

☛ Sommaire

Le réseau de l'hémovigilance en France	3
De la DRASS à l'ARS, l'hémovigilance poursuit ses missions en Alsace	7
Mes missions de correspondant d'hémovigilance à l'EFS	9
Les spécificités de l'hémovigilance dans le service de santé des armées françaises, à propos d'un cas ..	12
Gestion des incidents de matériovigilance en transfusion sanguine	13
La biovigilance	14
La coordination des vigilances à l'Afssaps	15
Cas clinique : à propos d'une hémolyse intravasculaire après allogreffe et transfusion	17
Lutte contre les Infections nosocomiales : organisation, fonctionnement en quelques mots	19
Bilan des signalements d'hépatite C au CCLIN Paris Nord depuis 2001 : risque transfusionnel ou lié aux soins ?	20
Gestion des informations d'hémovigilance par le LFB-BIOMEDICAMENTS et par l'Afssaps	23
Prochains congrès 2011-2012	26
Textes réglementaires 2011	27
Fiches techniques	28

☛ Édito

De l'émergence de pathologies infectieuses à la gestion des alertes sanitaires en hémovigilance

Ce bulletin d'hémovigilance consacré à la place et au fonctionnement de l'hémovigilance et à ses liens avec d'autres structures nationales impliquées dans la gestion des pathologies infectieuses se devait de faire un point rapide sur l'impact en hémovigilance de l'émergence des maladies infectieuses émergentes.

Didier Houssin, ancien directeur général de la Santé, énonçait⁽¹⁾ que dans le domaine transfusionnel, « les axes prioritaires sont d'une part la poursuite du travail entrepris dans le domaine de la sécurisation des produits sanguins et d'autre part les tensions s'exerçant sur la disponibilité des produits sanguins ».

La démarche mise en place à l'Agence dans le cadre des pathologies infectieuses émergentes prend ces axes prioritaires en compte et s'intègre également dans les recommandations prioritaires fixées dans le rapport⁽²⁾ du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) :

- ▶ une approche globale et pluridisciplinaire ;
- ▶ un groupe de prospective et d'expertise : la cellule inter-institutionnelle « éléments et produits du corps humain » (EPCH), mise en place officiellement dans le cadre de la gestion des arboviroses^(3,4).

Pour mémoire, une maladie infectieuse émergente, telle que définie⁽²⁾ par la Cellule permanente des maladies infectieuses émergentes (CP-MIE) est un phénomène infectieux, ou présumé infectieux :

- ▶ inattendu (en référence à ses propriétés intrinsèques ou aux connaissances de sa biologie), touchant l'homme, l'animal ou les deux ;
- ▶ nouvellement apparu ou identifié ;
- ▶ ou connu, mais dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques (cliniques, évolutives...) se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné.



Édito suite

L'hémovigilance comprend le signalement et la déclaration de tout effet indésirable survenant chez les donneurs et receveurs de produits sanguins labiles (PSL), ainsi que la prévention de leur survenue. Dans ce cadre, l'unité d'hémovigilance participe donc aux réflexions de l'EPCH qui associe, outre des personnalités représentatives des instances tutélaires, des Coordonnateurs Régionaux d'Hémovigilance, des représentants de l'Agence de Biomédecine, de l'Établissement Français du Sang et du Centre de Transfusion Sanguine des Armées, de l'Institut Pasteur et de l'Institut de veille sanitaire. Elle se réunit en cas d'alerte sanitaire pouvant mettre en péril la sécurité des produits issus du corps humain, PSL bien sûr, mais aussi tissus, cellules et organes destinés à la greffe.

Ainsi, en 2010, l'EPCH a été confrontée à la gestion d'alertes pour 4 types d'agents émergents : la bactérie de la fièvre Q (*Coxiella Burnetii*) en Hollande, les virus West Nile (WNV) en Grèce et en Espagne ainsi que de la dengue et du Chikungunya avec en particulier leur apparition en France métropolitaine. En 2011, l'épidémie récente de SHU à *Escherichia coli* producteurs de shiga-toxines STEC a mobilisé également l'EPCH.

Les mesures mises en place par la cellule dans ce cadre sont toujours pondérées par le risque qu'elles pourraient engendrer au niveau de la disponibilité en PSL. Elles concernent principalement le don du sang : renforcement de la sélection clinique des donneurs, dépistage spécifique ciblé, suspensions temporaires et localisées de collecte.

Les données fournies par le réseau d'hémovigilance permettent d'apprécier l'efficacité des mesures mises en place, sous réserve de l'exhaustivité des déclarations : ainsi il n'y a eu depuis 2010 aucune déclaration d'information post-don et à fortiori d'effet indésirable receveur concernant les 5 pathologies citées.

Le réchauffement climatique, la mondialisation, la modification des modes de vie et des habitats, tant humains qu'animaux, sont autant de facteurs faisant craindre l'émergence de nouveaux agents, connus ou inconnus, au sein de nos régions tempérées. Parmi les derniers en date, les virus XMRV (Xenotropic murine leukemia virus-related virus), SFTS⁽⁶⁾ (Severe

Fever with Thrombocytopenia Syndrome) ou JCV⁽⁷⁾ (Jamestown Canyon virus), auront éventuellement à terme un impact en sécurité transfusionnelle.

En respect des principes énoncés par le HCSP, seule une collaboration des différentes vigilances et des autres interlocuteurs impliqués dans la surveillance des produits issus du corps humain nous permettra d'en assurer conjointement la sécurité et l'auto-suffisance.

Dr Monique CARLIER

Chef de l'unité HémoVigilance (Département de l'évaluation des produits biologiques) à l'Afssaps

- (1) in « Transfusion Sanguine : une grande aventure humaine, O. BOUDOT ».
- (2) C. Leport, J-F Guégan : Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives, La Documentation française (2011).
- (3) Circulaire interministérielle DGS/RI1/DGALN/DGAL n° 2009-233 du 24 juillet 2009 relative aux mesures visant à limiter la circulation du virus West Nile en France métropolitaine (Bulletin Officiel, Santé, 15 septembre 2009, n° 2009/8, p 311-345).
- (4) Circulaire DGS/RI1 n° 2010-163 du 17 mai 2010 relative aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole (Bulletin Officiel, Santé, 15 juillet 2009, n° 2009/6, p 217-260).
- (5) Evidence and controversies on the role of XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome, Menéndez-Arias L., Rev Med Virol. 2011 Jan ;21(1):3-17.
- (6) Fever with thrombocytopenia associated with a novel Bunyavirus in China, Yu XJ and al, N Engl J Med. 2011 Apr 21 ;364(16):1523-32.
- (7) Human Jamestown canyon virus infection --- Montana, 2009. Centers for Disease Control and Prevention, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 May 27;60(20):652-5.

► Éclairage



Le réseau de l'Hémovigilance en France

L'hémovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents et/ou des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs.

Une couverture réseau très étendue

Le réseau d'hémovigilance est structuré en 3 niveaux illustrés par le schéma suivant :



→ National

- **L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) :** L'unité d'hémovigilance composée de 6 membres (3 médecins, un pharmacien, une épidémiologiste et une assistante) est en charge de l'analyse des fiches de déclarations relatives aux effets indésirables survenant chez les receveurs de PSL et les donneurs de sang ainsi qu'aux incidents de la chaîne et aux informations post-don.
- La Commission nationale d'hémovigilance composée de 28 membres dont 5 membres de droit et 23 membres titulaires nommés par le ministre chargé de la santé. Sont également nommés par le ministre chargé de la santé 23 membres suppléants pour siéger à la Commission en cas d'absence des titulaires.

De cette commission sont issus 6 groupes de travail (GT) dont les missions sont reportées sur le tableau 1.

- **L'Institut de veille sanitaire (InVS).**
- **L'Établissement Français du Sang (EFS) :** le pôle Vigilances (4 membres).
- **Le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) :** la cellule hémovigilance (1 membre).

→ Régional

Au niveau des Agences Régionales de Santé (ARS), les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH), au nombre de 28, constituent les points d'appui de l'unité Hémovigilance en région. Ils permettent au système une grande réactivité tant dans l'information des instances (telles que les ARS et l'Afsaps), que dans la mise en place de toute mesure préventive ou correctrice qui s'avérerait nécessaire dans le dispositif.

Au niveau des Établissements de Transfusion Sanguine (ETS), les missions d'hémovigilance sont assurées par 18 correspondants d'hémovigilance référents régionaux (leurs missions sont décrites dans ce numéro en page 9).

→ Local

Dans les sites transfusionnels, des correspondants d'hémovigilance assurent le relais des correspondants régionaux.

Par ailleurs, des correspondants d'hémovigilance sont également présents dans les établissements de santé : 1 482 correspondants d'hémovigilance (CHV) et 1 491 établissements de santé transfuseurs⁽¹⁾.

(1) Établissement de santé transfuseur = établissement ayant transfusé au moins un PSL en 2010.

► **Éclairage**

Une communication réseau très attendue

→ Le rapport annuel

Chaque année, l'AFSSAPS publie un rapport de synthèse de l'année précédente, qui est au préalable adopté par la Commission nationale d'hémovigilance. Ce rapport est adressé au ministre chargé de la santé ainsi qu'à la Commission européenne au plus tard le 30 juin de l'année de son adoption par la Commission nationale d'hémovigilance.

Ce rapport peut être consulté dès sa publication sur le site de l'AFSSAPS à l'adresse suivante : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/365a97e590280fb1192c05a838cb97bb.pdf

Ses objectifs :

- présenter et décrire les indicateurs clés de l'hémovigilance et de la sécurité transfusionnelle ;
- exposer et expliciter les cas les plus marquants déclarés et analysés par le réseau d'hémovigilance : déclarations concernant des événements survenus l'année concernée (incidents de la chaîne transfusionnelle et effets indésirables rapportés chez les receveurs et les donneurs) ;
- restituer, de façon condensée, les travaux des groupes de travail et l'orientation de leurs choix stratégiques approuvés par la Commission nationale d'hémovigilance.

→ Les groupes de travail

Depuis 2008, la mise en place de la Commission nationale d'hémovigilance a été suivie de la création de 6 groupes de travail et d'une cellule Rapport d'activité.

