. D. (1992). The effect of in-line microwave energy on blood: a potential modality for blood warming. *The Journal of trauma*, 33(1), 89–93; discussion 93–4.
- Howland, W. S., & Schweizer, O. (1965). Blood warming and hemolysis. *Anesthesiology*, 26, 223–4.
- Iijima, K., & Salerno, R. A. (1965). Factors influencing hemolysis in model perfusion systems. *Annals of surgery*, 161, 148–51.
- Iserson, K V; Huestis, D. W. (1991). Blood warming current applications and techniques. *Transfusion*, 31(6), 558-71.

- Kim, P., Chin-Yee, I., Eckert, K., Malthaner, R. A., & Gray, D. K. (2004). Hemolysis with rapid transfusion systems in the trauma setting. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 47(4), 295–7.
- Kruskall, M. S., Pacini, D. G., Malynn, E. R., & Button, L. N. (1990). Evaluation of a blood warmer that utilizes a 40°C heat exchanger. *Transfusion*, 30(1), 7–10.
- Leaman, P. L., & Martyak, G. G. (1985). Microwave warming of resuscitation fluids. *Annals of emergency medicine*, 14(9), 876–9.
- Lee, J.-H., & Mintz, P. D. (1993). Performance Characteristics of Ultratherm™ Fluid Warmer. *Anesth. Analg.*, 77(6), 1271–4.
- Linko, K. (1979). In-line blood warming and microfiltration devices. II. Influence of blood temperature on flow rate and hemolysis during pressure transfusion through microfilters and transfusion sets. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 23(1), 46–50.
- Linko, K., & Hynynen, K. (1979). Erythrocyte Damage Caused by the Haemotherm® Microwave Blood Warmer. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 23(4), 320–8.
- Linko, K., & Palosaari, S. (1979). Warming of blood units in water bath and cooling of blood at room temperature. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 23(1), 97–102.
- Marks, R. J., Minty, B. D., & White, D. C. (1985). Warming blood before transfusion. Does immersion warming change blood composition? *Anaesthesia*, 40(6), 541–4.
- Mateer, J. R., Perry, B. W., Thompson, B. M., Tucker, J. F., & Aprahamian, C. (1985). Effects of rapid infusion with high pressure and large-bore i.v. tubing on red blood cell lysis and warming. *Annals of emergency medicine*, 14(10), 966–9.
- McEwen, M. P., & Roxby, D. (2007). Can latent heat safely warm blood? - in vitro testing of a portable prototype blood warmer. *BMC emergency medicine*, 7, 8.
- NHS. (2010). Market review Intravenous fluid warming devices. National Health service, Mars 2010.
- Nienaber, L. N. (2003). Evaluation of red blood cell stability during immersion blood warming. *South African journal of anaesthesia and analgesia*, (October 2003), 11–15.
- Oloya, R. O., Feick, H. J., & Bozynski, M. E. (1991). Impact of venous catheters on packed red blood cells. *American journal of perinatology*, 8(4), 280–3.
- Pappas, C. G., Paddock, H., Goyette, P., Grabowy, R., Connolly, R. J., & Schwaitzberg, S. D. (1995). In-line microwave blood warming of in-date human packed red blood cells. *Critical care medicine*, 23(7), 1243–50.

- Pisciotta, P. T., & Wong, E. C. C. (2004). *Handbook of Pediatric Transfusion Medicine*. null (Chap. 11). Elsevier. doi:10.1016/B978-012348776-6/50014-5
- Refaai, M. A., & Blumberg, N. (2013). The transfusion dilemma - Weighing the known and newly proposed risks of blood transfusions against the uncertain benefits. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 27(1), 17–35.
- Schmidt, W. F., Kim, H. C., Tomassini, N., & Schwartz, E. (1982). RBC destruction caused by a micropore blood filter. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 248(13), 1629–32.
- Smith, C. E. (2001). Principles of fluid warming in trauma. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 20(1), 51–59.
- Uhl, L., Pacini, D., & Kruskall, M. (1993). The effect of heat on in-vitro parameters of red-cell integrity. *Transfusion*, 33, 60S.
- Utoh, J., & Harasaki, H. (1992). Damage to erythrocytes from long-term heat stress. *Clinical science (London, England: 1979)*, 82(1), 9–11.
- Van der Walt, J. H., & Russell, W. J. (1978). Effect of heating on the osmotic fragility of stored blood. *British journal of anaesthesia*, 50(8), 815–20.
- Veerman, M. W., Leff, R. D., & Roberts, R. J. (1985). Influence of two piston-type infusion pumps on hemolysis of infused red blood cells. *American journal of hospital pharmacy*, 42(3), 626–8.
- Williamson, J. R., Shanahan, M. O., & Hochmuth, R. M. (1975). The influence of temperature on red cell deformability. *Blood*, 46(4), 611–24.



ÉQUIPE DE L'UETMIS

Christian Bellemare, M.Sc.
Coordonnateur de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du CHUS

Jean-François Fiset, Ph.D.
Conseiller en évaluation des technologies

Suzanne K. Bédard, B.A.
Conseillère en évaluation des technologies

Thomas Poder, Ph.D.
Cadre-conseil en évaluation des technologies

Monique Robillard
Agente administrative classe 1

COMMUNIQUER AVEC L'UETMIS

Pour déposer une demande d'évaluation, pour commander un rapport d'évaluation déjà paru ou pour tout renseignement sur les activités de l'Unité, communiquez avec :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke – Hôtel-Dieu
580, rue Bowen Sud
Sherbrooke (Québec) J1G 2E8

Téléphone : 819.346.1110 poste 11879
Courriel : uniteetmis.chus@ssss.gouv.qc.ca



Centre hospitalier
universitaire
de Sherbrooke

UNITÉ D'ÉVALUATION DES
TECHNOLOGIES ET DES MODES
D'INTERVENTION EN SANTÉ