



TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS  
INTERREGIONALE BLUTSPENDE SRK

# LESION DE STOCKAGE DES GLOBULES ROUGES: IMPACT CLINIQUE.

*ETAT DE L'ART*

**Pr Michel Prudent**

*Innovation et Produits Thérapeutiques, Transfusion Interrégionale CRS, Epalinges, Switzerland  
CRISP, CHUV-UNIL, Lausanne, Switzerland*

**SFTS, Marseille, Novembre 2021**



TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS  
INTERREGIONALE BLUTSPENDE SRK

# LIEN D'INTERET

- Subventions de projets de recherche par la société Hemanext

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# CONCLUSIONS SFTS 2015.

## Etudes cliniques

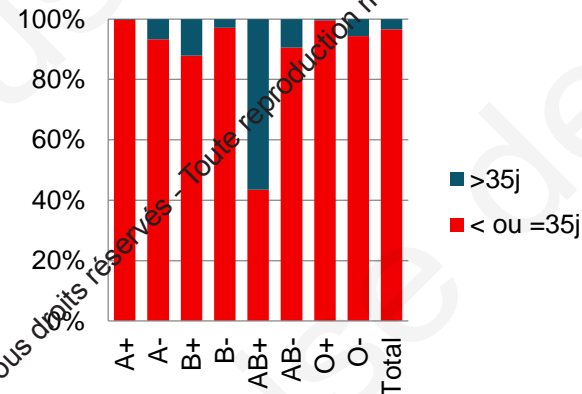
- Consensus: la transfusion de « jeunes » CE n'améliore pas les données cliniques. Les données sur les « vieilles » poches ne sont pas connues (et encore moins dans le cas d'infection)
- Les lésions irréversibles ne sont pas considérées
- Ces études, dont celles sur des modèles animaux, doivent permettre de comprendre les mécanismes afin d'avoir une intervention appropriée pour prévenir ou améliorer le risque
- Malgré le consensus, CE âgés de 36 jours ou plus ne sont plus transfusés aux Etats Unis (sauf groupes rares ou urgences) ni aux Pays-Bas et ni au Royaume Uni.

## Lésions réversibles

- Retard de l'efficacité de la transfusion?

## Lésions irréversibles

- Particulièrement importantes pour les cas particuliers

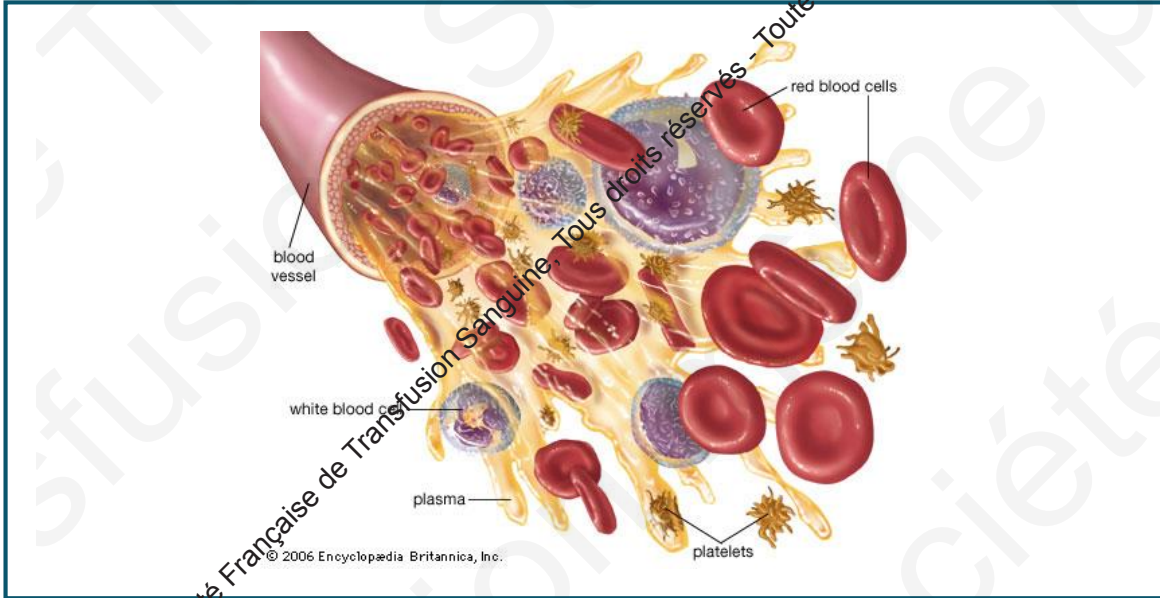


Pourcentage des transfusions par groupes sanguins au CHUV (2011-2012)



TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS  
INTERREGIONALE BLUTSPENDE SRK

# VOYAGE INATTENDU.



Circulation sanguine



CGR

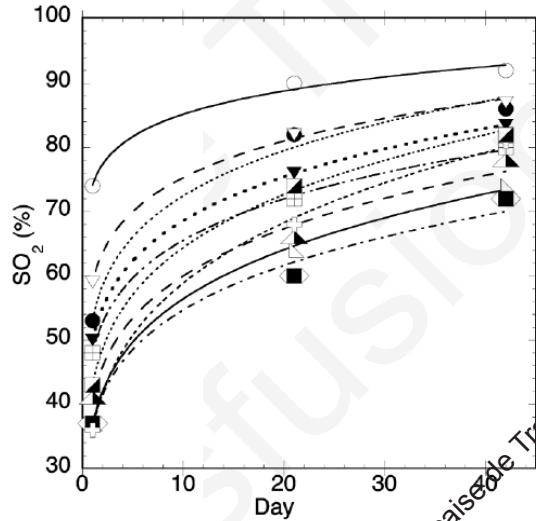
	<i>In vivo</i>	Concentré érythrocytaire
Concentration	$5.3 \cdot 10^{12} /L$	$6.8 \cdot 10^{12} /L$
Contenu en plasma	100%	Env. 10%
Agitation	Blood flow	Statique
Température	37°C	4°C



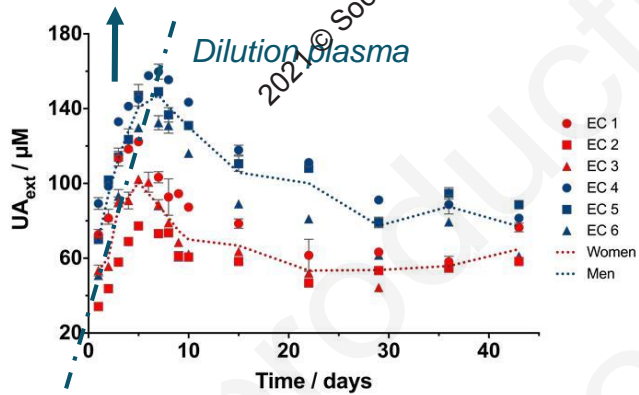
TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS  
INTERREGIONALE BLUTSPENDE SRK