Tableau 1 : Les missions des groupes de travail

Groupes de travail	RNHV e-FIT (réseau national d'hémovigilance)	IBTT (Infection bactérienne transmise par transfusion)	TRALI/Surcharges (Transfused related lung injury)	Allergie	Analyse des causes racines	Donneurs de Sang	Rapport d'activité
Objectifs	Identifier et définir les besoins et si nécessaire susciter la création d'un GT spécifique	Analyse des cas	Réévaluer les cas et la dimension du problème en France	Bilan des travaux déjà réalisés et bibliographie	Analyse des données existantes (base e-FIT)	Évaluer et analyser les déclarations d'EIGD	Préparation du rapport annuel d'hémovigilance
	Rédiger des fiches techniques et des guides de remplissage non pris en charge par les groupes thématiques. Veiller à la cohérence des fiches techniques élaborées par les groupes thématiques. S'assurer de la mise à jour de ce corpus documentaire.	Animation et formation du réseau des laboratoires référents	Modéliser le risque	Analyse et classification des cas enregistrés dans e-FIT	Document complémentaire de recueil des incidents graves avec analyse systémique déjà élaboré et mis en ligne pour le réseau d'hémovigilance	Préparer des études prospectives	
	Actualisation des fiches techniques et autres documents supports	Mettre à jour la fiche technique TRALI (niveaux d'imputabilité) et finaliser la fiche Surcharges	Études prospectives dans quelques centres	Écriture de la Fiche technique	Guide méthodologique d'analyse des risques déjà élaboré, en attente de mise en ligne pour le réseau d'hémovigilance	Rédiger des fiches techniques	
Proposer le cas échéant des mesures préventives							

► Éclairage

Ces GT ont pour missions essentielles l'analyse et l'évaluation des déclarations qui sont faites à l'unité hémoVigilance et qui surviennent tout au long de la chaîne transfusionnelle, depuis le prélèvement du donneur jusqu'au suivi du receveur de PSL. L'évaluation des déclarations peut dans certains cas aboutir à la mise en place de mesures de prévention ou de prise en charge spécifique.

Composition :

Ces groupes de travail sont constitués d'experts ayant des compétences en transfusion et travaillant dans des CHU, des ES publics ou privés, à l'EFS ou au CTSA. Les CRH participent également aux travaux de réflexion de ces GT.

Leurs membres sont nommés par décision du directeur général de l'Afssaps pour une durée compatible avec la durée du mandat de la Commission nationale d'hémovigilance (mandat de 3 ans renouvelable).

Les premiers travaux de ces groupes ont conduit à la rédaction de « fiches techniques » destinées aux acteurs du réseau d'hémovigilance.

Ces fiches constituent une aide précieuse à l'harmonisation des déclarations et à la mise en place des enquêtes localement.

La liste de ces fiches est publiée à la fin de ce numéro, elles peuvent également être consultées sur e-FIT et sur le site de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr

Modalités de fonctionnement :

Les réunions des groupes ont lieu en fonction des sujets toutes les 4 à 8 semaines à l'Afssaps. Elles sont pilotées par un membre de l'unité hémoVigilance.

Cependant, dans certaines conditions, lorsqu'une prise de décision nécessite un avis rapide, les experts peuvent être sollicités par courriel ou par téléphone. De même, des conférences téléphoniques sont parfois organisées pour répondre à une demande d'avis de l'unité hémoVigilance.

Un opérateur unique

L'unité d'hémovigilance de l'Afssaps travaille en étroite collaboration avec le pôle Vigilances de l'EFS et la cellule d'hémovigilance du CTSA.

Sa mission principale est constituée par l'analyse et l'évaluation des déclarations au fil de l'eau. Ses membres peuvent le cas échéant s'appuyer sur les CRH pour mettre en place des enquêtes ou demander des compléments d'informations sur ces déclarations.

Le système de télé-déclaration e-FIT mis en place a favorisé les échanges entre les acteurs du réseau aux niveaux national, régional et local.

Le système de télé-déclaration se présente actuellement sous la forme d'un portail unique sécurisé permettant la transmission des fiches de déclaration :

- fiche d'effet indésirable receveur (FEIR). Ce système, fonctionnel depuis 2004, offre l'avantage de mettre à disposition de l'ensemble des acteurs du réseau un forum de discussion, accessible pour chaque déclaration d'EIR ;
- fiche d'effet indésirable grave donneur (FEIGD) ;
- fiche d'incident grave (FIG).

En interne à l'Afssaps, des réunions inter-directions ont lieu régulièrement. Ces réunions sont le lieu d'échanges avec les autres directions concernées par les PSL, en particulier celles en charge des laboratoires et des contrôles (DLC), des dispositifs médicaux (DEDIM - matériovigilance et réactovigilance) et de l'inspection (DIE).

Un partage des informations est mis en place ponctuellement avec la pharmacovigilance en cas d'effets indésirables déclarés chez un receveur ou le cas échéant chez un donneur de sang.

Dans certaines situations, par exemple, en cas de difficultés rencontrées par les acteurs du réseau et/ou dans le cadre de survenue d'un risque de santé publique susceptible de mettre en jeu la sécurité des donneurs de sang ou des receveurs de PSL, l'Afssaps est tenue d'en informer la Direction générale de la santé.

► **Éclairage**

L'Afssaps est représentée dans les instances régionales (réunions régionales organisées par les CRH), nationales et internationales, en particulier européennes. En effet, des échanges réguliers ont lieu avec nos homologues européens :

- via les procédures mises en place par la Commission européenne : i) rencontres régulières entre la Commission et les autorités compétentes (2 à 3 fois par an), ii) plateforme collaborative (en phase pilote) d'échange d'informations rapides (Rapid Alert) et iii) groupes de travail thématiques (approche commune en hémovigilance, démarche commune de plan d'action vis-à-vis du WNV...), iv) enquêtes sur des thématiques spécifiques (mesures d'exclusion vis-à-vis de la MCJ, état des lieux de l'utilisation des PSL traités pour inactivation d'agents pathogènes...);
- échanges informels entre autorités compétentes confrontées à des problématiques similaires;
- renseignement des questionnaires (Commission européenne, Conseil de l'Europe, OMS) d'activité transfusionnelle et d'hémovigilance en partenariat avec l'EFS, le CTSA et la DGS.

La survie d'un tel dispositif dépend de l'ensemble des acteurs du réseau qui, par leurs actions de vigilance, permettent d'assurer au système de déclaration sa réactivité, indispensable au maintien et à l'amélioration de la sécurité à chaque étape de la chaîne transfusionnelle.

Cette survie dépend également du retour d'informations vers le réseau. C'est la raison pour laquelle, outre le rapport annuel de synthèse, d'autres formes de communication ont été mises en place (bulletins, notes, rapports, réunions régionales, congrès...), parmi lesquelles bien sûr le Bulletin d'hémovigilance, qui permet à l'unité de tenir informés les acteurs du réseau.

Ce bulletin d'information est le vôtre, il n'existe que par vous et pour vous...



Rapport annuel HémoVigilance 2010



► **Éclairage**

De la DRASS à l'ARS, l'hémovigilance poursuit ses missions en Alsace

Dans le nouveau cadre d'intervention que représente l'Agence Régionale de Santé (ARS) depuis le 1^{er} avril 2010, les missions du coordonnateur régional d'hémovigilance (CRH), placé auprès de son Directeur général, demeurent réglementairement inchangées.

En effet, reste pleinement d'actualité le fait que l'utilisation thérapeutique du sang humain exige de garantir la qualité et la sécurité du sang et de ses composés; dès lors, l'hémovigilance doit continuer à s'attacher à la surveillance des incidents ou effets indésirables pouvant survenir tout au long de la chaîne transfusionnelle, depuis la collecte du sang jusqu'au suivi du receveur. En ce sens, l'hémovigilance représente un des maillons de la sécurité transfusionnelle, définie comme « l'ensemble des mesures visant à réduire ou éliminer les risques immunologiques et infectieux liés à la transfusion de produits sanguins labiles ».

Cette sécurité transfusionnelle se caractérise par la mise en place de verrous sécuritaires tout au long de la chaîne transfusionnelle du donneur au receveur, impliquant un véritable partenariat entre plusieurs acteurs incontournables (Afssaps, coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et correspondants locaux d'hémovigilance des établissements de santé et de transfusion).

En région, le coordonnateur régional d'hémovigilance, médecin ou pharmacien disposant d'une solide expérience en matière de transfusion sanguine, conserve ses missions telles qu'elles sont réglementairement définies (articles R 1221-32 à R 1221-35 du Code de la Santé Publique), à savoir :

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

3. informer le directeur général de l'ARS et le directeur général de l'Afssaps de son activité, notamment par un rapport annuel d'activité, dont il adresse copie à l'Établissement Français du Sang (EFS);
4. proposer, le cas échéant, à l'Afssaps sous couvert du directeur général de l'ARS, l'adoption de toute mesure susceptible d'améliorer la qualité, la fiabilité et la cohérence du dispositif d'hémovigilance;
5. saisir sans délai le directeur général de l'ARS et le directeur général de l'Afssaps de toute difficulté susceptible de compromettre la sécurité transfusionnelle et d'en informer simultanément l'EFS;
6. proposer, le cas échéant, au directeur général de l'ARS les mesures à prendre au vu des fiches de déclarations reçues en application de l'article R.1221-50.

En pratique, ses missions font appel à des connaissances épidémiologiques et des compétences d'expertise, d'évaluation, d'alerte, de formation et d'information, de vigilance et de gestion des risques hospitaliers. Le CRH exerce une mission de veille et d'alerte par le contrôle de la qualité et l'analyse des déclarations relatives aux effets indésirables et incidents de la chaîne transfusionnelle effectuées sur le système informatisé de déclaration e-FIT. Il est devenu un véritable acteur de la gestion des risques sanitaires en région par sa participation aux analyses des causes-racines dans le cadre de la survenue d'incidents graves en mettant en place des actions d'amélioration de la qualité des soins.

Le CRH assiste aux réunions des comités et sous-commissions de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, et acquiert ainsi une connaissance du terrain lui conférant une vision régionale dans le cadre de la sécurité transfusionnelle. Son rôle d'appui aux inspections de dépôts de sang ou de transport des produits sanguins labiles repose sur une expertise unique au sein des ARS.

► **Éclairage**

Même si comme je l'ai déjà indiqué, les missions du CRH restent inchangées en mode ARS, j'aurais tendance à insister sur le fait que, l'année 2011 voyant la concordance du calendrier du Schéma Régional d'Organisation des Soins (SROS) et celui du Schéma d'Organisation de la Transfusion Sanguine (SOTS), il me paraît plus qu'essentiel d'associer à la démarche d'élaboration du projet stratégique régional de santé (PSRS), et du SROS qui en découle pour la partie « activités de soins », le coordonnateur d'hémovigilance. Cette posture permet en effet d'intégrer, dès la phase de planification, la réflexion sur le besoin en produits sanguins labiles pour la prise en charge des patients, et la garantie de la mise à disposition de ceux-ci tout en s'assurant de la sécurité optimale et de l'optimisation de la ressource. Pour ce faire, il sera prioritairement demandé au coordonnateur d'actualiser le diagnostic de la transfusion sanguine et de proposer en conséquence, en concertation avec l'Établissement français du sang, un projet de maillage territorial des sites transfusionnels et des dépôts gérés par les établissements de santé de la région. Même si ces éléments n'ont pas de valeur opposable, ils font partie des enjeux structurants pour l'offre de soins puisque la coordination entre les deux schémas concerne à la fois la réponse à l'urgence vitale et les activités de soins à potentiel hémorragique hors urgence vitale.

