

HÉMOLYSE ET ADMINISTRATION DE PRODUITS SANGUINS SOUS POMPE VOLUMÉTRIQUE : COMPARAISON ENTRE TROIS POMPES

NOTE DE SYNTHÈSE

Août 2016

Auteurs

Thomas Poder, Ph.D., Cadre intermédiaire, UETMIS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS
Renée Lafrenière, inf., B.Sc., Chargée clinique de sécurité transfusionnelle, Banque de Sang, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Collaborateurs principaux

Louis Thibault, Ph.D., Directeur, Recherche et développement, Héma-Québec
Marie Joëlle de Grandmont, M.Sc., Coordonnatrice de projets en recherche opérationnelle, Recherche et développement, Héma-Québec
Jean-Christian Boileau, MD., Ph.D., Résident 4, CIUSSS de l'Estrie – CHUS
Nathalie Carrier, M.Sc., Biostatisticienne, Service de Rhumatologie, CIUSSS de l'Estrie – CHUS
Patrice Beauregard, MD., F.R.C.P.C., Directeur médical, Banque de sang, Service d'hémo-oncologie, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Messages clés

- Les trois pompes testées sont : Infusomat de B.Braun, Plum A+ de Hospira et Colleague CXE de Baxter;
- La pompe Infusomat génère significativement plus d'hémolyse que les deux autres pompes (0,23 vs. 0,11%) avec un niveau initial moyen à 0,09%;
- Les pourcentages d'hémolyse atteints ne sont pas de nature à avoir un effet cliniquement significatif pour les patients (i.e. aucun ne dépasse le seuil maximal toléré par l'Association canadienne de normalisation, soit 0,8%);
- L'âge du produit sanguin utilisé (i.e. entre 10 et 28 jours) n'a pas d'effet sur le pourcentage d'hémolyse.

INTRODUCTION

Les normes de médecine transfusionnelle autorisent l'administration de culots globulaires à l'aide d'une pompe volumétrique seulement si celle-ci n'entraîne pas une hémolyse supérieure à 0,8 % (Canada et Europe) ou 1 % (États-Unis) (AABB, 2014; Hess et al., 2009; Hess, 2010; Lacroix et Tucci, 2011). Les conséquences d'une transfusion avec de l'hémolyse sont multiples et dans certains cas peuvent conduire à une insuffisance rénale et/ou à un choc cardiaque (Beauregard and Blajchman, 1994; Refaai and Blumberg, 2013). Les données disponibles sur le risque d'hémolyse associé aux pompes couramment utilisées au Québec sont rares et de faible qualité (données non publiées). Par contre, certaines études réalisées avec différents modèles de pompes rapportent une élévation significative du niveau d'hémolyse suite à l'utilisation d'une pompe à perfusion (Nightingale et al., 2010; Poder et al., 2015).

CONTEXTE DE LA DEMANDE

En juin 2013, une série de tests a été effectuée à la Banque de sang du CHUS afin d'évaluer si l'utilisation d'un réchauffe-sang à 41,5 °C pouvait générer davantage d'hémolyse qu'un réchauffe-sang à 39,5 °C (UETMIS-CHUS, 2014). La réalisation de ces tests s'est faite sous trois scénarios cliniques, dont l'un avec l'utilisation de la pompe volumétrique Symbiq de Hospira. Lors des tests avec la pompe Symbiq, nous avons pu constater que le degré d'hémolyse était significativement plus élevé que dans les autres scénarios. Les pourcentages d'hémolyse atteints étaient alors situés au-dessus du seuil maximal de 0,8 % recommandé par l'Association canadienne de normalisation (CSA). À l'époque, l'UETMIS du CHUS avait alors recommandé de limiter l'utilisation de pompes volumétriques pour la transfusion sanguine, notamment à haut débit, et de procéder à une étude pilote visant à comparer le degré d'hémolyse généré par les différents modèles de pompes volumétriques disponibles sur notre territoire. Depuis juin 2015, le CHUS du CIUSSS de l'Estrie – CHUS a entièrement renouvelé son parc de pompes volumétriques avec l'acquisition de pompes Infusomat de B.Braun. Afin de conduire un projet pilote pour évaluer le degré d'hémolyse généré par cette nouvelle pompe en comparaison avec d'autres, la Banque de sang du CHUS a sollicité un financement auprès du CRCHUS dans le cadre de son concours PADRE. Cette demande a été retenue et suite à son approbation par le comité d'éthique du CHUS, l'étude a pu débuter en décembre 2015.

OBJECTIF DE L'ÉVALUATION

L'objectif de cette étude est de déterminer s'il existe un risque accru d'hémolyse selon le modèle de pompe utilisé.