# LESIONS DE STOCKAGE.

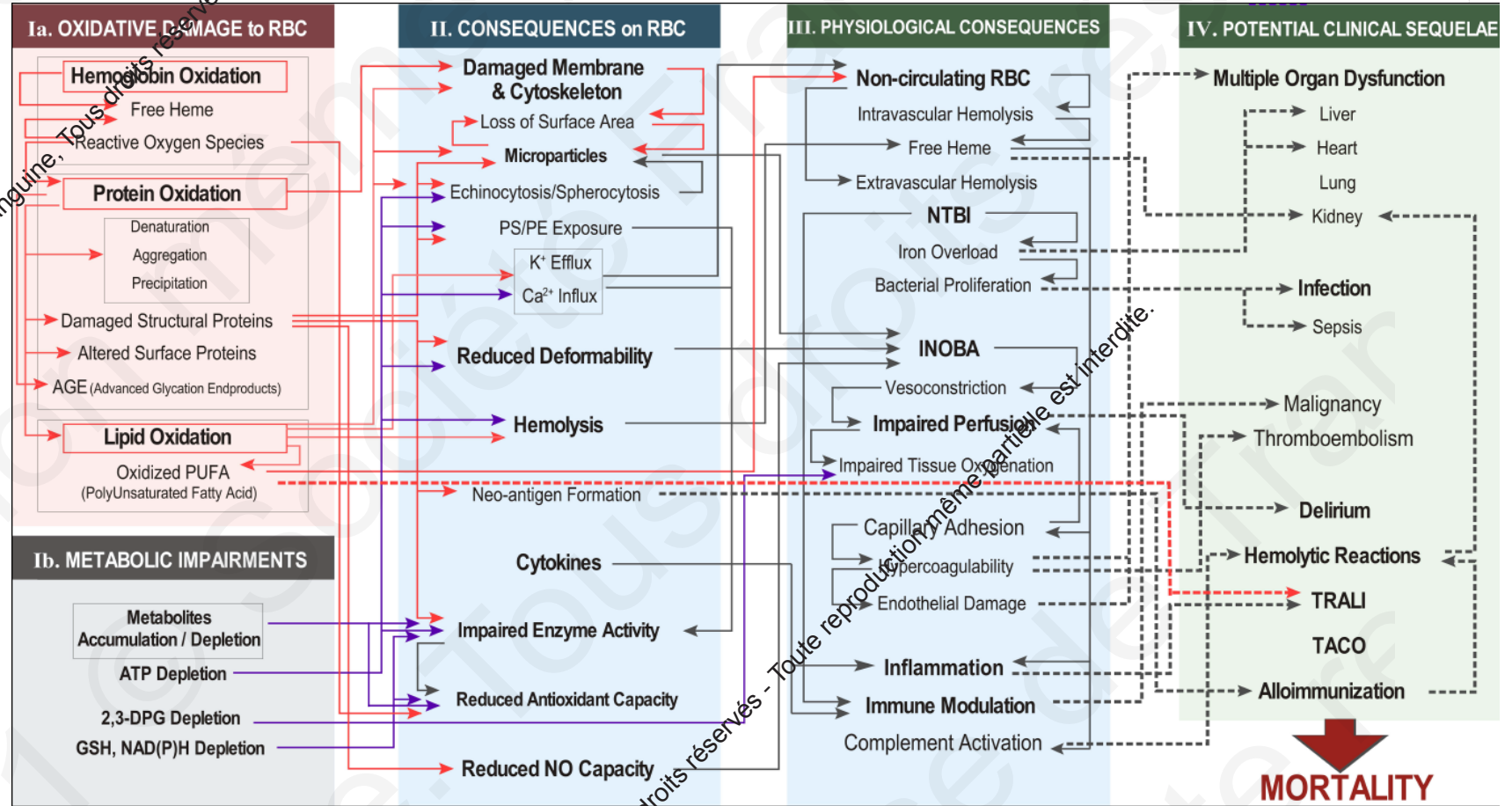
GENERALITES



Augmentation de la saturation en oxygène dans les CGR



Fuite de métabolites: exemple de l'urate



Potentiels liens entre les lésions de stockage et les conséquences cliniques  
(Yoshida et al, Blood Transfus., 2019)

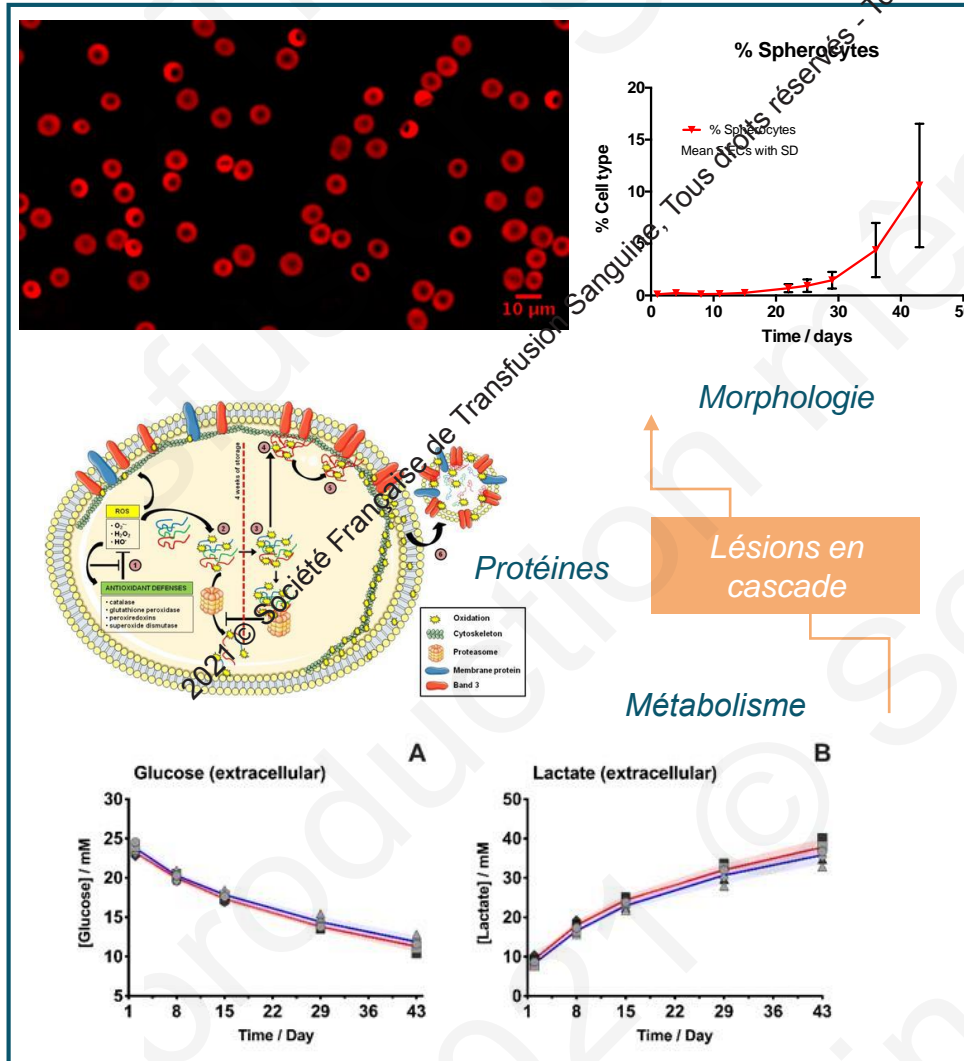
Conservation des GR et impact clinique | SFTS 2021