Au-delà de cette reconnaissance métier, et en fonction de la disponibilité du coordonnateur et de son appétence à évoluer au sein des ARS, il me semble intéressant également, dans le droit fil de ce que la loi HPST de juillet 2009 a confié en termes d'objectifs à nos nouvelles institutions, de proposer que sa fonction d'expertise en matière d'hémovigilance soit également mise à profit d'autres secteurs de risques sanitaires...

Ainsi la fonction du CRH pourrait s'inscrire dans une démarche régionale de qualité et de gestion des risques hospitaliers soutenue par l'ARS.

En ce sens, le coordonnateur constitue indubitablement un maillon fort d'une équipe pluridisciplinaire de santé publique, dont les compétences métier pourraient être mises à profit des nouvelles missions confiées par la loi aux ARS.

Sylvaine GAULARD

P/ le Directeur général,

Le Directeur de la protection et de la promotion de la santé

 Terrain


Mes missions de correspondant d'hémovigilance à l'EFS

À l'Établissement Français du Sang (EFS), le champ d'application de l'hémovigilance s'étend à toute la chaîne transfusionnelle, du donneur au receveur.

Le système d'hémovigilance EFS contribue à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle du donneur au receveur de PSL grâce au recueil et à l'analyse des déclarations, en particulier :

- ▶ des effets indésirables graves (EIGD⁽¹⁾) et des informations post-don (IPD) chez les donneurs de sang ;
- ▶ des effets indésirables survenant chez les receveurs (EIR) de produits sanguins labiles (PSL) ;
- ▶ et des incidents graves (IG) de la chaîne transfusionnelle.

Une des priorités de l'hémovigilance à l'EFS concerne l'alerte : elle permet en cas de risque pour un receveur soit de mettre très rapidement en quarantaine soit de détruire des PSL issus de dons potentiellement dangereux. Ces mesures sont prises dans le cadre de la gestion des EIR, des IPD ou des alertes issues des autres vigilances.

Le réseau d'hémovigilance EFS comporte dans chaque région :

- ▶ un correspondant d'hémovigilance ETS (CHVETS), médecin ou pharmacien qui est nommé par le président de l'EFS et dont les missions sont définies dans le décret 2006-99 du 1^{er} février 2006, sous l'autorité de la personne responsable. Ce CHVETS centralise, gère les informations et coordonne les enquêtes transfusionnelles ;
- ▶ des correspondants d'hémovigilance des sites de transfusion qui sont les acteurs de proximité, et les interlocuteurs directs des correspondants d'hémovigilance des Établissements de Santé (CHVES).

L'hémovigilance receveurs

Les CHV de l'EFS ont des missions communes et complémentaires à celles des CHVES. Ils assurent :

- ▶ la traçabilité dans l'ETS : recueil des informations tout au long de la chaîne transfusionnelle, en particulier du lien donneur/don, don/PSL, PSL/receveur avec retour des informations de l'ES ;
- ▶ la gestion des EIR en étroite collaboration avec les CHVES pour analyse des cas, investigations, déclaration sur le logiciel e-FIT et suivi des patients (avec conseil transfusionnel). Les actions spécifiques de l'EFS sont la mise en quarantaine des PSL des dons impliqués, les convocations pour contrôle des donneurs en cas de survenue chez le receveur d'Infection Bactérienne Transmise par Transfusion (IBTT), d'allergie à répétition, de manifestations cliniques faisant suspecter un diagnostic de Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) ainsi que pour enquêtes transfusionnelles ascendantes dans le cadre des séroconversions virales réalisées souvent en collaboration avec l'ONIAM*... ;
- ▶ la participation aux Comités de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance (CSTH), moments privilégiés d'échanges entre ES et ETS ;
- ▶ la participation aux formations des infirmières et des médecins des ES et de l'ETS.

(1) EIGD : Décision du Directeur Général de l'Afssaps du 1^{er} juin 2010 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration de l'effet indésirable grave donneur : Un effet indésirable chez un donneur de sang (EIGD) est défini comme la réaction nocive survenue chez un donneur de sang et liée ou susceptible d'être liée au prélèvement de sang.

Un effet indésirable grave est un effet indésirable entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide. En particulier, un effet indésirable sera considéré comme grave lorsqu'il nécessite ou aurait dû nécessiter une prise en charge médicale.

* L'office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) est un établissement public à caractère administratif, placé sous la tutelle du Ministère chargé de la santé. Il intervient au titre de l'indemnisation des victimes de contaminations par le virus de l'hépatite C trouvant leur origine dans une transfusion ou une injection de médicaments dérivés du sang. Ainsi l'ONIAM se substitue à l'EFS dans les contentieux en cours.

► Terrain

L'Hémovigilance donneurs

Elle comporte :

- ▶ la déclaration des EIGD : elle est apparue dans le décret n° 2006-99 du 1^{er} février 2006 relatif à l'EFS et à l'hémovigilance, son analyse permet de tirer des enseignements en termes de prévention. La centralisation des signalements et la saisie des FEIGD dans e-FIT est régionale ;
- ▶ la gestion des IPD⁽²⁾ : elle est faite en collaboration avec les médecins du prélèvement. Dès que le CHVETS a connaissance d'une IPD, il informe le prescripteur dans le cas où un PSL issu du don concerné a déjà été transfusé et se charge de l'alerte au Laboratoire Français du fractionnement et des Biopharmaceutiques (LFB) ou à un autre EFS le cas échéant. Les IPD sont déclarées aux tutelles par le CHVETS si des PSL ont quitté l'EFS (l'informatisation de cette déclaration est en cours). En cas d'IPD relative à une séroconversion chez un donneur, une enquête descendante est mise en place et permet de s'assurer que le don antérieur n'a pas été effectué pendant la fenêtre sérologique ;
- ▶ le suivi épidémiologique des donneurs effectué avec les médecins du prélèvement, qui est également centralisé en régional ; les données relatives aux donneurs ayant un marqueur positif, en particulier les facteurs de risques, sont saisies par le CHVETS sur le logiciel EFS e-Qued avec transmission des informations à l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Autres missions

- ▶ La déclaration des incidents graves⁽³⁾ (IG) concerne toute la chaîne transfusionnelle depuis le prélèvement du donneur de sang jusqu'à la transfusion et le suivi du receveur de PSL. Les signalements sont faits au CHVETS qui assure la saisie régionale dans e-FIT. Quand le dysfonctionnement implique l'EFS, son analyse s'accomplit avec le service d'Assurance

Qualité et la direction ; des mesures préventives et correctives sont proposées et suivies. Une analyse des causes racines peut être nécessaire (définition en attente) ;

- ▶ le suivi des indicateurs et la collaboration avec l'Assurance Qualité ;
- ▶ la participation aux études scientifiques régionales ou nationales en collaboration avec les acteurs de la transfusion, coté ES ou EFS.

Le CHVETS

Il a un rôle d'interface avec les ES, l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'Afssaps, le pôle des Vigilances de l'EFS siège, l'InVS et le LFB.

Il est l'interlocuteur privilégié des tutelles.

Il collabore ainsi avec de multiples acteurs : correspondants des sites, responsables transversaux des diverses activités (en particulier prélèvement et distribution) et direction de l'ETS, correspondants de biovigilance, de matériovigilance, de réactovigilance et de pharmacovigilance, membres du pôle des vigilances EFS, correspondants d'hémovigilance des ES, présidents de CSTH, coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, membres de l'InVS et du LFB...

Le CHVETS coordonne les enquêtes relatives aux EIR graves, en particulier IBTT, TRALI, accidents ABO, toutes les enquêtes transfusionnelles ascendantes postérieures à la création de l'EFS en 2000 ainsi que toutes les enquêtes descendantes.

Il participe au Comité national d'Hémovigilance EFS, piloté par le responsable du pôle des Vigilance à l'EFS Siège, qui réunit 3 fois par an les CHVETS des différentes régions. Ces réunions, très riches en enseignements, permettent le partage des expériences et contribuent à l'homogénéisation des pratiques entre les différents ETS.

(2) IPD : L'information post-don est définie comme toute information communiquée à l'ETS après un don, concernant le donneur et mettant en cause la sécurité d'un ou plusieurs de ses dons antérieurs. Toutes les IPD pouvant comporter un risque sanitaire potentiel ou avéré et dont les PSL ont quitté l'ETS, sont notifiées à l'Afssaps.

(3) Un incident grave de la chaîne transfusionnelle est un incident lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de produits sanguins labiles, dû à un accident ou une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves, c'est-à-dire des effets indésirables entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide.

► Terrain

Certains CHVETS participent aux groupes de travail nationaux de l'Afssaps et de l'InVS.

Les difficultés du CHVETS résident dans la multitude des tâches et des interlocuteurs. Le champ d'application s'est étendu depuis 2006 et les moyens n'ont pas toujours suivi. Souvent il cumule d'autres fonctions (en particulier correspondant de site (s)). Il doit pouvoir compter sur un secrétariat dédié et sur son remplaçant. Il n'est pas facile d'homogénéiser les pratiques dans son propre ETS, compte tenu du nombre d'intervenants. Enfin, la bonne tenue des dossiers dépend de la qualité des informations et les réponses se laissent parfois attendre...

Mais cette multitude d'interlocuteurs rend également cette fonction très agréable, surtout quand on aime les échanges et les contacts! Il est passionnant d'avoir la vision de toute la chaîne transfusionnelle, de travailler avec tous les services de l'ETS, de pouvoir connaître le fonctionnement des ES en participant aux CSTH et aux formations.

L'évolution récente de l'hémovigilance intégrant l'analyse des incidents graves de la chaîne et des effets indésirables graves donneurs rend l'hémovigilance EFS encore plus intéressante.

Le CHVETS, au cœur des échanges et des réflexions visant à renforcer la sécurité transfusionnelle, ne s'ennuie jamais!

Dr Marie-Françoise LECOMTE DES FLORIS
Correspondante d'hémovigilance à l'EFS Bourgogne - Franche-Comté



 Terrain


Les spécificités de l'hémovigilance dans le service de santé des armées françaises, à propos d'un cas

Les spécificités de l'hémovigilance dans le service de santé des armées françaises n'apparaissent qu'au niveau des théâtres d'opérations extérieurs (OPEX) où le principe général est d'appliquer les règles nationales, tout en adaptant les procédures au contexte particulier.

Nous rapportons un incident grave de la chaîne transfusionnelle qui permet de mettre en évidence les adaptations de la procédure nationale au cas particulier de l'Évacuation Sanitaire (EVASAN) à partir d'un hôpital de campagne.

L'incident consiste en la transfusion d'une poche de Concentré de Globules Rouges (CGR) 24 heures après sa sortie de la banque de sang. Outre le dépassement du délai de transfusion après délivrance, il existe une erreur de conservation du CGR qui a été placé, dans un premier temps, dans le réfrigérateur du service de réanimation puis transfusé dans l'avion au cours de l'EVASAN, sans effet indésirable pour le receveur.