MÉTHODES

Les trois pompes utilisées lors de nos tests sont : Infusomat de B.Braun, Plum A+ de Hospira et Colleague CXE de Baxter. Notre choix s'est porté sur ces modèles de pompe, car les deux premières sont utilisées dans les installations du CIUSSS de l'Estrie – CHUS et continueront à l'être pendant de nombreuses années, alors que pour le modèle Colleague CXE de Baxter, il s'agit du modèle le plus utilisé au Québec à l'extérieur du CIUSSS de l'Estrie – CHUS (sondage réalisé par Héma-Québec entre décembre 2014 et février 2015, non publié).

La méthodologie retenue est celle d'une étude prospective pré-post avec différents groupes de comparaison. Les groupes de comparaison sont catégorisés selon le modèle de pompe et le débit utilisé. Les débits testés avec les pompes sont de 30, 60, 150, 300 et 450 ml/h, correspondant aux divers débits utilisés en pratique clinique au CIUSSS de l'Estrie – CHUS. Le niveau d'hémolyse est apprécié par le pourcentage d'hémolyse ainsi que par le niveau de potassium (mmol/L). Chaque poche de produit sanguin est issue d'un groupement (pooling) effectué par Héma-Québec avec deux culots globulaires du même âge (i.e. une différence de moins de 24 heures) et de même groupe sanguin. De fait, 90 culots globulaires de 300 mL ont ainsi été groupés par paires afin de fournir des triplets de 200 mL. Le nombre de tests à effectuer est basé sur un test de puissance statistique à 80 % pour $p < 0,05$ et indique un N de 9 pour observer une différence de 40 % entre chaque groupe. De fait, pour 3 pompes et 5 débits par pompe, le nombre de culots globulaires nécessaire est de 135.

Un minimum de 10 inversions complètes est effectué avant de procéder aux tests sur les culots globulaires. Chaque test est effectué en simultané sur trois culots globulaires de volume identique (i.e. 3x200ml). Un échantillon de 9 mL de produit sanguin est prélevé après inversions, un autre après écoulement libre dans la tubulure, puis les tests avec les pompes sont effectués au débit précisé à plusieurs intervalles de temps (trois fois par débit et par culot) (voir figure 1). Pour éviter toute mesure de l'hémolyse tardive pouvant survenir suite à la fragilisation des globules rouges, les centrifugations et les formules sanguines complètes (FSC) sont effectuées à l'intérieur des 5 heures suivant le prélèvement des échantillons. Le surnageant prélevé après centrifugation pour mesure de l'hémolyse est expédié à Héma-Québec dans les 48 heures. Les tests sont effectués en milieu contrôlé avec une température à 18 °C (+/-1). Afin de limiter l'influence des changements de

température associés au réchauffement des culots globulaires, ceux-ci ont été mis à tempérer dans la pièce 90 minutes avant le début des tests.

Des modèles généraux linéaires mixtes (GLMM) avec mesures répétées sont utilisés pour comparer chaque variable avant et après utilisation des pompes et entre les pompes. Le seuil de significativité est fixé à $p = 0,05$.

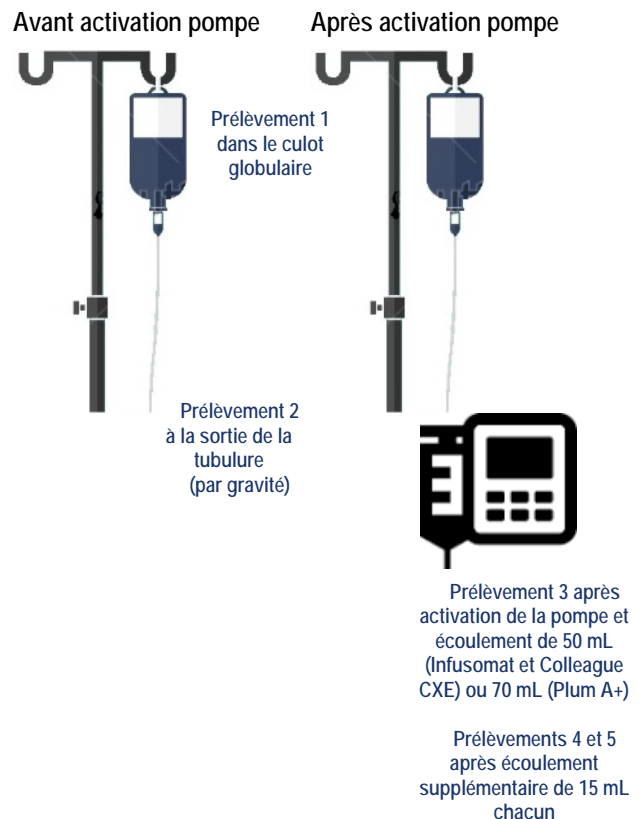


Figure 1. Déroulement des tests

RÉSULTATS

Les tests ont été effectués entre le 12 décembre 2015 et le 7 janvier 2016 sur des culots globulaires âgés de 10 à 28 jours. Sur les 135 culots globulaires testés, 81 étaient du groupe A et 54 du groupe O.