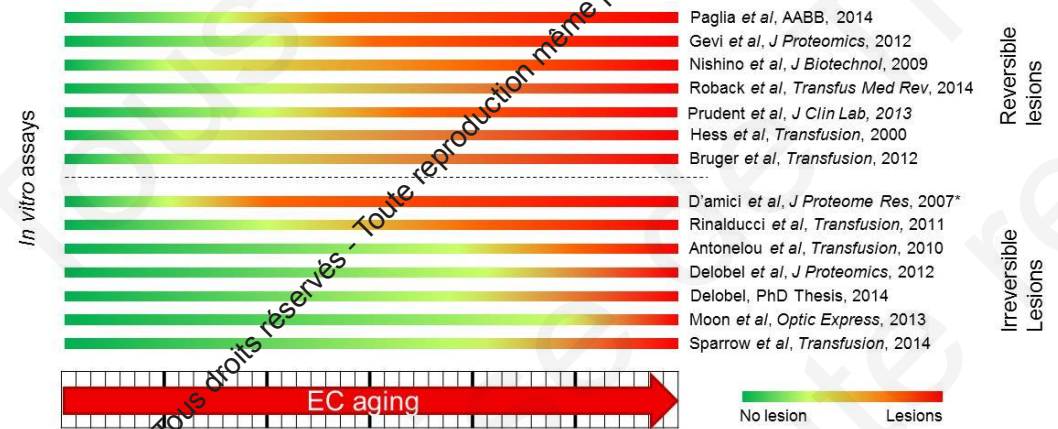


# LESIONS DE STOCKAGE.

GENERALITES



- Cascade d'évènements en 3 phases qui abouti à des lésions irréversibles
- Les deux dernières semaines montrent une accumulation de lésions irréversibles



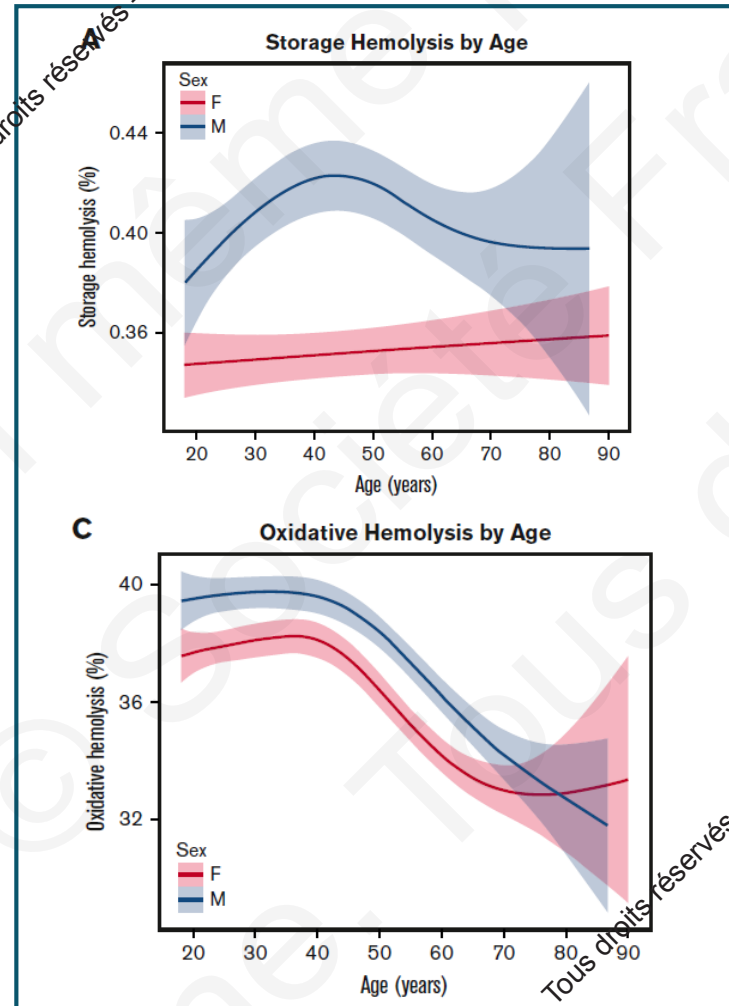
Prudent M et al, Transfus Aph Sci, 2015



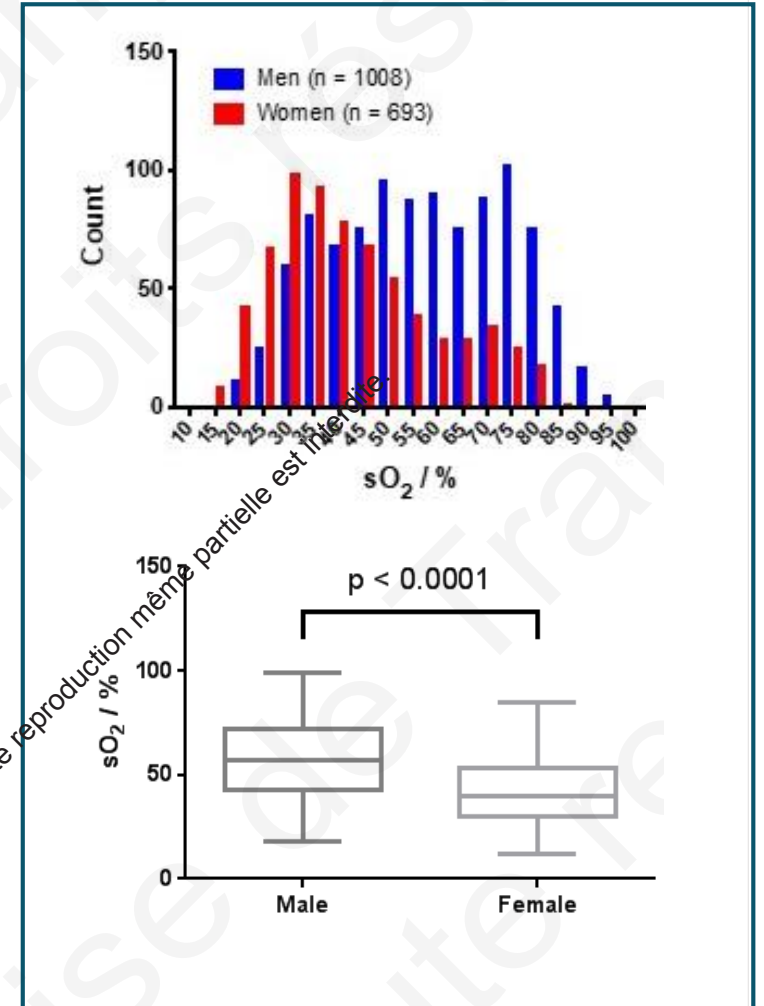
# LESIONS DE STOCKAGE.

## INFLUENCE DES DONNEURS

	Nb of donation	Hemolysis / %
Jordan et al, <i>Vox Sang</i> , 2016	28 227	Female: 0.21 Male: 0.25
Kanias et al, <i>Blood Adv</i> , 2017	10 552	Female: 0.35 Male: 0.41



Hémolyse fonction de l'âge et du sexe des donneurs (Kanias et al, *Blood Adv*, 2017)



Saturation en oxygène dans les CGR à jour 1 (Bardyn et al, *Front Physiol*, 2020)

