

Rapport hémovigilance 2005

Résumé

Née en France il y a près de quatorze ans, avec la loi du 4 janvier 1993, l'hémovigilance a pour objectif essentiel de prévenir la survenue d'effets indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles. Elle dispose pour ce faire de deux outils :

- le signalement par les professionnels de santé des effets indésirables (EI) liés ou susceptibles d'être liés à l'usage thérapeutique de ces produits
- le recueil et la conservation des données de traçabilité reliant le donneur au don, le don aux produits et les produits aux receveurs.

C'est l'évaluation et l'exploitation de ces informations qui permettent à l'hémovigilance d'atteindre l'objectif fixé. Cette responsabilité incombe en premier lieu à l'Afssaps, laquelle s'appuie sur un réseau régional de 23 coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH), et sur un réseau local de 1618 correspondants d'hémovigilance au sein des établissements de santé transfuseurs et de 148 correspondants d'hémovigilance des sites de transfusion sanguine. Participent aussi à ce réseau le pôle Vigilances de l'EFS, la cellule hémovigilance du CTSA, sans oublier le comité d'épidémiologie des donneurs de sang de l'InVS.

I-. Textes réglementaires de 2005

- Ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine

L'ordonnance n° 2005-1087 a notamment redéfini les contours de l'hémovigilance (cf. article L. 1221-13) et modifié certaines compétences de l'Afssaps en matière de produits sanguins labiles. A ce titre, elle transfère à l'Afssaps, après avis de l'EFS, la responsabilité de l'inscription d'un PSL sur la liste des produits pouvant être mis à la disposition des établissements de transfusion sanguine.

- Directives européennes 2005/61/CE et 2005/62/CE

Ces 2 directives d'application de la directive 2002/98/CE doivent être transposées en droit français :

- La Directive 2005/61/CE de la Commission du 30 septembre 2005 concerne notamment les exigences en matière de traçabilité et la notification des réactions et incidents indésirables graves
- La Directive 2005/62/CE de la Commission du 30 septembre 2005 porte sur les normes et spécifications communautaires relatives à un système de qualité dans les établissements de transfusion sanguine

II-. Modalités d'acquisition des données et définitions

Les données transfusionnelles proviennent de différentes sources :

- EFS, CTSA, InVS pour les dons et les donneurs ;

- EFS, CTSA, établissements de santé pour les statistiques transfusionnelles concernant les produits et les receveurs ; les CRH ont recueilli ces données dans leurs régions et les ont synthétisées au sein de leurs rapports d'activité ;
- Correspondants d'hémovigilance des ES et des ETS pour les déclarations d'EIR.

Les effets indésirables survenus chez les receveurs (EIR) de PSL sont classés en 4 grades selon leur gravité :

- Grade 4 : décès au cours ou au décours de la transfusion ;
- Grade 3 : menace vitale immédiate ;
- Grade 2 : morbidité à long terme ;
- Grade 1 : absence de menace vitale immédiate ou de morbidité à long terme ;
- Grade 0 : absence de signe clinique et/ou biologique a la suite de la transfusion inappropriée d'un PSL.

La responsabilité de la transfusion dans la survenue de ces effets est appréciée sur une échelle d'imputabilité de 0 à 4 :

- Imputabilité 4 : certaine ;
- Imputabilité 3 : vraisemblable ;
- Imputabilité 2 : possible ;
- Imputabilité 1: douteuse ;
- Imputabilité 0 : exclue.