Degré d'hémolyse

Les résultats du tableau 1 (voir annexe) indiquent un faible degré d'hémolyse avant le passage du produit sanguin dans le mécanisme de la pompe, soit 0,09 % pour chaque pompe testée. Après passage dans le mécanisme de la pompe, le degré d'hémolyse augmente à 0,11 % pour Plum A+ de Hospira et Colleague CXE de Baxter. Pour la pompe Infusomat de B.Braun, le degré d'hémolyse augmente à 0,23 %. Pour chaque pompe, cette augmentation est statistiquement très significative. En comparant le degré d'hémolyse entre les trois pompes uniquement après le

passage du produit sanguin dans la pompe, on constate cependant une différence statistiquement très significative entre la pompe Infusomat de B.Braun et les deux autres pompes.

En examinant les résultats pour chaque débit, on remarque que la différence avant/après le passage du produit sanguin dans la pompe est statistiquement significatif de façon systématique pour les pompes Plum A+ de Hospira et Infusomat de B.Braun. La différence est cependant beaucoup plus marquée dans le cas de la pompe Infusomat, avec parfois un quadruplement du degré d'hémolyse. De même, on constate que la pompe Infusomat de B.Braun produit un niveau d'hémolyse systématiquement plus élevé qu'avec les deux autres pompes, soit environ deux fois plus.

Niveau de potassium

À la différence de ce l'on peut observer avec la mesure de l'hémolyse en pourcentage, on constate peu de différence entre les pompes avec la mesure du potassium (tableau 2 en annexe). Ainsi, les niveaux de potassium sont très similaires avant et après le passage dans le mécanisme des pompes, de même qu'entre les pompes. Quelques différences statistiquement significatives sont cependant observées, mais de façon non systématique, ce qui est vraisemblablement davantage dû à la distribution des données qu'à une réelle différence.

Effet de l'âge et du groupe sanguin

Des graphiques ont été construits afin d'indiquer le degré de corrélation entre les niveaux d'hémolyse et de potassium, d'une part, et l'âge et le groupe du produit sanguin, d'autre part (voir annexe). Ceux-ci indiquent que l'âge du produit influence fortement le niveau de potassium ($r \approx 0.8$), mais pas le pourcentage d'hémolyse. Concernant le groupe du produit sanguin, celui-ci n'a aucune influence sur ces deux variables.

DISCUSSION

À la lueur des résultats obtenus, il apparaît que la pompe Infusomat de B.braun génère davantage d'hémolyse que les pompes Plum A+ de Hospira et Colleague CXE de Baxter. On doit cependant aussi noter que la pompe Infusomat de B.Braun est la seule pompe nécessitant d'utiliser une tubulure avec une valve antireflux. Il est ainsi possible que l'utilisation de cette valve ait accru le degré d'hémolyse généré par la pompe dans la mesure où elle crée une pression supplémentaire sur le produit sanguin à sa sortie de la tubulure. Afin d'examiner ce point, nous avons procédé à quelques tests supplémentaires à différents débits avec la pompe Infusomat de B.Braun sans la valve antireflux. Les résultats obtenus indiquent une hémolyse autour de 0,15 %, soit moins que dans nos tests avec les valves antireflux, mais à un niveau plus élevé

qu'avec les pompes Plum A+ de Hospira et Colleague CXE de Baxter. Il pourrait donc être suggéré de retirer les valves antireflux lors des transfusions sanguines avec Infusomat de B.Braun dans la mesure où cela pourrait potentiellement réduire le degré d'hémolyse non immune. Toutefois, cela irait à l'encontre de la pratique recommandée par B.Braun. Il est cependant à noter que l'élévation du degré d'hémolyse constatée dans nos tests se situe à un niveau inférieur à la norme recommandée par l'Association canadienne de normalisation (i.e. 0,8 %). De ce fait, l'hémolyse induite par l'utilisation des trois pompes testées est cliniquement non significative et ne devrait pas empêcher leur usage lors de transfusion sanguine.