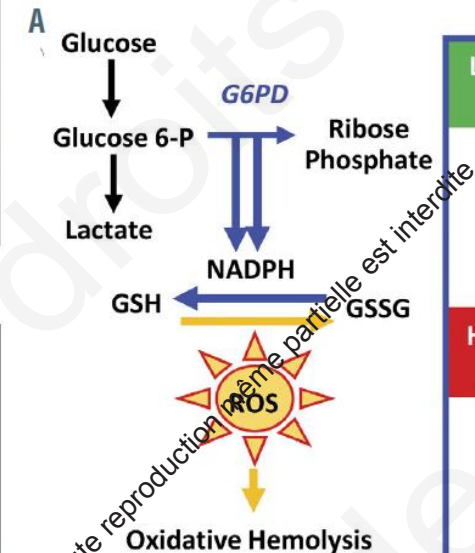
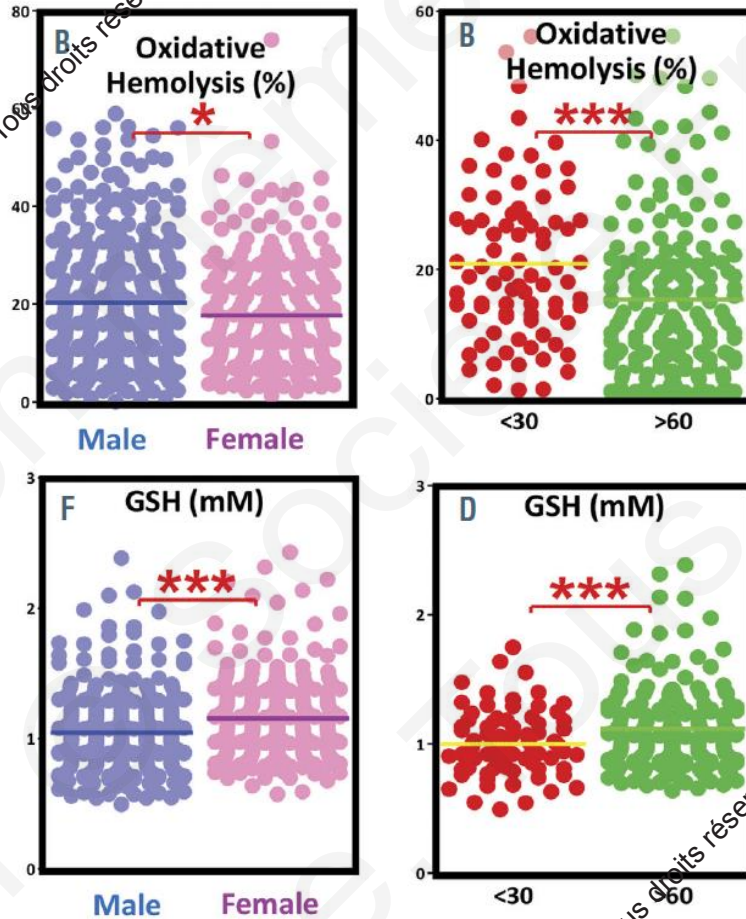


# LESIONS DE STOCKAGE.

## INFLUENCE DES DONNEURS

### Analyse métabolomique

- Cohorte REDS-III
- Rappel de donneurs (599) avec un haut niveau d'hémolyse
- Influence du: sexe, âge, ethnie, solution additive



Low Oxidative Hemolysis High GSH/PPP
Female >60 AS-3 Caucasian/ Asian
High Oxidative Hemolysis Low GSH/PPP
Male <30 AS-1 African Amcn/ Hispanic

Effet des caractéristiques donneurs sur la prise en charge du stress oxydatif

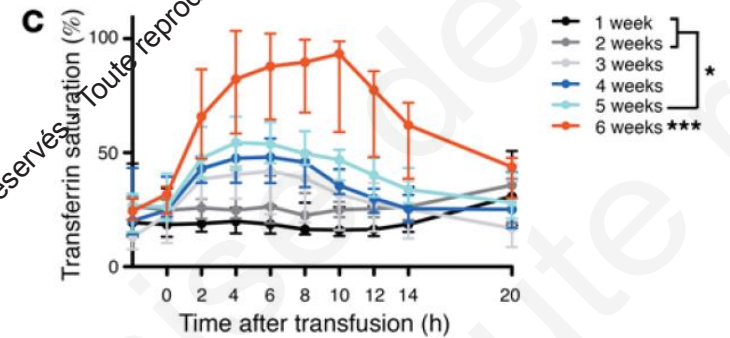
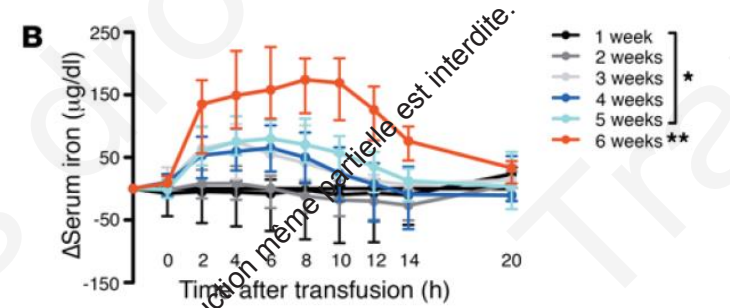
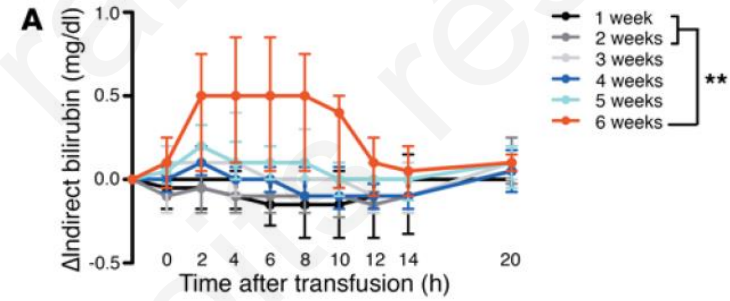
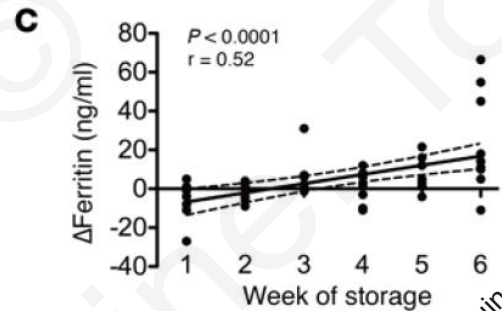
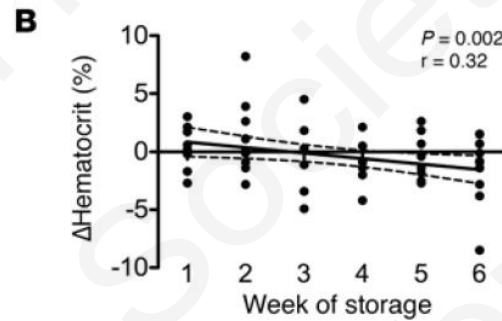
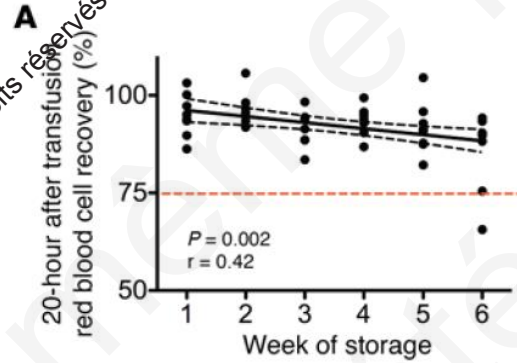
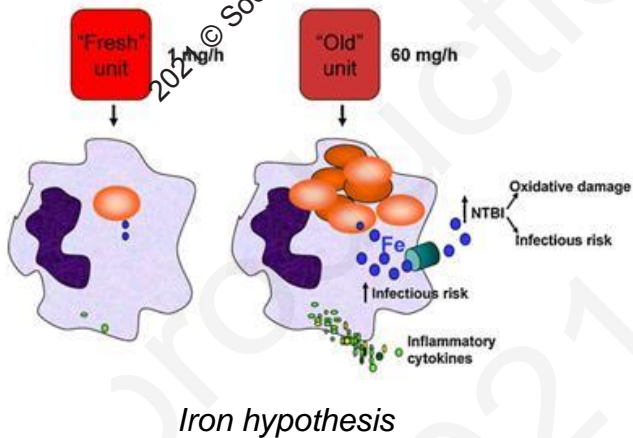