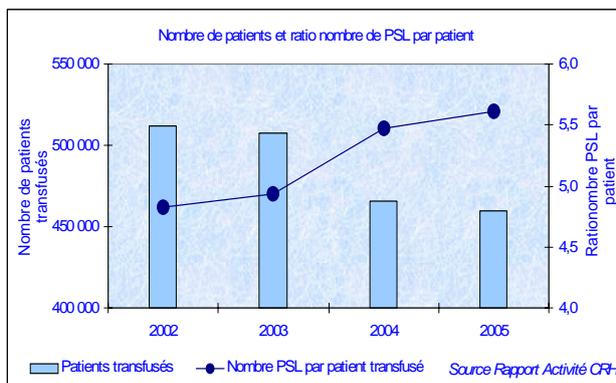
Les EIR sont déclarés sur un formulaire et selon un circuit réglementairement définis, afin d'assurer une fonction d'alerte rapide et la prise des mesures préventives nécessaires pour les effets graves ou susceptibles d'affecter d'autres receveurs. Ils sont également enregistrés sur une base de données nationale permettant une analyse ultérieure. Cette base de données est gérée depuis mai 2004 par une nouvelle application "e-fit", accessible sur Internet de manière sécurisée et ouverte à tous les correspondants d'établissements de santé et de transfusion sanguine, ainsi qu'aux CRH, à l'EFS siège, au CTSA et à l'Afssaps qui en assure la maîtrise d'œuvre.

La traçabilité d'un produit sanguin labile désigne l'établissement du lien entre le donneur, le don, les produits et leur devenir, qu'ils aient été ou non utilisés. Les documents et le circuit de la traçabilité des PSL sont également définis par voie réglementaire. Elle nécessite un échange d'informations entre ES et ETS dont le support peut être informatisé. La traçabilité ne peut être considérée comme effective que si l'information concernant le devenir du PSL à l'ES, c'est-à-dire sa transfusion ou sa destruction, est parvenue à l'ETS distributeur.

III-. Données d'hémovigilance

III.1-. Données transfusionnelles

- Patients



Durant l'année 2005, les établissements de santé ont transfusé 459 680 patients. Si ce nombre a diminué par rapport aux années précédentes, en revanche le ratio du nombre de PSL par patient a légèrement progressé, pour se situer en 2005 à 5.6.

- Donneurs :

Le nombre des donneurs s'est élevé à 1 506 000 en 2005, dont 23 % de nouveaux donneurs. Le sexe ratio des donneurs est le même que celui de la population générale (PG) de 18 à 65 ans: 1H / 1F. En revanche, les donneurs sont plus jeunes: 34 % ont moins de 30 ans versus 25 % dans la PG (F = 39 % et H = 29 %) et les donneurs connus ont donné en moyenne 1,9 fois en 2005 (Source InVS/EFS/CTSA).

- Produits sanguins labiles (PSL) :

1. PSL distribués

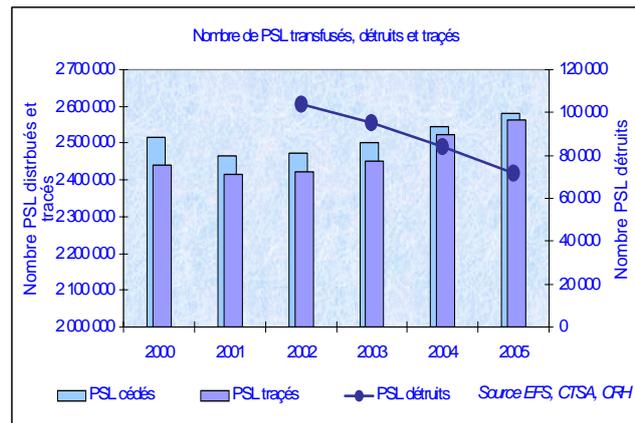
Les établissements de transfusion ont distribué 2 579 815 PSL en 2005. Ce nombre est en légère progression pour la quatrième année consécutive.

2. PSL tracés

La traçabilité des PSL confirme son bon niveau, avec un taux de 99.40 % en 2005.

3. PSL détruits

71 587 PSL ont été détruits en 2005, il en ressort un pourcentage de destruction de 2.8 %. Ce taux continue de diminuer.



III.2-. Effets indésirables receveurs (EIR) et Informations post-don (IPD)

Les EIR sont issus de la base de données e-fit en date du 31 mars 2006.