Comparativement à nos travaux effectués en 2013 sur la pompe Symbiq de Hospira, il est à noter que les travaux ici réalisés l'ont été avec des culots globulaires moins âgés (i.e. 10-28 jours vs. 30-39 jours). Bien que dans les deux cas il s'agisse de culots globulaires non périmés, il est possible que les culots plus âgés utilisés avec la pompe Symbiq de Hospira aient aussi été plus fragiles et que cela ait engendré davantage d'hémolyse. Toutefois, nos travaux avec des culots plus frais ne semblent pas indiquer que le degré d'hémolyse généré par les pompes augmente avec l'âge du culot (cf. graphique 1 en annexe). S'il existe un effet de seuil au-delà de 28 jours, nous ne sommes pas ici en mesure de le vérifier. Il apparaît donc que l'ancienne pompe Symbiq utilisée au CHUS était davantage susceptible de générer de l'hémolyse que les trois nouvelles pompes que nous avons testées.

CONCLUSION

Les tests effectués dans cette étude indiquent clairement que la pompe Infusomat de B.Braun, utilisée selon les recommandations de la compagnie, génère davantage d'hémolyse que les pompes Plum A+ de Hospira et Colleague de Baxter. Cependant, l'augmentation du degré d'hémolyse est dans chaque cas considérée comme cliniquement négligeable, ce qui ne remet donc pas en cause l'utilisation de ces pompes lors de transfusion sanguine, tout du moins pour des culots globulaires âgés de 28 jours ou moins.

REMERCIEMENTS

Nous remercions pour leur contribution à cette étude le personnel de la Banque de sang et des laboratoires d'analyse au CIUSSS de l'Estrie – CHUS, ainsi que le personnel du service de recherche et développement à Héma-Québec et tous nos collaborateurs, en particulier : Mayssaa Al-Hayek, Claudia Bédard, Flore Béland, Carolle Breton, Francis Chaunt, Robin Marie Coleman, Martine Comtois, Jessyca Deschesnes, Irène Dion, Josée Dorval, Diane Girard, Sonia Grondin, Émilie Kahr, Jacinthe Lapointe, Manon Larivière, Sophie Larivière-Mantha, Roxane Loiseau, Hélène Loïselle, Nancy Noël, Marie-Eve Nolin, Kathy Pelletier, Daniel Sale Ménard et Sylvie Thibault. Nous remercions également Catherine Tremblay-Lavoie pour la mise en page de cette note de synthèse ainsi que Sylvain Bernier pour son travail de relecture.

FINANCEMENT

Cette étude a été financée par un fonds PADRE du CRCHUS suite au concours de décembre 2014.

RÉFÉRENCES

- AABB, 2014. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 29th edition.
- 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. *Transfus. Med. Rev.* 8, 184–99.
- Hess, J.R., Sparrow, R.L., van der Meer, P.F., Acker, J.P., Cardigan, R.A., Devine, D. V, 2009. Red blood cell hemolysis during blood bank storage: using national quality management data to answer basic scientific questions. *Transfusion* 49, 2599–603. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02275.x
- Lacroix, J., Tucci, M., 2011. [Clinical impact of length of storage before red blood cell transfusion]. *Transfus. Clin. Biol.* 18, 97–105. doi:10.1016/j.tracli.2011.02.020
- Nightingale, M.J., Norfolk, D.R., Pinchon, D.J., 2010. Current uses of transfusion administration sets: a cause for concern? *Transfus. Med.* 20, 291–302. doi:10.1111/j.1365-3148.2010.01013.x
- Poder, T.G., Nonkani, W.G., Tsakeu Leponkouo, É., 2015. Blood Warming and Hemolysis: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Transfus. Med. Rev.* 29, 172–180. doi:10.1016/j.tmr.2015.03.002
- Refaai, M.A., Blumberg, N., 2013. The transfusion dilemma - Weighing the known and newly proposed risks of blood transfusions against the uncertain benefits. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 27, 17–35. doi:10.1016/j.bpa.2012.12.006
- Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (UETMIS-CHUS), 2014. Hémolyse par réchauffement: comparaison des réchauffe-liquides HL-90 et HL-90-38 - Rapport d'évaluation préparé par Thomas Poder, Suzanne K. Bédard et Jean-François Fiset (UETMIS juin 2014). Sherbrooke (Québec) Canada.