L'incident a été découvert par le responsable de la banque de sang, après l'évacuation du patient vers la France. Comme tout professionnel de santé, il a l'obligation de signaler cet incident, ce qu'il fait auprès de la directrice du Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA) qui a le rôle de correspondant d'hémovigilance de l'établissement générique « établissement de santé en OPEX ». La déclaration sur e-FIT et l'analyse de l'incident sont ensuite conduites conjointement avec le correspondant d'hémovigilance du CTSA.

Des mesures préventives sont mises rapidement en place, elles consistent à diffuser une note express rappelant, au niveau de l'hôpital de campagne, les bonnes pratiques de conservation des CGR après délivrance en OPEX.

Dans ce cas particulier, on note que la seule différence avec la procédure de métropole consiste en l'attribution de la charge de correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé en OPEX à la directrice du CTSA. Ce choix permet de disposer d'un personnel indépendant, compétent et pérenne, doté de pouvoir décisionnel rapide en cas de besoin.

Dans le cas présent, il a été déclaré un incident grave (IG) de la chaîne transfusionnelle.

Dr Anne SAILLIOL

Directrice du Centre de Transfusion Sanguine des Armées

Dr Benoît CLAVIER

Correspondant d'hémovigilance du CTSA



► Éclairage



Gestion des incidents de matériovigilance en transfusion sanguine

La matériovigilance, dans le décret 96-32 du 15 janvier 1996, a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux (DM) définis selon l'article L. 665-3 du Code de la Santé Publique comme « Tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales... »

Le champ d'application, à l'EFS, même s'il est assez large, est principalement couvert par les dispositifs de prélèvement de sang total et d'aphérèse.

Bien que sans obligation réglementaire, l'EFS a fait le choix en 2002 de nommer un Correspondant de Matériovigilance (CMV) dans chaque établissement de l'EFS.

Celui-ci a pour mission de centraliser, gérer et analyser les incidents de matériovigilance de son établissement. Il occupe une position transversale, il est en relation permanente avec la collecte, la préparation, la distribution et/ou la délivrance, l'assurance qualité et les autres vigilances, et est informé des incidents ou risques d'incidents de matériovigilance survenus dans son établissement et les établissements de santé qui en dépendent. Il en évalue la criticité (gravité, détectabilité, occurrence) et les risques au niveau régional et prend, le cas échéant, des mesures conservatoires: recommandations d'utilisation, vigilance accrue, mise en quarantaine d'un lot de dispositifs. Dans le même temps, un échange avec le Pôle Vigilances peut être utile pour analyser en commun la nécessité d'une déclaration aux tutelles et l'intérêt d'une information des autres établissements de l'EFS. Si l'incident atteint un certain niveau de criticité, la déclaration, effectuée au moyen du formulaire Cerfa N°10246*02 est adressée dans les plus brefs délais à l'unité de matériovigilance des implants et consommables de l'Afssaps, à l'EFS siège et au fabricant.

Dans tous les cas, et quelle que soit la criticité des incidents, le CMV informe le fournisseur et lui transmet le dispositif médical pour expertise, suit l'expertise et les mesures correctrices et en informe les utilisateurs.

En effet, lors de la survenue d'un incident de matériovigilance, l'Afssaps, le fournisseur et l'EFS (l'utilisateur), travaillent en partenariat, pour identifier la cause de l'incident et mettre en place rapidement des mesures correctrices. Dans le cas d'un défaut d'utilisation du dispositif, le fournisseur émet des recommandations, se déplace sur les sites pour accompagner les équipes. Dès lors qu'un défaut sur la chaîne de fabrication est

identifié, en fonction de l'étape, manuelle ou automatisée, et de la nature du problème, le fournisseur sensibilise ses opérateurs, met en place des vérifications supplémentaires, améliore, voire remplace un outillage. Le fournisseur est attentif à tout signalement ou déclaration concernant l'utilisation en routine des dispositifs. Il peut être amené à proposer des améliorations des séparateurs ou des dispositifs (ex: sécurisation par la mise en place d'alarme).

Au niveau national une évaluation des risques est nécessaire en relation avec l'Afssaps, en fonction de la criticité des incidents, pour une prise de décision, appliquée sur un ou plusieurs lots de dispositifs, une ou plusieurs références, voire un fournisseur, tout en s'assurant de maintenir la disponibilité constante de PSL pour tous les malades:

- vigilance accrue;
- mise en place de contrôles supplémentaires;
- mise en quarantaine;
- suspension;
- rappel de PSL préparés, distribués, délivrés, surveillance de patients transfusés.

La matériovigilance représente tout au long de la chaîne, du donneur au receveur, un élément essentiel de la sécurité transfusionnelle. Le correspondant de matériovigilance, pour accomplir sa mission, doit savoir sensibiliser les utilisateurs de DM à la matériovigilance, pour avoir la connaissance des incidents survenus dans son établissement, les analyser et pouvoir prendre si nécessaire les mesures conservatoires, tout en s'assurant de la disponibilité de produits sanguins pour les malades.

Dr Lisette HAUSER
EFS Île-de-France

► Éclairage



La biovigilance

Plus de sept ans après la publication du décret n°2003-1206 du 19 décembre 2003, la biovigilance atteint l'âge de raison et son organisation s'est vue renforcée encore récemment par la parution le 2 décembre 2010 d'une nouvelle fiche de déclaration.

Pour rappel, la biovigilance concerne la surveillance des incidents et des effets indésirables pouvant survenir tout au long de la chaîne de greffe des organes, tissus ou cellules et également la vigilance relative aux produits thérapeutiques annexes utilisés pour la conservation des organes et des tissus ou pour la mise en œuvre des procédés de thérapie cellulaire. Elle couvre donc un vaste éventail de pratiques médico-techniques et médico-chirurgicales. Cette multiplicité se traduit par une grande diversité des intervenants et des événements indésirables enregistrés dans le cadre de la biovigilance et dont vous pourrez prendre connaissance en lisant le rapport annuel de biovigilance disponible sur le site internet de l'Afssaps.

Les points communs de ces déclarations sont leur inscription dans un registre très étendu de pathologies le plus souvent gravissimes, l'absence d'alternative thérapeutique à la greffe et la pénurie de greffons. Ces éléments interagissent sur la balance bénéfices/risques et ont pour conséquence la tolérance dans certains contextes d'effets indésirables non négligeables. Une des difficultés de la biovigilance est donc de déterminer le degré d'imputabilité de la greffe (d'organe, de tissu, d'un produit de thérapie cellulaire) et l'impact de l'événement en termes de santé publique sur cette balance bénéfices/risques, lorsqu'elle est confrontée à un événement indésirable qui survient dans un contexte médical lourd comme peuvent l'être les suites d'une greffe.

L'enregistrement et l'analyse des incidents et des effets indésirables dans la base de biovigilance de l'Afssaps permettent de s'interroger sur les modalités de mise en œuvre des greffes et sur la formalisation et l'harmonisation des pratiques; celles-ci prennent place dans des établissements de santé dispersés sur tout le territoire national, avec une organisation marquée par une forte hétérogénéité dans le partage des tâches entre un ou plusieurs partenaires. L'analyse des déclarations a conduit différents groupes de travail, en lien avec la cellule ou la Commission nationale de biovigilance, à élaborer des recommandations destinées aux professionnels de santé dans le domaine de la thérapie cellulaire (courrier d'information sur le transport des cellules souches hématopoïétiques (CSH), sensibilisation relative à la survenue d'effets indésirables de type neurologique lors de l'administration de CSH – voir <http://www.afssaps.fr/Activites/Biovigilance/Biovigilance-des-cellules-souches-hematopoietiques-CSH>), de la greffe de cornées (groupe de travail ad hoc concernant le

recensement des effets indésirables lors des greffes en ophtalmologie – travail en cours) ou dans le domaine de la greffe d'organes (recommandations de l'Agence de la biomédecine – ABM – concernant les contaminations des liquides de conservation d'organes – <http://www.agence-biomedecine.fr/article/186>).

Un fort partenariat existe par ailleurs entre l'Afssaps et l'ABM en ce qui concerne la gestion des événements indésirables relatifs aux organes et aux CSH allogéniques. En pratique, l'Afssaps et l'ABM sont complémentaires dans la gestion au quotidien des événements entrant dans le champ de la biovigilance et des actions qui en découlent. En effet, la Direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe organes-tissus (DOPG) ainsi que le registre France greffe de moelle (RFGM) de l'ABM permettent d'alerter 24h/24 et 7j/7 les principaux acteurs du réseau lors de la connaissance d'un risque pour autrui dans le cadre des activités de prélèvements et de greffes allogéniques. Ces alertes descendantes et ascendantes entre la DOPG, le RFGM et les services de prélèvements et de greffes ont pour vocation de mettre en œuvre le plus rapidement possible les mesures conservatoires jugées utiles. À ce titre, toutes les déclarations adressées à la cellule de biovigilance de l'Afssaps sont systématiquement envoyées concomitamment à l'ABM pour information. L'enquête ainsi que les investigations complémentaires et les mesures correctives à mettre en œuvre le cas échéant restent du ressort de l'Afssaps et du correspondant local de biovigilance de l'établissement où a eu lieu l'événement à l'origine de l'alerte.

Néanmoins, l'analyse des quelques 200 déclarations annuelles montre un certain degré d'hétérogénéité nationale et régionale associé à une faible fréquence des déclarations lorsqu'on les rapporte au nombre d'organes, tissus et produits de thérapie cellulaire délivrés. Un travail de communication, de promotion et d'amélioration du système reste encore à faire afin que la biovigilance devienne un outil plus performant destiné, comme les autres vigilances sanitaires, à faire progresser l'état de santé de nos concitoyens. Comme toute démarche visant à améliorer la qualité, elle ne pourra se développer qu'avec des moyens et avec l'engagement des professionnels de santé français participant à la chaîne de greffe.

Dr Jacques-Olivier GALDBART

Responsable de la cellule Biovigilance - Département de l'évaluation des produits biologiques - Afssaps

► **Éclairage**



La coordination des vigilances à l'Afssaps...

La coordination des vigilances, mise en place en 1999 par le directeur général de l'Afssaps, a pour objectif de développer et renforcer la communication entre les réseaux nationaux de vigilances. Depuis septembre 2005, elle est directement rattachée à la Direction Générale au sein du CIVRASP (coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique) qui est un service scientifique avec des missions transversales dans des domaines tels que les vigilances, la gestion d'alerte, le suivi des plans de santé publique et l'innovation. Ce positionnement de la coordination des vigilances au sein du CIVRASP a pour objectif de lui permettre d'exercer au mieux ses fonctions transverses, du fait de sa vision globale et de sa connaissance des différents systèmes de vigilance de l'Afssaps.

La coordination des vigilances est constituée notamment d'un comité qui se réunit une fois par mois à l'Afssaps et est composé de tous les responsables des vigilances de l'Afssaps ainsi que de partenaires extérieurs comme l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), la Direction Générale de la Santé (DGS), la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence de la Biomédecine (ABM). Les réunions, d'une durée de 2 heures, se déroulent en deux temps :

- tour de table des cas marquants : présentation des cas impliquant plusieurs vigilances ou encore ayant fait l'objet d'une évaluation particulière et/ou ayant un impact médiatique ;
- réflexion sur des axes de travail transversaux : mise en place d'outils méthodologiques, de documents « cadres » communs aux vigilances, retour d'expérience sur des dossiers transversaux...