- Nombre d'effets indésirables receveurs :

Le nombre d'EIR déclarés en 2005 est de 7305, en légère baisse depuis 6 ans. Cette tendance est notamment constatée pour les EIR d'imputabilité 0.

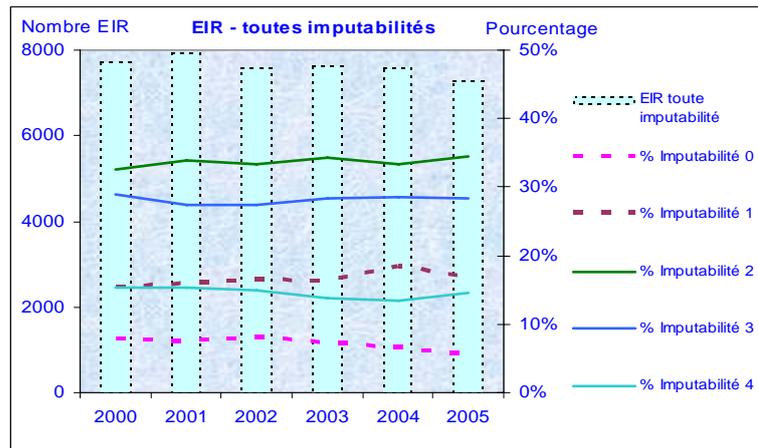
La fréquence est de 2.8 EIR pour 1000 PSL, ratio en légère baisse aussi.

22.4 % de ces EIR sont d'imputabilités 0 (exclue) ou 1 (douteuse). L'analyse ne portera que sur les EIR d'imputabilités 2 à 4 dont les enquêtes transfusionnelles sont complètes et terminées, pour des raisons de fiabilité des données.

Au total 5463 EIR seront pris en compte, soit 74.8 % de la base totale.

- EIR d'imputabilités 2 à 4 enquête terminée :

La baisse globale constatée précédemment caractérise aussi les EIR d'imputabilités 2 à 4 enquête terminée, en particulier les effets bénins de grades 1 et 2, qui constituent la majorité des déclarations.



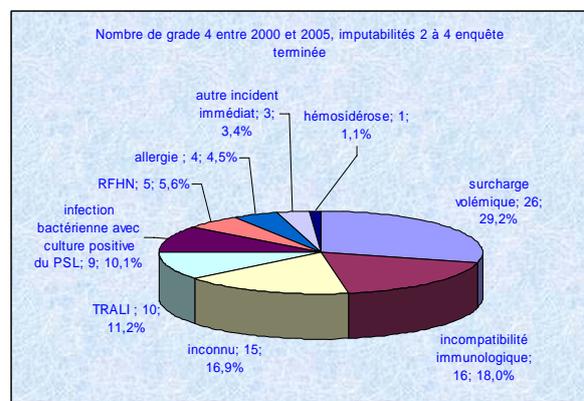
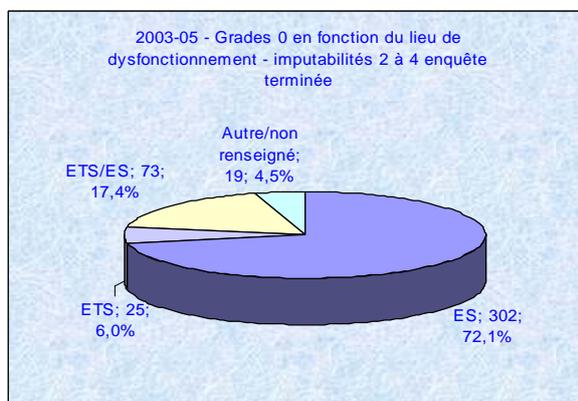
Selon la gravité: Les grades 1 représentent 68.4 % des notifications, les grades 2 25.4 %, contre 3.4 % pour les grades 3, 2.6 % pour les grades 0 et 0.2 % pour les grades 4.