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CIUSSS de l'Estrie – CHUS a pour mission de soutenir et conseiller les décideurs du CIUSSS de l'Estrie – CHUS et du RUIS de l'Université de Sherbrooke dans la prise de décision par la synthèse et la production de connaissances pour l'utilisation efficiente des ressources et l'amélioration de la qualité des soins et des services aux patients et de contribuer à la mission universitaire du CIUSSS de l'Estrie – CHUS par ses points d'excellence, ses activités de transfert de connaissances et ses partenariats.
<http://www.chus.qc.ca/academique-ruis/evaluation-des-technologies/>

ANNEXES

Tableau 1. Comparaison du pourcentage d'hémolyse avant et après le passage dans le mécanisme de la pompe et entre les pompes

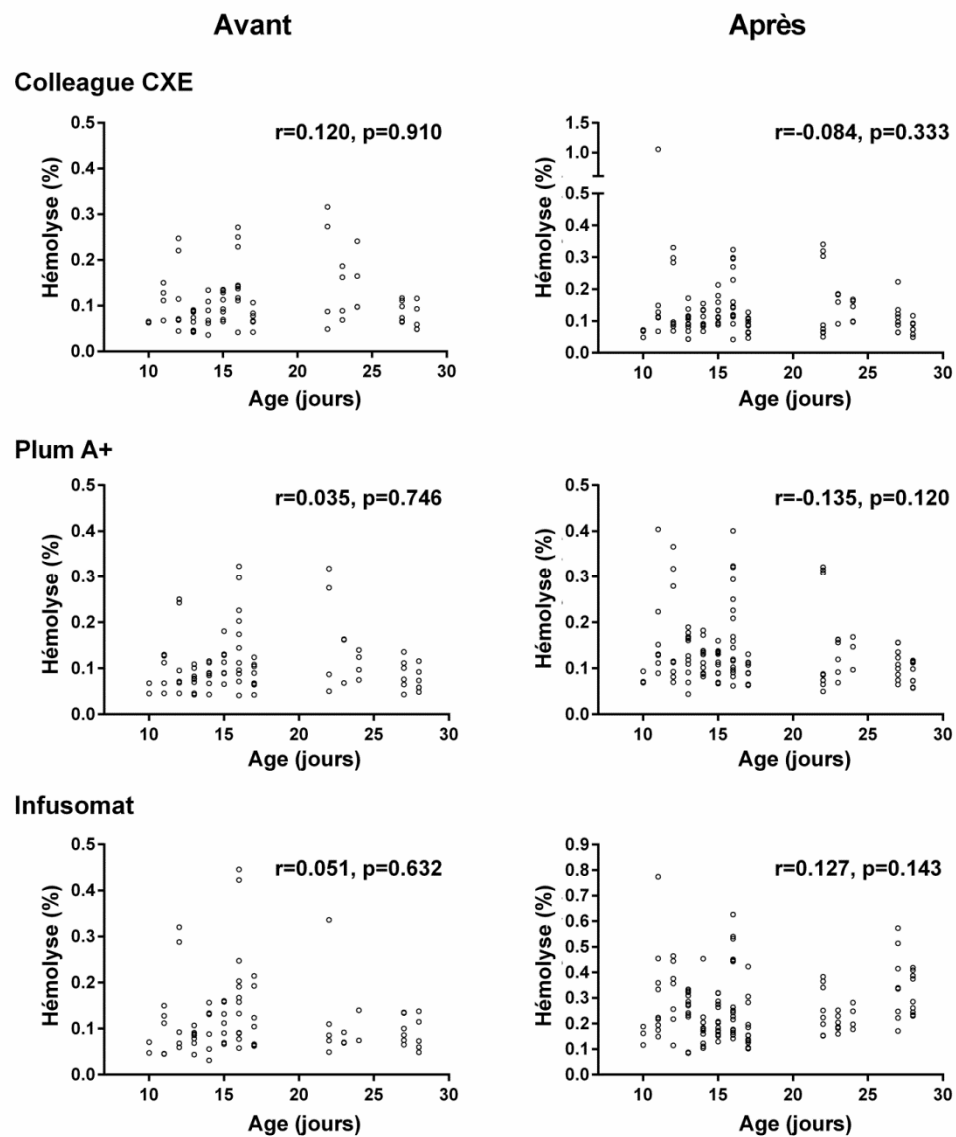
Débit (ml/h)	Passage avant après	Colleague CXE (C)		Plum A+ (P)		Infusomat (I)		Différence entre pompes		
		Med. (IQR)	p-value ¹	Med. (IQR)	p-value ¹	Med. (IQR)	p-value ¹	p-value (C vs P)	p-value (C vs I)	p-value (I vs P)
Total	Avant	0.091 (0.066-0.129)	<0.001	0.090 (0.067-0.116)	<0.001	0.088 (0.066-0.134)	<0.001	0.1650	0.1563	0.0118
	Après	0.106 (0.073-0.137)		0.111 (0.087-0.147)		0.225 (0.171-0.320)		0.0411	<.0001	<.0001
30	Avant	0.081 (0.066-0.111)	0.1017	0.082 (0.049-0.101)	0.0012	0.074 (0.066-0.133)	<0.001	0.3814	0.5274	0.1768
	Après	0.091 (0.073-0.114)		0.108 (0.073-0.156)		0.336 (0.244-0.418)		0.4632	<.0001	<.0001
60	Avant	0.088 (0.059-0.098)	0.0774	0.072 (0.058-0.109)	0.0002	0.081 (0.069-0.107)	<0.001	0.0517	0.7887	0.0500
	Après	0.097 (0.058-0.113)		0.097 (0.069-0.127)		0.248 (0.198-0.285)		0.1341	<.0001	<.0001
150	Avant	0.098 (0.074-0.134)	0.1066	0.104 (0.078-0.144)	0.0083	0.088 (0.070-0.134)	<0.001	0.4816	0.6186	0.3258
	Après	0.114 (0.088-0.136)		0.131 (0.107-0.160)		0.194 (0.172-0.241)		0.0463	<.0001	<.0001
300	Avant	0.113 (0.085-0.142)	0.0320	0.102 (0.072-0.129)	0.0138	0.111 (0.086-0.203)	<0.001	0.2699	0.1171	0.0153
	Après	0.117 (0.087-0.213)		0.108 (0.088-0.138)		0.183 (0.141-0.275)		0.3582	<.0001	<.0001
450	Avant	0.090 (0.063-0.150)	0.0028	0.089 (0.068-0.130)	0.0001	0.082 (0.063-0.150)	<0.001	0.9097	0.3015	0.3788
	Après	0.097 (0.068-0.155)		0.113 (0.082-0.173)		0.175 (0.125-0.365)		0.1474	<.0001	<.0001