À titre d'exemple, les principaux dossiers traités par la coordination des vigilances ces dernières années ont été les suivants :

- la mise en place d'une procédure de gestion de crise : cette procédure est destinée à harmoniser la gestion au sein de l'Afssaps de signaux d'alertes transversaux et susceptibles de conduire à une crise ;
- la finalisation et publication du glossaire des termes relatifs aux vigilances : ce document s'adresse en priorité aux professionnels de santé et a pour objectif de constituer un outil pratique permettant d'améliorer le recueil, le contenu et la transversalité de

l'information. Il est cependant également destiné au grand public pour faciliter sa compréhension des vigilances des produits de santé et lui permettre ainsi de retrouver plus aisément les informations qu'il recherche, notamment sur le site Internet de l'Agence ;

- la mise en place d'une réflexion sur l'imputabilité dans les vigilances : cette réflexion a permis de faire un état des lieux des méthodes existantes afin de clarifier les objectifs de ces méthodes et la façon de les utiliser. Cet état des lieux peut maintenant servir de référence aux vigilances souhaitant mettre en place une méthode d'imputabilité ou encore souhaitant faire évoluer leur méthode ;
- le retour d'expérience sur certains dossiers [« les parabens », « les héparines »...] : les retours d'expérience sont très informatifs, en particulier lorsqu'ils sont ciblés sur les difficultés rencontrées, mais toutefois difficiles à mettre en place. En effet, les sujets sont rarement clos et cet exercice nécessite un travail de synthèse important avec le concours de tous les acteurs impliqués ;
- la participation à la mise en place des nouveaux systèmes de surveillance des événements indésirables liés aux soins : au-delà des vigilances relevant de l'Afssaps, de nouveaux systèmes de surveillance liés aux pratiques de soins sont apparus. Ces systèmes font intervenir des acteurs comme l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la Haute Autorité de Santé (HAS). Une articulation entre ces nouveaux systèmes de surveillance liés aux soins et les vigilances « produits de santé » de l'Afssaps est nécessaire. La coordination des vigilances, du fait de sa connaissance de toutes les vigilances de l'Afssaps, est l'interlocuteur privilégié des autres agences pour la mise en place de ces échanges ;



► Éclairage

► la mise en place d'un processus « assurer la vigilance » : ce processus s'inscrit dans le cadre du SMQ (système de management de la qualité) de l'Afssaps et porte sur le fonctionnement de chaque vigilance en rassemblant les sous processus et procédures correspondantes. Des réunions de revues de processus, pilotées par la coordination des vigilances, destinées à optimiser le fonctionnement des vigilances, ont lieu régulièrement depuis 2007.

En 2009 et 2010, la coordination des vigilances a été fortement impliquée dans les travaux du chantier CASA (Comité d'Animation des Systèmes d'Agences) sur le thème des systèmes de vigilances et surveillance. Ce chantier a pour objectif de faire l'analyse des différents dispositifs existants afin d'identifier les besoins d'amélioration. Dans ce cadre, il a été demandé aux vigilances de l'Afssaps, ainsi qu'aux autres institutions, d'établir un état des lieux descriptif de leur dispositif avec notamment les moyens mis en œuvre, le volume des signalements, les points forts et les points faibles et les pistes d'amélioration. Cet état des lieux descriptif de tous les systèmes existants pourra constituer un document de référence intéressant, à usage de tous les correspondants des systèmes de vigilances et surveillance.

Par ailleurs, sur le site Internet de l'Afssaps, en plus des portails spécifiques à chaque vigilance, il existe un portail dédié à la coordination des vigilances introduisant la notion de vigilance sanitaire et permettant une bonne articulation des huit vigilances de l'Afssaps.

Ce portail a pour objectif de présenter des informations générales sur les vigilances ainsi que sur les travaux et les publications du comité de la coordination des vigilances. Il est maintenant possible de consulter des documents pratiques tels que l'annuaire des vigilants, les modalités de déclarations des correspondants des vigilances à l'Afssaps, des tableaux synthétisant l'organisation des vigilances ou encore les dispositions réglementaires en vigueur pour chaque vigilance.

La coordination des vigilances publie aussi un bulletin des vigilances: [http://www.afssaps.fr/Activites/Coordination-des-vigilances/Coordination-des-vigilances/\(offset\)](http://www.afssaps.fr/Activites/Coordination-des-vigilances/Coordination-des-vigilances/(offset)) avec une périodicité de 2 à 3 mois et diffusé sur le site Internet de l'Afssaps. Ce bulletin est composé d'un éditorial évoquant un sujet « général » et de brèves spécifiques à chaque vigilance. Ces brèves portent sur un cas marquant et sont rédigées par les personnes en charge du dossier. Depuis septembre 2005, 53 bulletins des vigilances ont été publiés et des enquêtes de satisfaction sont réalisées régulièrement.

Florence LEPAGNOL et Pascale MAISONNEUVE

DG / CIVRAS (coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique)

► Terrain



Cas clinique : à propos d'une hémolyse intravasculaire après allogreffe et transfusion

Receveur:

Patiente de 49 ans, de groupe A positif, présentant un lymphome non hodgkinien à variété histologique du manteau de stade IV diagnostiqué en 2002, en seconde rémission complète après radio et chimiothérapie, en attente d'allogreffe après échec de recueil de cellules souches autologues.

En janvier 2005, une allogreffe géno-identique est prévue avec donneur intra-familial et conditionnement non myéloablatif (TBI* 2 Grays, Fludarabine).

Donneur de cellules souches:

Donneur intra-familial de 50 ans, de sexe féminin et de groupe sanguin O positif.

Constitution du greffon:

J0: Prélèvement par cytophérèse de cellules souches sanguines, après mobilisation par G-CSF.

J1: Deuxième prélèvement par cytophérèse de cellules souches sanguines.

Un prélèvement complémentaire de moelle osseuse est effectué en raison de l'insuffisance en cellules CD34+ des produits obtenus par cytophérèse.

Tous les constituants du greffon sont déplasmatisés en contexte d'incompatibilité ABO mineure.

Allogreffe en deux temps:

J0 et J1: Administration des cellules souches sanguines ($2,3 \cdot 10^6$ /kg CD34 et $63 \cdot 10^7$ /kg CD3).

J5: Administration des cellules souches médullaires ($2,2 \cdot 10^6$ /kg CD34 et $1,2 \cdot 10^7$ /kg CD3).

Transfusions:

J8: Transfusion d'un concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) CMV- irradié A+.

J9: Transfusion de 3 concentrés de globules rouges (CGR) phénotypés CMV- irradiés A+ (frissons à la fin du 1^{er} CGR) et d'un CPA CMV- irradié A+.

J10: Transfusion d'un CGR phénotypé CMV- irradié A+.

* TBI: Total Body Irradiation.

→ Évolution clinique et biologique

	J4	J6	J7	J8	J9	J10	J11
Clinique				GVH aiguë digestive et cutanée	Déglobulisation (Dyspnée - angoisse)	Déglobulisation massive avec dyspnée, angoisse	Décès du patient
Hb g/L		9,6	8,4	7,5	4,8	5,6	
GB		1,5	1,5	2	1,3	1	
Créatinine μ mole/L		100	159	178	153	209	
Bilirubine μ mole/L		8	19	18	47	104	
Haptoglobine g/L		2,65		1,93		0,06	
Résultats immuno-hémato	RAI neg, Ac Anti HLA neg					RAI neg	
Test direct d'agglutination (CD)		neg				Pos IgG ++ et C3d ++	
Transfusion				1 CPA CMV neg irradié A pos	3 CGR* A pos et 1 CPA CMV neg irradié A pos	1 CGR A pos CMV neg irradié A pos	

* Frissons à la fin de la transfusion du 3^e CGR

Examens complémentaires (réalisés a posteriori):

- Cultures des 2 CGR dont la transfusion a été suivie de frissons: négatives.
- Groupe ABO de la patiente sur prélèvements du:
 - J6: A (double population aux épreuves de Beth Vincent et Simonin).
 - J10: A (importante double population à l'épreuve de Beth Vincent) et O (anti A très fort à l'épreuve de Simonin).
- Épreuve directe de compatibilité entre les hématies des CGR dont la transfusion a été suivie de frissons, négative avec le sérum du receveur du J6 et positive avec le sérum du receveur du J10.

► Terrain

- Titrage des anticorps anti A et anti B du donneur (sur prélèvement conservé en plasmathèque) :

Anticorps Immuns: anti A1= 1/32 et anti B=1/32,

Anticorps naturels: anti A1= 1/64 et anti B=1/64.

Analyse

L'allogreffe, caractérisée par un conditionnement atténué et un greffon particulièrement riche en cellules lymphocytaires, sera suivie d'une réaction précoce du greffon contre l'hôte (GVH cutanée aiguë confirmée histologiquement à J8). En contexte d'incompatibilité ABO mineure (patiente A, donneur O), elle sera aussi compliquée par la destruction des hématies de la patiente, révélée par des stigmates biologiques d'hémolyse dès le 7^e jour, hors contexte transfusionnel. Ce processus d'allo-réactivité, authentifié par la détection d'anticorps immuns et hémolysants anti A et anti B chez le donneur, aura aussi pour conséquence la lyse des hématies apportées par les transfusions.

→ Discussion

Biovigilance

L'hémolyse induite par la présence dans le greffon de lymphocytes allo-réactifs contre les antigènes du système ABO (A et B) du receveur n'est pas rare. Elle survient particulièrement avec des greffons de cellules souches issues de sang périphérique (très riches en lymphocytes) de donneurs O, chez des receveurs A après conditionnement atténué. Elle peut être prévenue par des échanges érythrocytaires avec des hématies O, avant la greffe, comme le pratiquent certaines équipes et pas seulement par la déplasmatisation du greffon. Dans le cas rapporté, l'importance du nombre de CD3 apportés et le caractère non ablatif du conditionnement ont vraisemblablement constitué des facteurs aggravants.

Hémovigilance

D'un point de vue transfusionnel, la transfusion d'hématies A a aggravé le processus d'hémolyse en apportant un substrat aux anticorps anti A du donneur.

À la suite de cet incident, les procédures transfusionnelles après allogreffe en incompatibilité mineure et majeure ont été revues au cours de plusieurs réunions entre l'EFS et l'établissement de soins.

Des procédures spécifiques aux allogreffes ont été mises en place :

- pour la prescription, par la mention sur toutes les prescriptions de CGR ou de CPA de l'allogreffe et par l'entrée dans le système d'information de l'EFS du protocole transfusionnel du patient, par le responsable de la distribution ;
- pour la sécurisation des transfusions, par la récupération par le correspondant d'hémovigilance de l'ES des déterminations et cartes de groupe dans les dossiers des autres services de l'établissement où le patient a pu séjourner avant la greffe.