# TRANSFUSION. VOLONTAIRES SAINS

## Hémolyse extravasculaire

- Transfusion d'une unité de CGR chez des volontaires sains (60)
- Diminution de la recirculation en fonction du temps de stockage
- Augmentation de l'hémolyse extravasculaire

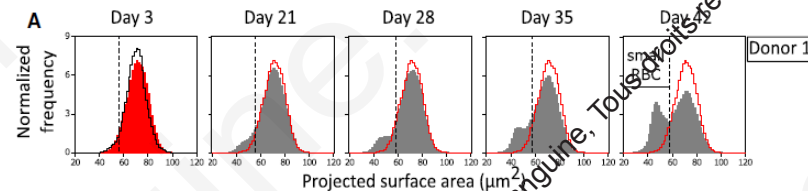
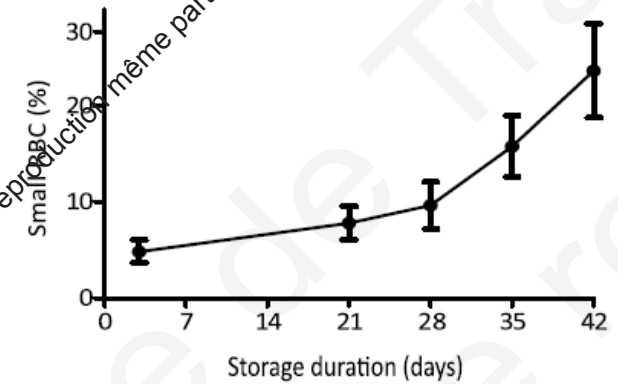
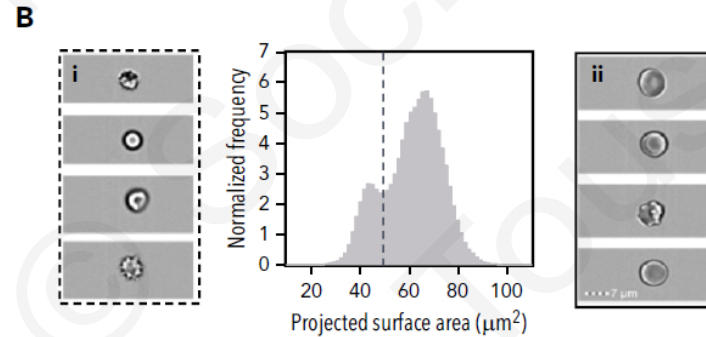
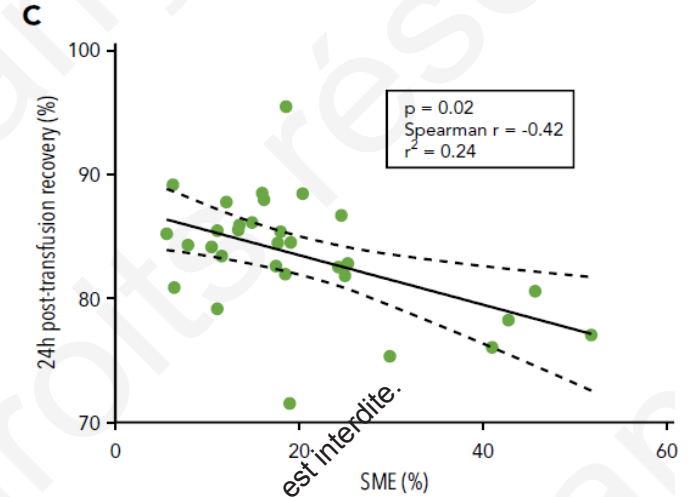
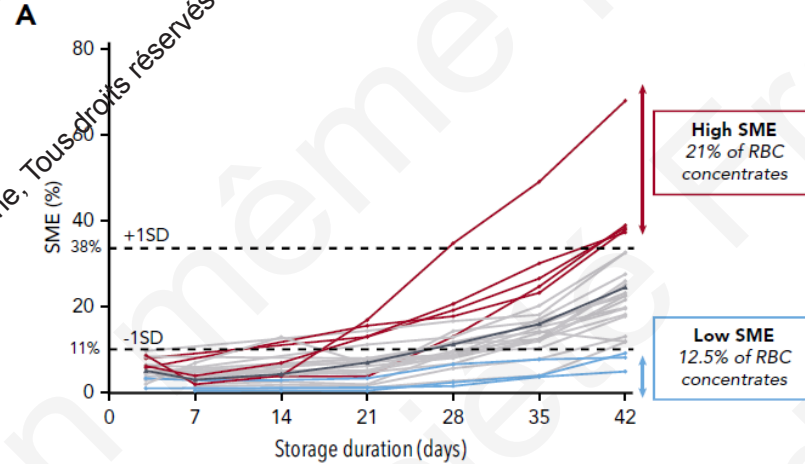




# TRANSFUSION. VOLONTAIRES SAINS

## Storage-induced micro-erythrocytes (SMEs)

- Diminution de la recirculation en fonction de la quantité de SME (transfusions d'une unité de CGR chez 31 volontaires sains)
- Accumulation des SME dans la rate (exp. *ex vivo* et modèle murin) et élimination par les macrophages (modèle murin)





# ETUDES CLINIQUES.

## EFFET DE L'AGE DES CGR

ORIGINAL ARTICLE

### Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults

Jacques Lacroix, M.D., Paul C. Hébert, M.D., Dean A. Fergusson, Ph.D., Alan Tinmouth, M.D., Deborah J. Cook, M.D., John C. Marshall, M.D., Lucy Clayton, M.Sc., Lauralyn McIntyre, M.D., Jeannie Callum, M.D., Alexis F. Turgeon, M.D., Morris Blajchman, M.D., Timothy S. Walsh, M.D., Simon J. Stanworth, F.R.C.P., Helen Campbell, D.Phil., Gilles Capellier, M.D., Pierre Tiberghien, M.D., Laurent Bardiaux, M.D., Leo van de Watering, M.D., Nardo J. van der Meer, M.D., Elham Sabri, M.Sc., and Dong Vo, B.Eng., for the ABLE Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group\*

*N Engl J Med* 2015;372:1410-8.

ORIGINAL ARTICLE

### Effects of Red-Cell Storage Duration on Patients Undergoing Cardiac Surgery

M.E. Steiner, P.M. Ness, S.F. Assmann, D.J. Triulzi, S.R. Sloan, M. Delaney, S. Granger, E. Bennett-Guerrero, M.A. Blajchman, V. Scavo, J.L. Carson, J.H. Levy, G. Whitman, P. D'Andrea, S. Pulkrabek, T.L. Ortel, L. Bornikova, T. Raife, K.E. Puca, R.M. Kaufman, G.A. Nuttall, P.P. Young, S. Youssef, R. Engelman, P.E. Greulich, R. Miles, C.D. Josephson, A. Bracey, R. Cooke, J. McCullough, R. Hunsaker, L. Uhl, J.G. McFarland, Y. Park, M.M. Cushing, C.T. Klodell, R. Karanam, P.R. Roberts, C. Dyke, E.A. Hod, and C.P. Stowell

*N Engl J Med* 2015;372:1419-29.