¹ Comparaisons entre les échantillons avant et après utilisation de la pompe. Med : médiane. IQR : interquartile range.

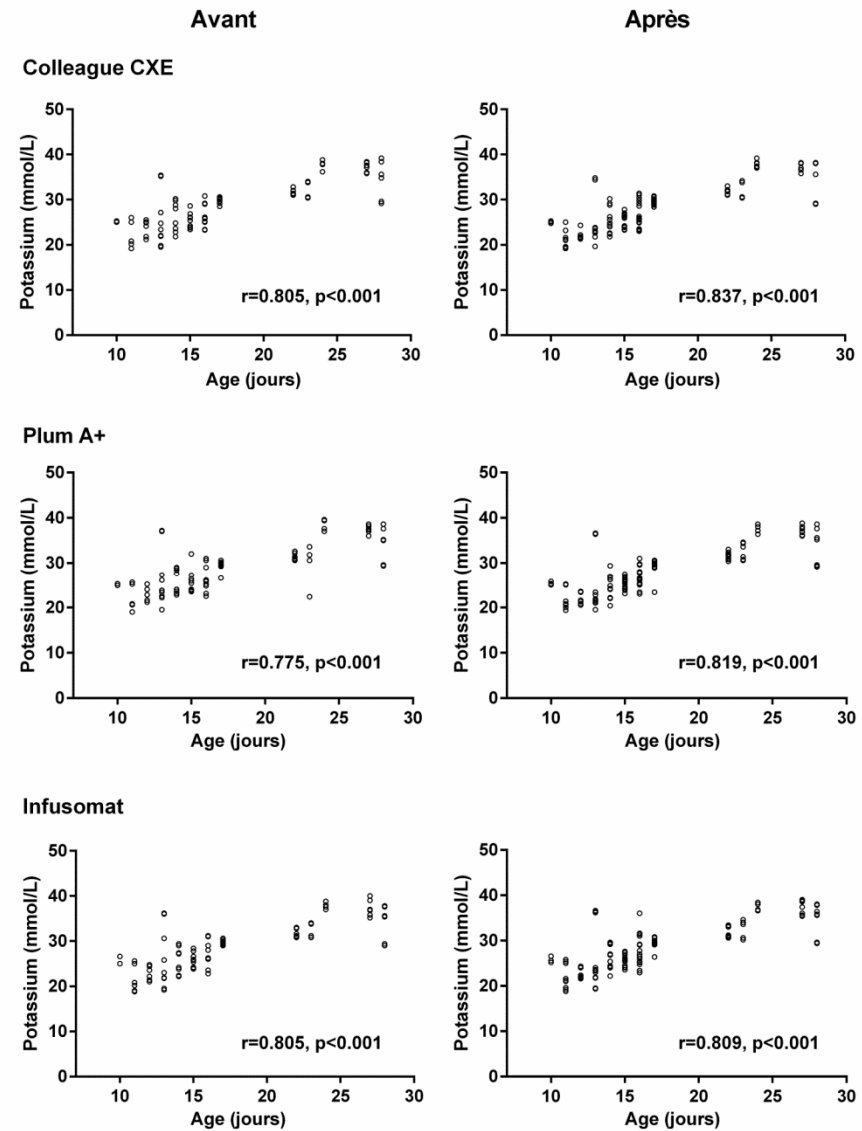
Tableau 2. Comparaison du niveau de potassium avant et après le passage dans le mécanisme de la pompe et entre les pompes