Conclusion

En contexte d'allogreffe et de transfusion, ces événements ont été traités à la fois en biovigilance et en hémovigilance au sein des établissements de santé et de transfusion concernés. Leur étude n'a pas permis d'en établir avec certitude l'imputabilité en raison de l'intrication de la lyse érythrocytaire et de la GVH, concomitantes d'une pneumopathie hypoxémiant sévère en période d'aplasie profonde et d'une défaillance multi-viscérale.

Dr Dominique BASTIT

Correspondante de biovigilance de l'EFS Normandie

Dr Agnès BAZIN

Correspondante d'hémovigilance CHU Caen.

Bibliographie

- Salmon J.P., Michaux S., Hermanne J.P., Baudoux E., Gerard G., Sontag-Thull D., Fillet G., Beguin Y. Delayed massive immune hemolysis mediated by minor ABO incompatibility after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 1999;39:824-7.
- Mathieu-Nafissi S., Janot C. Le suivi immunohématologique et la sécurité transfusionnelle dans les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. *Transfus Clin Biol* 2003;10:51-60.
- Bolan C.D., Childs R.W., Procter J.L., Barrett A.J., Leitman S. F. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *British Journal of Haematology* 2001;112;787-795.
- Worel N., Greinix H.T., Supper V., Leitner G., Mitterbauer M., Rabitsch W., Fischer G., Rosenmayr A., Höcker P., Kalhs P. Prophylactic red blood cell exchange for prevention of severe immune hemolysis in minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion* 2007;47;1494-1502.

Terrain



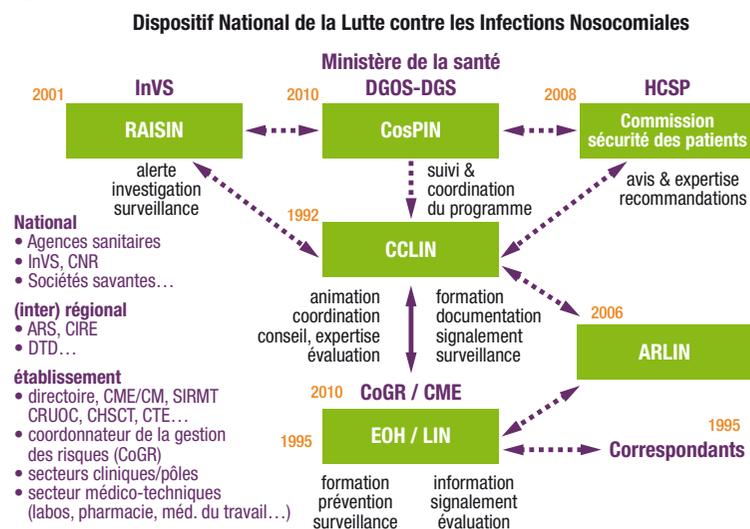
Lutte contre les infections nosocomiales: organisation, fonctionnement en quelques mots...

<http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/LIN/Dispositif.html>

L'ensemble des actions engagées s'inscrit depuis 1995 dans un programme national de lutte contre les infections nosocomiales. Le dernier en date est le programme national 2009-2013 de lutte contre les infections nosocomiales qui comprend 6 orientations avec pour objectifs de réduire la fréquence des infections nosocomiales (IN) et la résistance bactérienne aux antibiotiques:

1. promouvoir une **culture partagée de qualité et sécurité des soins**;
2. optimiser le recueil et l'utilisation des données de **surveillance**;
3. anticiper et détecter l'émergence d'**agents pathogènes à potentiel épidémique**;
4. maintenir **l'usager** au centre du dispositif;
5. améliorer **l'organisation du dispositif** de prévention des IN;
6. promouvoir la **recherche** sur les IN.

Organigramme



La lutte contre les infections nosocomiales s'appuie sur un dispositif spécifique de structure pyramidale comportant :

1. **dans chaque établissement de santé**, la CME et le coordonnateur de la gestion des risques, les acteurs de la lutte contre les infections nosocomiales (coordonnateur LIN, responsable signalement, correspondants en hygiène) et l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) ;
2. **cinq centres interrégionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales** (CCLIN: Paris-Nord, Est, Ouest, Sud-Est, Sud-Ouest) créés en 1992, avec une mission d'orientation, de coordination et de soutien de l'action auprès des établissements de santé, relayés par les **antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales - ARLIN** (mai 2006) pour les missions de proximité ;
3. organe de liaison avec le ministère, la **Cellule Infections Nosocomiales** de la DGOS a pour mission la coordination et le suivi des actions au niveau national. Elle est appuyée par le comité de suivi de la prévention des IN (CosPIN) qui définit le programme de LIN, fait des propositions de mise en œuvre des actions du programme, en assure le suivi et propose des méthodes d'évaluation. Elle travaille en collaboration avec la DGS et la DGCS (EHPAD et établissements médico-sociaux) ;
4. en vue de mettre en œuvre, de coordonner et de valoriser au niveau national les informations produites par les dispositifs de surveillance et d'alerte, le **RAISIN** (Réseau national d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des IN) a été créé en 2001, issu d'un partenariat entre l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les 5 CCLIN ;
5. enfin au niveau national depuis 2004, la commission spécialisée « sécurité des patients : IN et autres effets indésirables (EI) liés aux soins et aux pratiques » du Haut conseil de santé publique fournit une expertise en matière d'évaluation et de gestion du risque infectieux et élabore des recommandations dans ce domaine.



 Terrain



Bilan des signalements d'hépatite C au CCLIN Paris Nord depuis 2001 : risque transfusionnel ou lié aux soins ?

XXII^e Congrès national de la SF2H - 8, 9 et 10 juin 2011

→ Introduction

Le signalement des infections nosocomiales aux CCLINs et aux autorités sanitaires a été mis en place par décret en juillet 2001⁽¹⁾. Parmi les critères de signalement, on retrouve en premier lieu les infections rares ou inhabituelles par le micro-organisme responsable mais également toute infection liée à une pratique ayant pu exposer d'autres patients au même risque. La transmission nosocomiale ou lors des soins de l'hépatite C rentre tout à fait dans ce cadre. Historiquement, les 2 modes principaux de contamination par le virus de l'hépatite C étaient la toxicomanie et la transfusion sanguine. Aujourd'hui, la toxicomanie est à l'origine de 60 % des cas et la transmission sexuelle est responsable d'une part non négligeable de cas (15 %)⁽²⁾. Depuis la mise en place du test de dépistage génomique rapide, le risque résiduel après transfusion a considérablement diminué, estimé à 1/10 millions de dons soit environ 1 don infecté tous les 3 ans*. La transmission du virus de l'hépatite C (VHC) liée à des pratiques médicales (endoscopie digestive, anesthésie, hémodialyse, chirurgie...) a été rapportée à plusieurs reprises depuis une quinzaine d'années. Les cas décrits concernaient des patients mais aussi des soignants, la transmission s'effectuant de soignant à patients (partages de produits anesthésiques entre le soignant contaminé et ses patients...), de patient à soignant (au cours d'accident exposant au sang avec un patient porteur) ou de patient à patient (lors du partage de produit injectable ou de matériel entre un patient porteur et des patients indemnes)⁽³⁾.

Dans le cadre des signalements d'hépatite C nosocomiale reçus au CCLIN Paris Nord depuis 2001, un cas de séroconversion ou d'hépatite C aiguë chez un patient ayant été exposé à des soins et transfusé, a fait systématiquement l'objet d'une enquête transfusionnelle mais aussi d'une investigation concernant les soins pratiqués. L'objectif de cette étude est de décrire les cas de contamination par le VHC potentiellement liée aux soins et/ou à la transfusion, signalés au CCLIN Paris Nord.

→ Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir des signalements d'infections à VHC reçus au CCLIN Paris Nord depuis 2001.

Les cas signalés ont conduit à des investigations réalisées par les équipes des établissements de santé, le CCLIN et/ou les autorités sanitaires. Il s'agissait d'enquêtes épidémiologiques à partir de revues de dossiers, de planning opératoire, de dépistages de patients potentiellement exposés et de soignants. Des analyses phylogénétiques ont parfois été réalisées par le centre national de référence des hépatites C⁽⁴⁾ afin de comparer les souches de plusieurs porteurs du virus. Des évaluations de pratiques ont été réalisées afin de déceler d'éventuelles failles susceptibles d'avoir permis la transmission du virus.

L'Établissement Français du Sang a assuré l'enquête transfusionnelle à chaque fois qu'une transfusion de produits sanguins labiles (PSL) avait eu lieu et pouvait être impliquée dans la transmission⁽⁵⁾.

→ Résultats

Au total, 35 cas de séroconversions à VHC potentiellement liés aux soins ont été signalés chez des patients sans facteur de risque personnel d'hépatite C. Le caractère nosocomial a pu être confirmé dans près de la moitié des cas (17 cas : 16 patients et 1 soignant). Treize patients avaient reçu une transfusion. Les enquêtes transfusionnelles menées ont toutes écarté l'imputabilité des transfusions. Parmi les patients transfusés, 3 ont également eu des soins considérés, après enquête, comme à l'origine de la transmission. Plusieurs cas groupés liés aux soins sont à rapporter à l'anesthésie générale, avec partage de flacon et/ou de matériel d'injection entre patients avec un patient porteur du virus en début de session opératoire ou d'endoscopie. Un manque de respect des précautions standard (hygiène des mains, port de gants lors des poses de voies veineuses ou de manipula-

► Terrain

tions de matériels exposant au sang...) a été fréquemment retrouvé à l'origine probable de la transmission. Le mésusage ou le défaut de désinfection d'un dispositif médical (glucomètre, endoscope) ont également été incriminés. Deux cas ont été acquis au décours d'une chirurgie très lourde à très haut risque d'exposition au sang et pour laquelle le patient a été transfusé: un cas en greffe hépatique où l'un des patients receveur de la moitié d'un foie indemne a été contaminé par le virus de l'autre patient receveur greffé lors de la même session opératoire; l'autre cas a subi une chirurgie cardiaque après (même bloc, équipe) un patient porteur du même virus. Dans ces 2 cas, aucune pratique à risque n'a pu être identifiée à posteriori. Dans le premier cas, la transmission a pu avoir lieu lors des manipulations du greffon et dans l'autre, un temps trop court pour le bionettoyage entre les 2 interventions a été évoqué (tableau).