### Essai randomisé contrôlé (ABLE)

Age (CGR) < 8 vs distribution standard

Médiane "jeunes" CE: 6 jours

"vieux" CE: 22 jours

Pas de diminution de la mortalité en soins intensifs suite à la transfusion de CE frais

### Essai randomisé contrôlé (RECESS)

Age (CGR) < 10 vs > 21 jours

Médiane "jeunes" CE: 8 jours

"vieux" CE: 28 jours

Stockage: pas de différence de MODS à 7 jours



# ETUDES CLINIQUES.

## EFFET DE L'AGE DES CGR

ORIGINAL ARTICLE

### Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion

N.M. Heddle, R.J. Cook, D.M. Arnold, Y. Liu, R. Barty, M.A. Crowther, P.J. Devereaux, J. Hirsh, T.T. Warkentin, K.E. Webert, D. Roxby, M. Sobieraj-Teague, A. Kurz, D.I. Sessler, P. Figueroa, M. Ellis, and I.W. Eikelboom

DOI: 10.1056/NEJMoa1609014

#### Essai randomisé contrôlé (INFORM)

Age (CGR) aussi frais que possible vs distribution standard

Médiane "jeunes" CE: 13 jours

"vieux" CE: 24 jours

Pas de différence dans le taux de mortalité (tous services confondus)

- Ces trois ERC ont rassuré la communauté transfusionnelle
- Cependant, ils ne concluent pas sur le "vieux" sang mais ils disent que la transfusion de CGR frais n'est pas bénéfique pour le patient





# ETUDES CLINIQUES.

## EFFET DE L'AGE DES CGR

### Red blood cell storage and in-hospital mortality: a secondary analysis of the INFORM randomised controlled trial

Richard J Cook, Nancy M Heddle, Ker-Ai Lee, Donald M Arnold, Mark A Crowther, Philip Devereaux, Martin Ellis, Priscilla Figueroa, Andrea Kurz, David Roxby, Daniel I Sessler, Yehudit Sharon, Magdalena Sobieraj-Teague, Theodore E Warkentin, Kathryn E Webert, Rebecca Barty, Yang Liu, John W Eikelboom

**Lancet Haematol 2017**

Published Online

October 9, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30169-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30169-2)

S2352-3026(17)30169-2

2021 © Société Française de Transfusion Sanguine, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

### Essai randomisé contrôlé (INFORM)

Age (CGR) < 7 vs > 35 jours (au moins un CGR)

Risque de mortalité à l'hôpital équivalent

## ORIGINAL RESEARCH

### Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients

Ruchika Goel,<sup>1</sup> Daniel J. Johnson,<sup>2</sup> Andrew V. Scott,<sup>2</sup> Aaron A.R. Tobian,<sup>3</sup>  
Paul M. Ness,<sup>3</sup> Enika Agababu,<sup>2</sup> and Steven M. Frank<sup>2</sup>

### Etude rétrospective

Age (CGR) < 21 jours vs > 28 or 35 jours

Augmentation de la morbidité, de la mortalité ainsi que le temps de séjour des patients qui ont reçu des vieux CGR (en particulier pour les patients aux SI et âgés de plus de 65 ans)



# ETUDES CLINIQUES.

## EFFET DE L'AGE DES CGR

### Transfusion of packed red blood cells at the end of shelf life is associated with increased risk of mortality – a pooled patient data analysis of 16 observational trials

Haematologica 2018  
Volume 103(9):1542-1548

Monica S.Y. Ng,<sup>1,2</sup> Michael David,<sup>3</sup> Rutger A. Middelburg,<sup>4,5</sup> Angela S.Y. Ng,<sup>1</sup>  
Jacky Y. Suen,<sup>1</sup> John-Paul Tung<sup>1,2</sup> and John F. Fraser<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Critical Care Research Group, Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia; <sup>2</sup>Research and Development, Australian Red Cross Blood Service, Brisbane, Australia; <sup>3</sup>School of Medicine and Population Health, The University of Newcastle, Callaghan, Australia; <sup>4</sup>Centre for Clinical Transfusion Research, Sanquin Research, Leiden, the Netherlands and <sup>5</sup>Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, the Netherlands

#### Meta-analyse d'études observationnelles

Age (CGR) < 10 vs ≥ 30 jours

Augmentation du risque de mortalité à l'hôpital lors de transfusions de CGR au delà de 30 jours

Risque d'infections nosocomiales équivalent

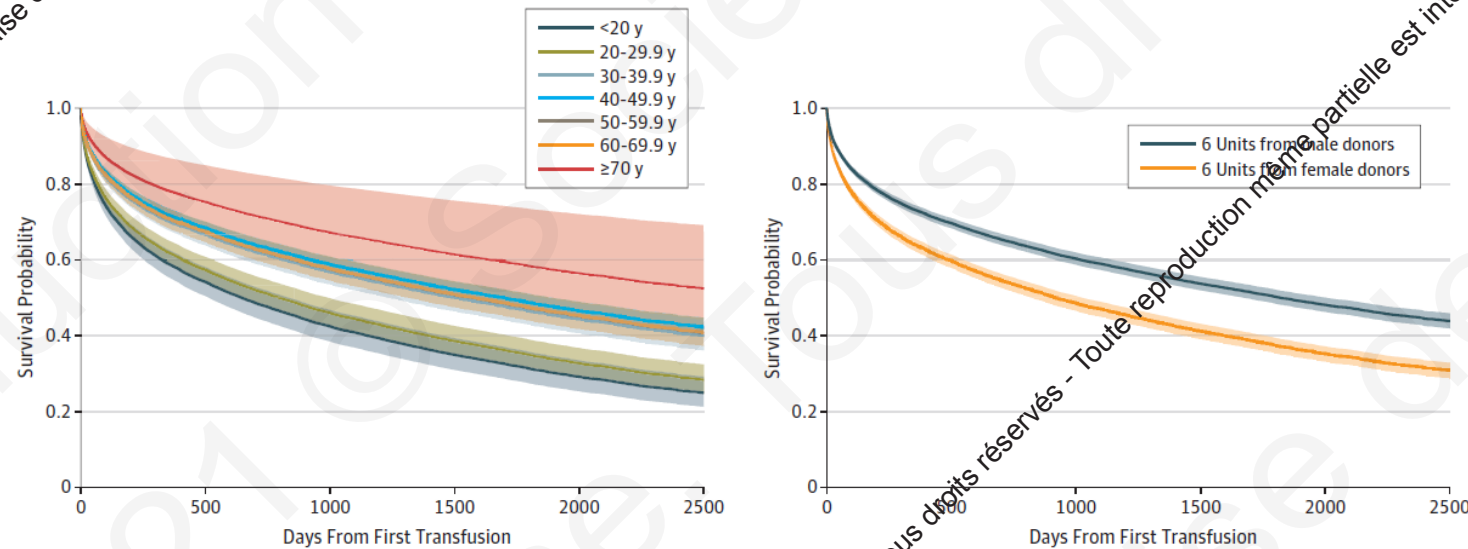


# ETUDES CLINIQUES.

## INFLUENCE DU DONNEUR/PATIENT

	Patients	Effet du donneur sur le receveur
Chassé <i>et al</i> , <i>JAMA inter med</i> , 2016 (Etude rétrospective)	30 503	Augmentation du risque de mortalité en cas de transfusion avec des CGR de jeunes donneurs ou de femmes

Figure 2 Patient Survival According to Donor Age and Sex Using a Base Case of 6 Total Transfusions (Study Mean) Over the Study Period Between 2006 and 2013