Débit (ml/h)	Passage avant après	Colleague CXE (C)		Plum A+ (P)		Infusomat (I)		Différence entre pompes		
		Mean ± SD	p-value ¹	Mean ± SD	p-value ¹	Mean ± SD	p-value ¹	p-value (C vs P)	p-value (C vs I)	p-value (I vs P)
Total	Avant	28.41 ± 5.33	0.0035	28.30 ± 5.48	0.1436	28.43 ± 5.39	0.6365	0.5114	0.8581	0.4534
	Après	28.15 ± 5.38		28.06 ± 5.50		28.37 ± 5.44		0.2609	0.0075	0.0015
30	Avant	31.17 ± 7.42	0.4535	31.50 ± 7.29	0.1321	31.01 ± 7.47	0.1220	0.4088	0.3318	0.2374
	Après	31.27 ± 7.11		31.00 ± 7.20		31.56 ± 7.32		0.0857	0.3278	0.0965
60	Avant	30.78 ± 6.36	0.7192	30.49 ± 6.93	0.5611	30.86 ± 6.53	0.6309	0.6846	0.5085	0.5933
	Après	30.73 ± 6.26		30.82 ± 6.40		30.90 ± 6.33		0.5672	0.2445	0.4276
150	Avant	26.97 ± 2.76	0.0418	27.07 ± 2.88	0.1868	27.25 ± 2.82	0.1786	0.6103	0.3821	0.5028
	Après	26.52 ± 3.00		26.67 ± 3.15		26.82 ± 2.82		0.3327	0.0318	0.2946
300	Avant	26.34 ± 3.35	0.8894	26.27 ± 3.34	0.3998	26.54 ± 3.47	0.5001	0.7064	0.2407	0.1154
	Après	26.31 ± 3.16		26.13 ± 3.45		26.43 ± 3.49		0.2506	0.4603	0.0874
450	Avant	26.78 ± 3.27	0.0026	26.14 ± 3.17	0.1943	26.47 ± 3.35	0.1759	0.0553	0.2710	0.2526
	Après	25.89 ± 3.42		25.67 ± 3.56		26.15 ± 3.13		0.4052	0.2086	0.1203

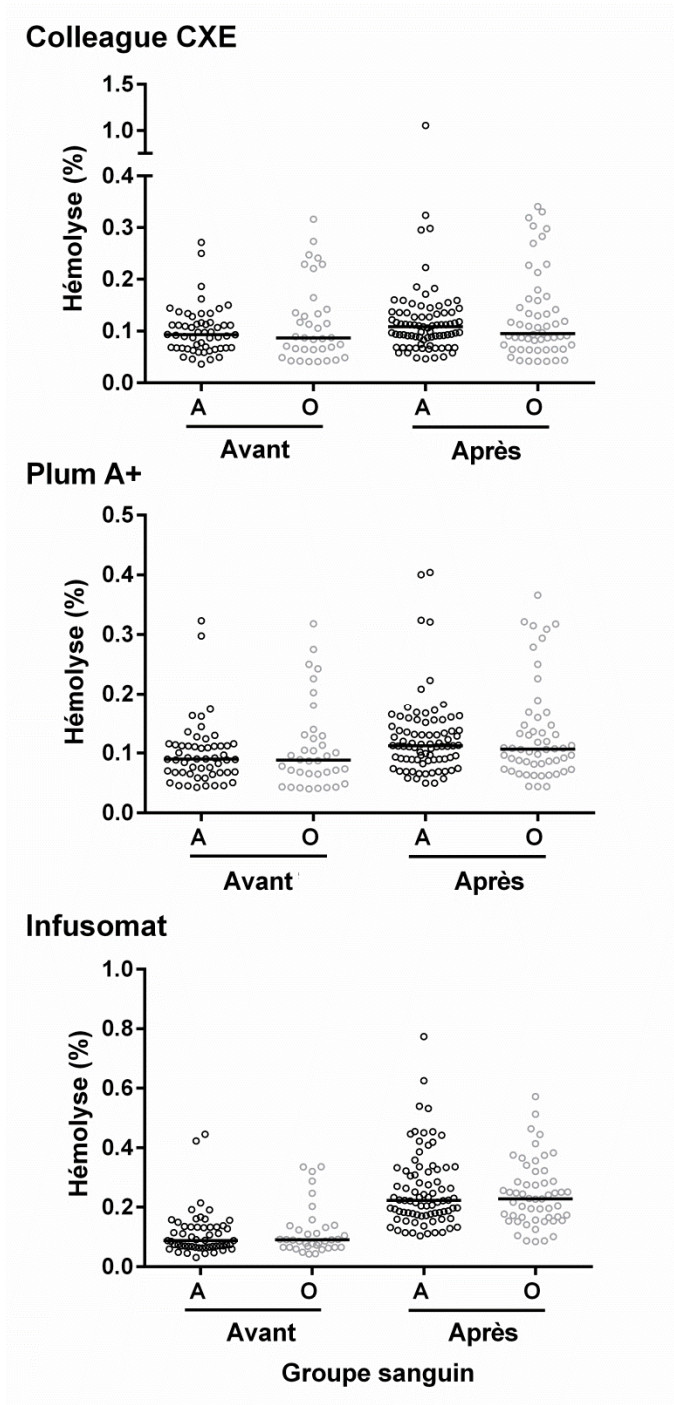
¹ Comparaisons entre les échantillons avant et après utilisation de la pompe. Med : médiane. IQR : interquartile range. SD : standard deviation.