→ Discussion

Le signalement des infections nosocomiales fait aujourd'hui partie du système français de veille sanitaire. Dans certains cas, il s'articule avec d'autres systèmes de vigilance comme la déclaration obligatoire des infections (rougeole, tuberculose, toxi-infections alimentaires...), la pharmacovigilance (lots de produits contaminés...) ou l'hémovigilance, c'est le cas en matière de transmission de virus hématogènes comme le VHC. Dans l'expérience du CCLIN Paris Nord depuis 2001, plusieurs cas ont soulevé la question de l'origine de la contamination: transfusion ou acte de soin. Les enquêtes transfusionnelles n'ont jamais retrouvé d'élément en faveur d'une transmission à partir d'un donneur positif. Ce qui confirme les statistiques nationales en matière de risque transfusionnel puisque le risque résiduel après transfusion a considérablement diminué*, en revanche, les enquêtes autour des pratiques de soin ont soulevé plusieurs manquements ou défauts susceptibles d'avoir permis la transmission du virus. Cependant, ces cas restent rares et ne permettent pas d'expliquer la survenue de tous les cas d'hépatite C chez les non-toxicomanes. Suite à plusieurs signalements de cas groupés d'hépatite C en rapport avec l'anesthésie générale (2001-2002), une enquête déclarative sur les pratiques en anesthésie avait été réalisée qui avait montré que les pratiques de partage de flacon de produit anesthésique ou de seringue étaient encore d'actualité malgré les recommandations de la SFAR de 1997⁽⁶⁾. L'endoscopie digestive est considérée depuis longtemps comme un facteur de risque d'acquisition de

l'hépatite C⁽⁷⁾ ainsi que l'hémodialyse⁽⁸⁾. En ville, certaines pratiques invasives ont été décrites comme potentiellement vectrices de l'hépatite C lorsque le matériel utilisé est partagé (acupuncture, tatouages, chirurgie dentaire...)^(9,10).

L'étroite collaboration de structures telles que les CCLINS, en lien direct avec les équipes soignantes des établissements de santé, l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Afssaps et les agences régionales de santé (ARS) est indispensable à la meilleure connaissance des mécanismes de transmission de l'hépatite C.

A. CARBONNE, Y. HASSANI, D. LANDRIU, M. AGGOUNE, P. ASTAGNEAU
CCLIN Paris-Nord, 96 rue Didot 75014 Paris
<http://www.cclinparisnord.org>

Tableau : Description des transmissions nosocomiales chez des patients

Procédure invasive	Mode de contamination suspecté	Nombre de cas acquis
Endoscopie sous AG	Défaut des « précautions standard » lors de l'AG	1
Petite chirurgie sous AG	Partage de flacons d'anesthésique	3
Endoscopie digestive et arthroscopie sous AG	Partage de seringue	3
Endoscopie digestive sous AG	Défaut des « précautions standard » lors de l'AG	2
Glycémie capillaire	Partage d'autopiqueurs	1
Endoscopie digestive	Défaut de désinfection du DM	1
Transplantation hépatique**	Manipulation du greffon lors de la transplantation (coreceveuse VHC+)	1
Hémodialyse	Défaut de « précautions standard »	1
Hémodialyse**	-	1
Chirurgie cardiaque**	Défaut de « précautions standard »	1
Radiologie interventionnelle	Partage de flacons de produits de contraste	1

AG : anesthésie générale ; DM : dispositif médical.
** Acte de soin à risque chez un patient transfusé.

► Terrain

Références

*http://www.invs.sante.fr/publications/2011/donneurs_sang_1992_2009/surveillance_donneurs_1992_2009.pdf

- (1) Décret n°2001-671 du 26 juillet 2001 relatif à la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé et modifiant le code de la santé publique.
- (2) Centers for Diseases Control and prevention. National HepatitisC Prevention Strategy, 2001. 21 pages. Disponible sur <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/Strategy/PDFs/NatHepCPrevStrategy.pdf>
- (3) Société Française d'Hygiène Hospitalière. Information des patients exposés à un risque viral hématogène - guide méthodologique, 2006. 72 pages.
- (4) Germain JM, Carbonne A, Thiers V, Gros H, Chastan S, Bouvet E, Astagneau P. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 789-92.
- (5) Circulaire DGS/DH n° 96-499 du 6 août 1996 relative à la conduite à tenir en cas de découverte d'une séroconversion ou d'une sérologie positive chez un receveur de produits sanguins labiles ainsi qu'aux suites à donner aux demandes d'enquêtes des établissements de transfusion sanguine sur les receveurs de produits sanguins labiles présentant un risque viral.
- (6) Carbonne A, Veber B, Hajjar J, Zaro-Goni D, Maugat S, Segulier JC, Chalfine A, Blanckaert K, Aggoune M, Auboyer C. Evaluation des pratiques en anesthésie exposant au risque infectieux par transmission croisée. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25: 1158-64.
- (7) Delarocque-Astagneau E, Pillonel J, de Valk H, et al. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C: approches méthodologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006; 54: s5-14.
- (8) Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 752-60.
- (9) Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e928-40.
- (10) Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1231-6.

 Terrain


Gestion des informations d'hémovigilance par le LFB-BIOMEDICAMENTS et par l'Afssaps

Le plasma pour fractionnement, issu des dons de sang total ou d'aphérese collectés en France par l'EFS et par le CTSA, est fractionné par le laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS pour la préparation de médicaments dérivés du sang (MDS). Dans le contexte des autorisations de mise sur le marché (A.M.M.) de ces médicaments, le laboratoire a l'obligation de recueillir les informations d'hémovigilance en provenance des établissements de collecte. Ces informations sont ensuite transmises à l'Afssaps. Les modalités de recueil et de traitement de ces informations sont décrites dans une partie spécifique du dossier d'A.M.M., dénommée Plasma Master File (PMF). L'objectif est de prendre rapidement toute mesure destinée à garantir la sécurité des MDS impactés par une information relative à un don utilisé pour leur préparation.

Les informations d'hémovigilance sont de nature variée. Elles concernent notamment des informations post-don relatives aux critères de sélection des donneurs et à la qualification biologique des dons. Ces informations peuvent par ailleurs concerner des produits sanguins labiles (PSL) et elles seront traitées dans ce cadre par l'hémovigilance.

Conformément au cahier des charges plasma pour fractionnement établi avec les textes réglementaires en vigueur (Bonnes Pratiques Transfusionnelles, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments dérivés du sang), les centres fournisseurs de plasma (EFS régionaux et CTSA) doivent notifier à LFB-BIOMEDICAMENTS toute information susceptible de remettre en cause la qualité et la sécurité du plasma destiné au fractionnement. Ces informations sont transmises au service hémovigilance de LFB BIOMEDICAMENTS par l'intermédiaire de 3 formulaires de notifications d'hémovigilance (Information post-don concernant les risques d'agents transmissibles non conventionnels (ATNC), Information post-don concernant les séroconversions et les non séroconversions et Informations post-transfusion). Chaque signalement du réseau transfusionnel (SRT) est enregistré dans un système d'information spécifique et dédié à l'hémovigilance, un numéro de dossier SRT est créé et une traçabilité descendante est réalisée. Cela signifie que le devenir des poches de plasma concernées le jour du signalement est recherché: plasma encore en stock ou plasma fractionné (produits intermédiaires de fabrication ou produits finis). Selon le type de signalement, les lots de médicaments dérivés du sang non distribués issus des poches de plasma concernées peuvent être mis

en quarantaine. Ce dispositif s'applique également aux dons de plasma importés par LFB-BIOMEDICAMENTS et fractionnés dans le cadre de ses A.M.M.

Le circuit de transmission des informations entre le service HémoVigilance LFB-BIOMEDICAMENTS et l'Unité en charge des MDS à l'Afssaps a été organisé sous sa forme actuelle à partir de 2004. L'Afssaps est informée immédiatement de toute information susceptible d'avoir un impact sur les lots de MDS fabriqués, par une fiche de signalement, en l'attente des résultats de l'enquête. Les autres informations sont transmises sous forme d'un bilan mensuel. Dans les rares cas où il est avéré qu'un don entré dans le fractionnement avait été prélevé pendant la fenêtre silencieuse au regard d'un marqueur biologique d'une infection virale ou qu'il était issu d'un donneur découvert à posteriori atteint d'une forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), une fiche d'alerte est envoyée à l'Afssaps. La fiche d'alerte donne lieu à une évaluation du risque et si nécessaire à la prise de mesures spécifiques par l'Afssaps. Les fiches de signalement et d'alerte conduisent ensuite à une fiche de clôture.

Dans le cas d'une information relative à une maladie de Creutzfeldt-Jakob chez un donneur de sang, le circuit entre l'EFS, le CTSA, LFB-BIOMEDICAMENTS et l'Afssaps s'articule avec celui du réseau national de surveillance des MCJ et maladies apparentées coordonné par l'InVS.

À titre d'illustration dans le cas d'une information post-don de MCJ, les actions mises en place au niveau de LFB-BIOMEDICAMENTS dépendent de l'état des poches de plasma concernées:

- ▶ les poches en stock sont immédiatement placées en quarantaine et ne font pas l'objet d'une notification immédiate à l'Afssaps;
- ▶ en revanche pour les poches fractionnées, une traçabilité des lots de MDS issus des dons concernés est réalisée avec une mise en quarantaine des lots de MDS pour les dons prélevés depuis moins de 5 ans. Cette mesure est maintenue pendant toute la durée de l'enquête. L'Afssaps est immédiatement informée de son côté par une fiche de signalement et le cas échéant par une fiche d'alerte, selon les situations comme le détaille le logigramme présenté ci-après.



► Terrain

En fonction des conclusions de l'enquête, le pharmacien responsable décidera :

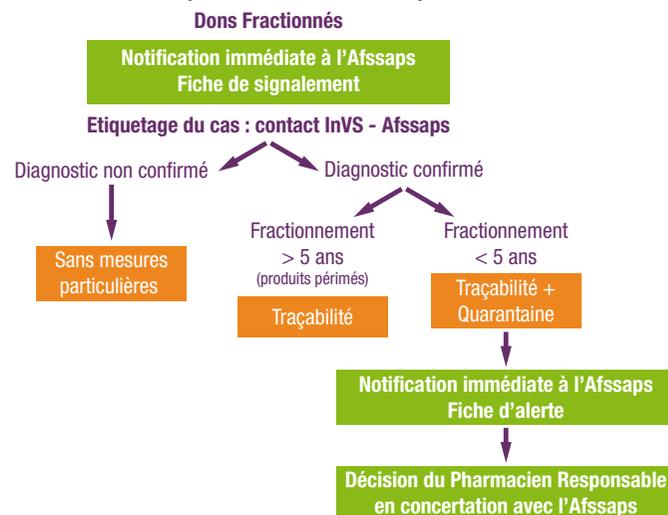
- soit de lever les mesures de quarantaine si le cas n'est pas confirmé;
- soit de détruire les poches de plasma, les produits intermédiaires et les lots de MDS non distribués placés en quarantaine et de rappeler les lots de MDS distribués, si le cas est confirmé.

Cette décision est prise en concertation avec l'Afssaps au vu des résultats de l'enquête.

Lors de mesures de rappel de lots de MDS distribués, la circulaire n°98/231 du 9 avril 1998 « relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux PSL et aux MDS, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins » définit les cas dans lesquels l'information doit être donnée aux prescripteurs et aux patients. Ces informations sont reprises dans la lettre de rappel.

Dans le cas d'un signalement relatif à un marqueur biologique d'une infection virale, le principe de gestion est analogue.