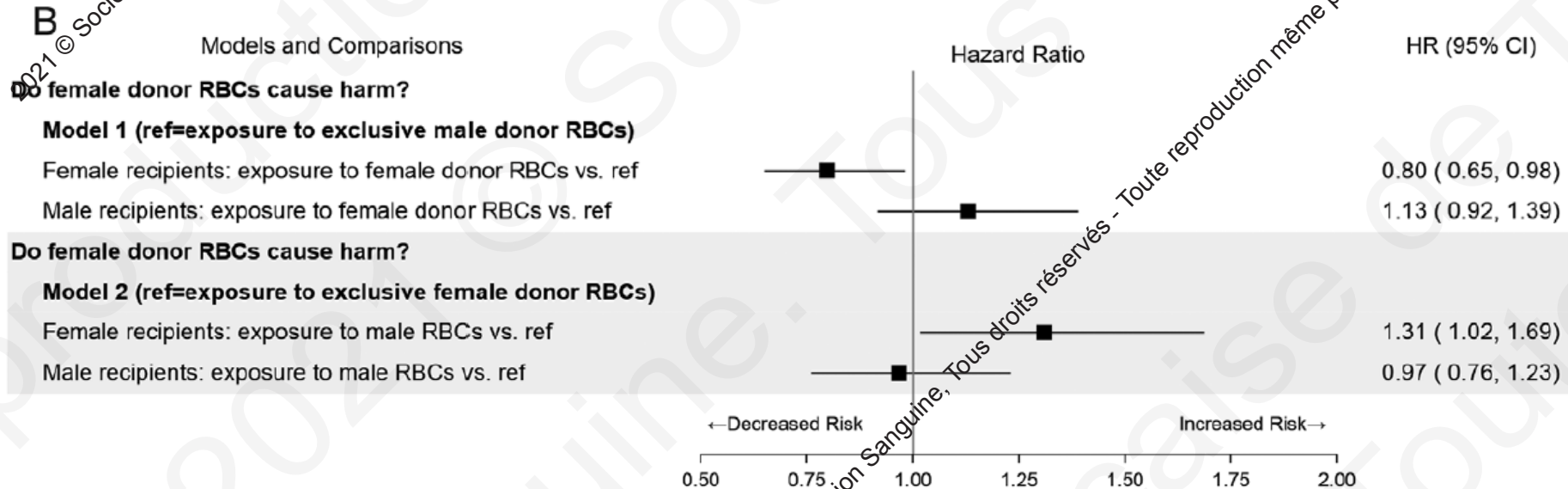
This figure represents the survival of a recipient of 6 units of only one donor characteristic vs the other at baseline at the study mean recipient age and median Charlson Score.



# ETUDES CLINIQUES.

## INFLUENCE DU DONNEUR/PATIENT

	Patients	Effet du donneur sur le receveur
Chassé <i>et al</i> , <i>JAMA inter med</i> , 2016 (Etude rétrospective)	30 503	Augmentation du risque de mortalité en cas de transfusion avec des CGR de jeunes donneurs ou de femmes
Heddle <i>et al</i> , <i>Transfusion</i> , 2019 (Etude rétrospective)	25 219	Augmentation du risque de mortalité en cas différence de sexe, particulièrement pour les femmes recevant des CGR d'hommes Augmentation du risque par des donneurs de moins de 45 ans par rapport au plus de 45 ans







# ETUDES CLINIQUES.

## INFLUENCE DU DONNEUR/PATIENT

	Patients	Effet du donneur sur le receveur
Chassé <i>et al</i> , <i>JAMA inter med</i> , 2016 (Etude rétrospective)	30 503	Augmentation du risque de mortalité en cas de transfusion avec des CGR de jeunes donneurs ou de femmes
Hedde <i>et al</i> , <i>Transfusion</i> , 2019 (Etude rétrospective)	25 219	Augmentation du risque de mortalité en cas différence de sexe, particulièrement pour les femmes recevant des CGR d'hommes. Augmentation du risque par des donneurs de moins de 45 ans par rapport au plus de 45 ans

A

Models and Comparisons

**Do younger donor RBCs cause harm?**

**Model 3 (ref=exposure to exclusively donors > 54 years)**

Exposure to RBCs from donors 17-30 years vs. ref

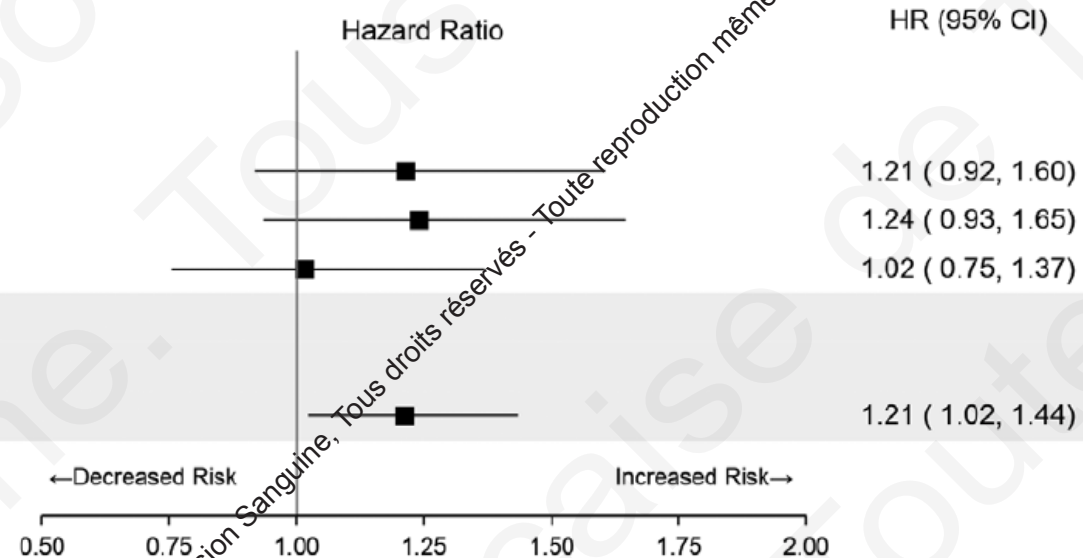
Exposure to RBCs from donors 31-45 years vs. ref

Exposure to RBCs from donors 46-54 years vs. ref

**Do younger donor RBCs cause harm?**

**Model 4 (ref=exposure to exclusively donors > 45 years)**

Exposure to RBCs from donor 17-45 years vs. ref





# ETUDES CLINIQUES.

## INFLUENCE DU DONNEUR/PATIENT

	Patients	Effet du donneur sur le receveur
Chassé <i>et al</i> , <i>JAMA inter med</i> , 2016 (Etude rétrospective)	30 503	Augmentation du risque de mortalité en cas de transfusion avec des CGR de jeunes donneurs ou de femmes
Heddele <i>et al</i> , <i>Transfusion</i> , 2019 (Etude rétrospective)	25 219	Augmentation du risque de mortalité en cas différence de sexe, particulièrement pour les femmes recevant des CGR d'hommes Augmentation du risque par des donneurs de moins de 45 ans par rapport au plus de 45 ans
Edgren <i>et al</i> , <i>JAMA</i> , 2019 (Etude rétrospective)	3 cohortes (34 662, 93 724 et 918 996)	Pas de différence significative en terme de mortalité
Zeller <i>et al</i> , <i>Vox Sanguin</i> , 2019 (Méta-analyse)	-	Non respect du sexe augmente les risques de mortalité