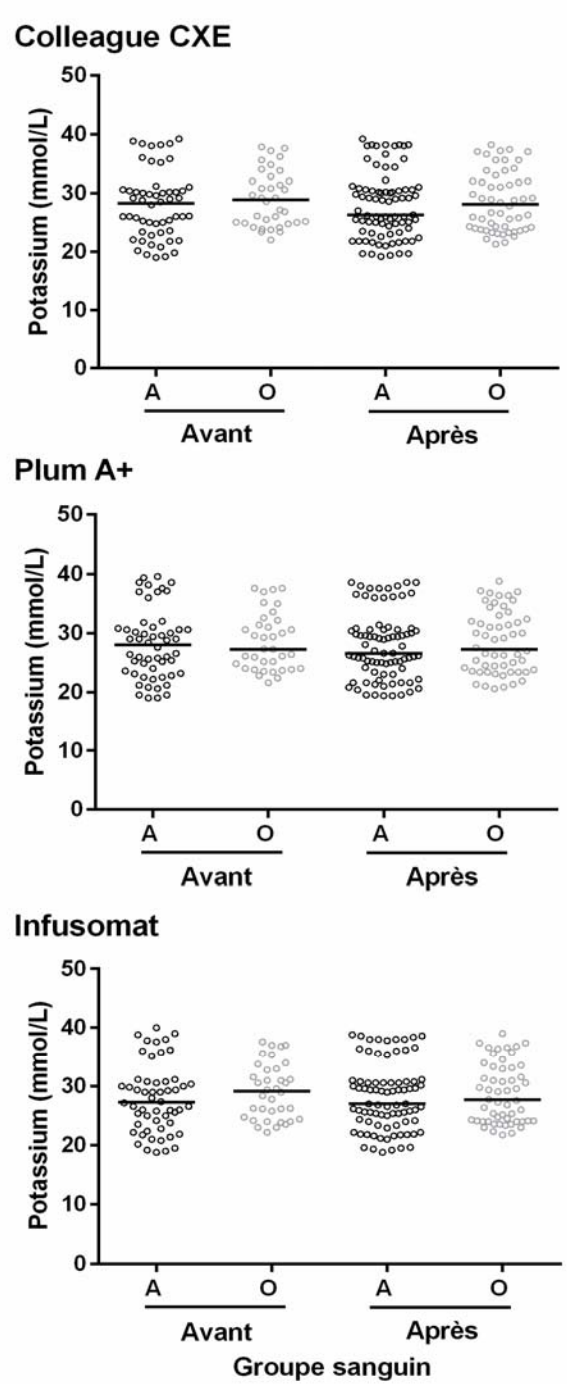
Graphique 1. Corrélation entre l'âge du culot globulaire et le pourcentage d'hémolyse



Graphique 2. Corrélation entre l'âge du culot globulaire et le niveau de potassium



Graphique 3. Pourcentage d'hémolyse et groupe sanguin



Graphique 4. Niveau de potassium et groupe sanguin