Gestion d'une information post-don chez un donneur présentant une MCJ



Le bilan sur les 5 dernières années montre une augmentation des informations d'hémovigilance, corrélée à celle du nombre d'unités de plasma réceptionnées. La valeur ponctuelle élevée de 2009 résultait de signalements par excès de tests de dépistage initialement positifs et non confirmés au test de confirmation, concernant du plasma importé.

En 2010, environ 150 000 litres de plasma importé assurent au LFB l'approvisionnement nécessaire en plasma pour son développement international.

	2006	2007	2008	2009	2010
Nombre de SRT	1 196	1 287	1 308	1 828	1 446*
dont fiches d'alerte	5	5	4	5	5
Nature de l'alerte	MCJ sporadique (3) Hépatite B (2)	MCJ sporadique	MCJ sporadique	MCJ sporadique ou apparentée	MCJ sporadique ou apparentée (3) Hépatite B (2)
Mesures prises	1 rappel	2 rappels		1 rappel	1 rappel 1 situation de rappel conduisant à une information ciblée pour un produit dont la commercialisation a été arrêtée fin 2009.

* Dans le cadre de la procédure d'hémovigilance en place au LFB, les mesures mises en œuvre ont permis en 2010 d'écarter 616 poches contribuant ainsi à la qualité et la sécurité des MDS fabriqués.

Le nombre d'alertes est stable et concerne principalement les cas de donneurs diagnostiqués, ultérieurement au don, atteints d'une MCJ sporadique. Tous les rappels effectués sur 2006-2010 l'ont été pour ce motif; cette mesure de rappel systématique en France, basée sur le principe de précaution, reste discutée^(1,2). La différence entre le nombre d'alertes et de rappels s'explique par le fait que souvent plusieurs années se sont écoulées entre le dernier don et l'apparition des symptômes; tous les lots de MDS étaient ainsi périmés à la date de l'alerte. S'agissant d'un risque théorique, il est rappelé que conformément à l'article L-1111-2, introduit dans le code de la santé publique par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, et à la circulaire du 9 avril 1998 précitée, il n'y a pas nécessité d'informer systématiquement et nominativement les patients.

» Terrain

La survenue d'un cas de variant de la MCJ (v-MCJ) conduirait aussi à une mesure de rappel, et à l'information nominative des patients dans certains cas.

Pour les marqueurs d'une infection virale, les mesures efficaces de sélection clinique des donneurs, de qualification biologique des dons et de mise en quarantaine avant le fractionnement des poches de plasma pendant une période de 90 jours, à compter de la date du don, permettant le recueil et la gestion de toute information d'hémovigilance, expliquent le risque résiduel très faible de prélever un donneur pendant la fenêtre silencieuse des tests effectués et de fractionner le don de plasma concerné, d'où le très petit nombre d'alertes. Pour chaque alerte sur la période 2006-2010 concernant des produits distribués, l'évaluation au cas par cas pour chaque MDS a permis de conclure à un risque négligeable de transmission, et compatible avec l'analyse de risque validée dans les dossiers d'A.M.M., justifiant de ne pas procéder au rappel des lots en cours de validité. 15 % des poches de plasma concernées par une enquête d'hémovigilance sont notifiées dans les 90 jours qui suivent le prélèvement du don. Ces notifications permettent de détruire la moitié des poches orientées en destruction.

La couverture des besoins au plan thérapeutique est un critère qui peut également être pris en compte.

En conclusion, la gestion des informations d'hémovigilance est l'un des éléments qui garantissent la qualité et la sécurité du plasma destiné à la fabrication des MDS et par là même la sécurité de ces médicaments et des patients auxquels ils sont administrés.

Jean-François LEGRAS

Unité des médicaments biologiques et issus des biotechnologies - Afssaps

Catherine GERVAL

Responsable HémoVigilance - LFB-BIOMEDICAMENTS

(1) Analyse de risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) et de la forme sporadique de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé d'origine humaine. Rapports Afssaps. 2000-2009 (www.afssaps.sante.fr)

(2) Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français. ABALLEA Pierre, VIEILLERIBIERE Jean-Luc. France. Inspection générale des affaires sociales. Janvier 2011 (www.ladocumentationfrançaise.fr)

» Flash info

L'étude SFVTT- 01 sur la **prévalence de l'hémosidérose post-transfusionnelle** est maintenant finalisée et en cours de diffusion.

Le texte, précisant les objectifs, la méthodologie, le déroulement de l'étude et le recueil des données, sera prochainement disponible sur le site de <http://www.sfvtt.org>

Cet effet secondaire, peu étudié jusqu'ici, a maintenant une place capitale en sécurité transfusionnelle. L'allongement de l'espérance de vie, l'arrivée de chimiothérapies efficaces dans les myélodysplasies, l'essor des échanges érythrocytaires dans les drépanocytoses, l'existence de nouveaux chélateurs du fer par voie orale, sont autant de raisons pour mobiliser le réseau français d'hémovigilance.

L'étude sera aussi l'occasion de renforcer notre partenariat avec les cliniciens référents en les aidant à identifier leurs patients cibles.

Dr Silvana LEO-KODELI

Correspondant d'hémovigilance
Centre Hospitalier Régional d'Orléans

Dr Philippe RENAUDIER

Correspondant d'hémovigilance
Hospices civils de Lyon

▶ Actualité



Prochains congrès 2011 - 2012

Congrès	Intitulé	Date	Lieu	Liens internet
ISFA	8th Congress of the International Society for Apheresis	14-17 septembre 2011	University Hospital, Vienna - Austria	http://www.niere-hochdruck.at/fileadmin/Dokumente/Veranstaltungen/ISFAS_2011_1._Ankuendigung.pdf
WFH World Federation of Hemophilia	Seventh WFH Global Forum on the Safety and Supply of Treatment Products for Bleeding Disorders	22-23 septembre 2011	Montreal, Canada	http://www.wfh.org/index.asp?lang=EN
The Society for the Advancement of Blood Management	Annual meeting	22-24 septembre 2011	Philadelphia, USA	http://www.sabm.org/meetings/am2011/
SATS/AfSBT	6 ^e congrès de la Société Africaine de Transfusion Sanguine (SATS)	26-30 septembre 2011	Abidjan, Côte d'Ivoire	
SFVTT	5 ^e journée de transfusion pratique. Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle	6 octobre 2011	Paris, France	http://www.sfvtt.org/formations/nationales/2011-montsouris.html
GEHT	Journées d'Hémostase du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose	6-7 octobre	Clermont-Ferrand, France	http://sfh.hematologie.net/pages/?page=24&type=evenements&id=156
EHC	Annual European Haemophilia Consortium Conference	7-9 octobre 2011	Budapest, Hungary	http://www.ehc2011.eu/
AABB	Annual Meeting of the American Association of Blood Banks AABB Annual meeting	22-25 octobre 2011	San Diego, CA, USA	http://www.aabb.org/Content/Meetings_and_Events/Annual_Meeting_and_TXPO/amfuture.htm
HAS	Rencontres 2011	17-18 novembre 2011	Lyon, France	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1033152/rencontres-has-2011-17-18-novembre
ISBT	XXII nd Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT)	19-23 novembre 2011	Taipei, Taiwan	http://www.isbtweb.org/taipei/welcome/
American Society of Hematology Annual Meeting ASH	53 rd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH)	10-13 décembre 2011	San Diego, U.S.A.	http://www.hematology.org/Meetings/Annual-Meeting
EAHAD	5 th Annual Congress The European Association for Haemophilia and Allied Disorders	22-24 février 2012	Rome, Italy	http://www.eahad2012.org/
WFH	World Federation of Hemophilia Congress	8-12 juillet 2012	Paris, France	http://www.wfhcongress2012.org
SFVTT	X ^e Congrès national d'Hémovigilance et de Sécurité transfusionnelle	14-16 novembre 2012	Nantes, France	http://www.sfvtt.org/congres/2012-nantes.html?7c1ed1d9bd0acc8db1421ef91b53d9ff=b1ebb00f6116f0cf84acd317ade23523



► Veille réglementaire



Textes réglementaires 2011

Date d'envoi	N° fiche	Titre	Lien hypertexte	Source	Date de la source
17/01/2011	9724	Décision du 19 novembre 2010 fixant le contenu du dossier à fournir à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé pour l'évaluation des produits sanguins labiles	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110116&numTexte=13&pageDebut=01019&pageFin=01021	JORF	16/01/2011
07/02/2011	9778	Décision du 24 décembre 2010 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'incident grave	http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110201&numTexte=31&pageDebut=02026&pageFin=02032	JORF	01/02/2011
18/04/2011	9925	Directive d'exécution 2011/38/UE de la Commission du 11 avril 2011 modifiant l'annexe V de la directive 2004/33/CE relative aux valeurs maximales de pH pour les concentrés de plaquettes à la fin de la durée de conservation	http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:097:0028:0029:FR:PDF	JOUE	12/04/2011
02/05/2011	9960	Arrêté du 12 avril 2011 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles	http://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000023909776	JORF	27/04/2011
30/05/2011	10023	Décision du 24 mai 2011 modifiant la décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles	http://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JORFTEXT000024073486	JORF	27/05/2011



 **Fiches techniques**

L'allo-immunisation isolée (AII) - Fiche technique effets indésirables receveur (16/06/2011) (129 ko)

Hémosidérose - Fiche technique effets indésirables receveur (16/06/2011) (104 ko)

L'incompatibilité immunologique érythrocytaire - Fiche technique effets indésirables receveur (16/06/2011) (88 ko)

La Réaction hypotensive transfusionnelle (RHT) - Fiche technique effets indésirables receveur (16/06/2011) (83 ko)

Oedème pulmonaire de surcharge - Fiche technique complémentaire à remplir (24/06/2010) (7311 ko)

Oedème pulmonaire de surcharge - Fiches techniques effets indésirables receveurs (24/06/2010) (81 ko)

Allergie - Fiche technique complémentaire à remplir (24/06/2010) (6674 ko)

Allergie - Fiche technique effets indésirables receveur (24/06/2010) (303 ko)

Infections Bactériennes Transmises Par Transfusion (IBTT) - Fiche technique complémentaire à remplir (24/06/2010) (6655 ko)

Infections Bactériennes Transmises Par Transfusion (IBTT) - Fiche technique effets indésirable receveurs (26/01/2008) (245 ko)

Réaction fébrile non hémolytique FRNH - Fiche technique effets indésirables receveur (15/11/2007) (66 ko)

Directeur de la publication: Dominique MARANINCHI

Directeur scientifique: Philippe LECHAT – Rédacteur en chef: Nadra OUNNOUGHENE – Comité de rédaction: Pascal BRETON, Monique CARLIER, Henriette CHAIBRIANT, Stéphane CHÈZE, Albane GIRARD, Lisette HAUSER, Philippe RENAUDIER, Anne SAILLIOL, Sylvie SCHLANGER, Mai-Phong VO MAI, Chantal WALLER

Afssaps:

143-147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis cedex

www.afssaps.fr

ISSN 1629-3533