# ETUDES CLINIQUES.

## INFLUENCE DU DONNEUR/PATIENT

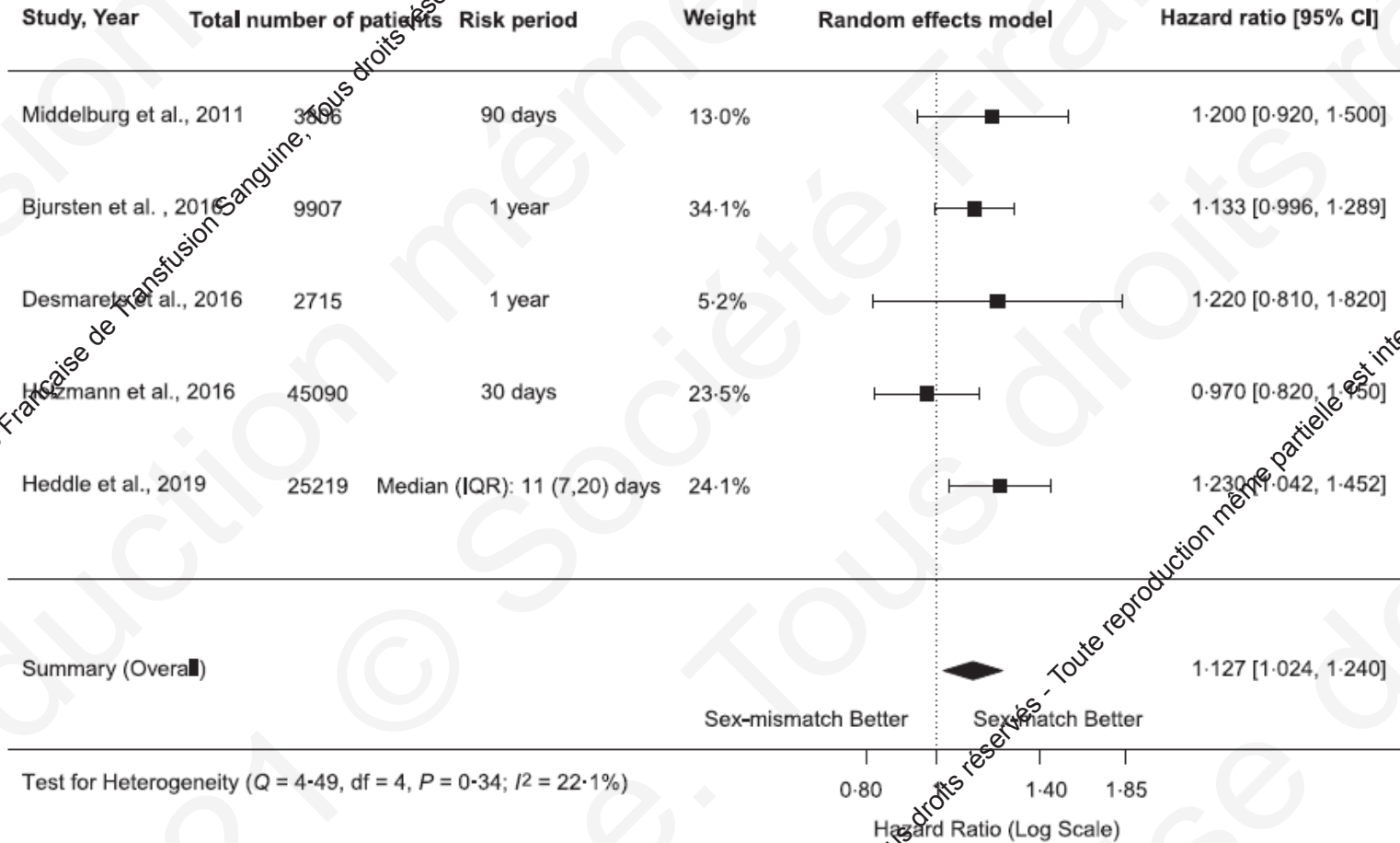


Fig. 2 Random effects meta-analysis comparing recipient mortality outcomes in patients transfused sex-matched compared to sex-mismatched red blood cell transfusions. In studies reporting mortality at different follow-up periods, the follow-up closest to one year was used in this analysis.



# ETUDES CLINIQUES.

## INFLUENCE DU DONNEUR/PATIENT

### Augmentation de l'hémoglobine

- 23 194 patients transfusés avec 38 019 CGR
- Information sur: donneurs, patients, méthodes de collecte, traitement...

**Table 4. Hb increments for donor and recipient sex and gamma irradiation status\***

Variable	Male blood donor		Female blood donor	
	Unirradiated (n = 20 275)	Irradiated (n = 1505)	Unirradiated (n = 15 267)	Irradiated (n = 972)
<b>Female recipient</b>				
Pre-Tx Hb	8.02 (0.88)	7.80 (0.86)	8.00 (0.90)	7.79 (0.84)
Post-Tx Hb	9.25 (1.18)	8.99 (1.20)	9.14 (1.17)	8.88 (1.18)
Hb increment	1.23 (0.93)	1.18 (0.96)	1.14 (0.89)	1.08 (0.84)
<b>Male recipient</b>				
Pre-Tx Hb	8.03 (0.86)	7.76 (0.83)	8.04 (0.88)	7.75 (0.85)
Post-Tx Hb	8.97 (1.11)	8.64 (1.08)	8.92 (1.13)	8.50 (1.10)
Hb increment	0.93 (0.83)	0.88 (0.79)	0.88 (0.84)	0.74 (0.77)

All presented data are mean ± SD. Pretransfusion Hb level within 18 hours of transfusion (Tx) and Hb increments within 18-hour period after Tx. Hb values are given in grams per deciliter.

\*P < .001 for mean trend in Hb increments across donor, component, and recipient status.





# RESUME.

## Lésions de stockage

- **Cascade d'évènements** en 3 phases qui abouti à des **lésions irréversibles**
- La présence d'oxygène et les modifications métaboliques sont à l'origine de ces lésions
- Influencées par le donneur, la préparation cellulaire et la conservation
- Les **deux dernières semaines** montrent une **accumulation de lésions irréversibles** avec une corrélation négative avec le rendement transfusionnel et présence d'**hémolyse extravasculaire**
- Solutions pour diminuer ces lésions, notamment la conservation sous hypoxie

## Clinique

- Les essais récents ont conforté l'utilisation actuelle même si les lésions irréversibles sont mal étudiées
- La **considération de «vieilles poches»** (dans lesquelles se trouvent ces lésions) dans des études rétrospectives montre une **augmentation du risque** de mortalité.
- Le **non respect du sexe** et les **donneurs «jeunes»** sont des **facteurs de risque** (explications partielles avec les données *in vitro*).



# CONCLUSIONS.

- **Accumulation d'évidences** qui
  - Nécessite d'être confirmée / infirmée par des études incluant des mesures avancées (biologiques et biochimiques) en parallèle des paramètres cliniques
  - Doit être mise en perspective des bénéfices (disponibilité des produits, compatibilité...)
- Mesures d'**améliorations potentielles**:
  - Raccourcir la date de péremption (contraintes d'approvisionnement, déjà le cas dans certains pays)
  - Adapter la préparation/conservation en fonction des donneurs (contraintes logistiques)
  - Prendre en compte les conditions cliniques (contraintes logistiques et/ou d'approvisionnement)
  - Améliorer la préparation/conservation de toutes les poches (contraintes techniques et économiques)

**La transfusion sauve des vies mais dans certaines circonstances l'utilisation de CGR plus frais pourrait être bénéfique pour certains patients.**



TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS  
INTERREGIONALE BLUTSPENDE SRK

# REMERCIEMENTS.

## TIR

- David Crettaz, Scientific collaborator
- Agathe Martin, Scientific collaborator
- Emmanuel Längst, PhD student
- Dr Manon Bardon, Former PhD student/Post-doc
- Dr Julie Delobel, Former PhD student
- Prof Jean-Daniel Tissot
- Dr Nora Dögnitz (Production)
- Donors and Colleagues

## Hemanext

- Tatsuro Yoshida and Andrew Dunham



TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS  
INTERREGIONALE BLUTSPENDE SRK

- Fondation SRTS-VD pour le soutien financier



## TRANSFUSION INTERREGIONALE CRS



Lausanne  
Switzerland



Thank you for your attention