EIR d'imputabilités 2 à 4 enquête terminée						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005
grade 0	2	2	46	133	146	140
grade 1	3957	4068	3907	4079	3955	3735
grade 2	1673	1636	1449	1260	1292	1389
grade 3	129	148	146	163	161	186
grade 4	12	17	16	21	10	13
Total	5773	5871	5564	5656	5564	5463
En pourcentage						
% grade 0	0,0%	0,0%	0,8%	2,4%	2,6%	2,6%
% grade 1	68,5%	69,3%	70,2%	72,1%	71,1%	68,4%
% grade 2	29,0%	27,9%	26,0%	22,3%	23,2%	25,4%
% grade 3	2,2%	2,5%	2,6%	2,9%	2,9%	3,4%
% grade 4	0,2%	0,3%	0,3%	0,4%	0,2%	0,2%

Spécificités des EIR de grades 0 et 4 :

- 140 grades 0** ont été déclarés en 2005, et concernent les dysfonctionnements isolés sans manifestation clinique ou biologique (rappel: la déclaration de ce grade a été spécifiée par une note du Directeur général de l'Afssaps en date du 21/10/2002).

Sur les 419 incidents de grades 0 déclarés entre 2003 et 2005, la majorité soit 72.1 % ont été relevés dans les ES. La fréquence sur cette période est de 1 pour 18 210 unités de PSL, dont 1 pour 18 910 pour les CGR, 1 pour 11 020 pour les CPA, 1 pour 14 250 pour les MCP et 1 pour 22 380 pour les plasmas.

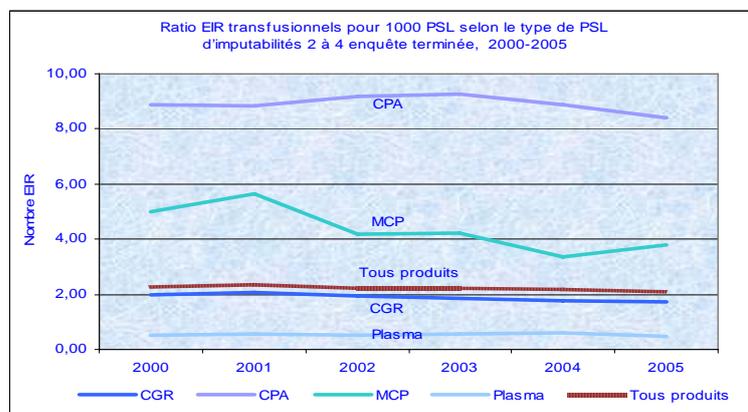


- 13 décès** ont été enregistrés en 2005 (4 TRALI, 3 surcharges volémiques, 3 étiologies inconnues, 1 par incompatibilité immunologique, 1 par contamination bactérienne du

PSL et 1 incident immédiat du à un retard de transfusion de plaquettes avec décès par hémorragie cérébrale).
 Cette répartition est un peu différente si l'on observe les données des 6 dernières années (graphique ci-dessus).

Selon l'origine : Entre 2000 et 2005, les EIR ont été principalement identifiés dans les services de médecine (32.2 %), d'hématologie (26.5 %) et de chirurgie et anesthésie (20.6 %).

Selon le type de produits : Comme le montre le graphe ci-contre, l'incidence est plus élevée pour les concentrés de plaquettes, en particulier les concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) que pour les autres types de produits.



Selon les diagnostics : Les effets immédiats sont plus fréquents (4 208 EIR par an entre 2000 et 2005 soit 74.5 %) que les effets retardés (1 441 soit 25.5 %).

Principaux diagnostics des EIR transfusionnels d'imputabilités 2 à 4, enquête terminée
 Nombre et fréquence

Date de survenue	2000	2001	2002	2003	2004	2005	Moyenne 2000-2005	1 pour x PSL 2000-2005
<i>Rappel EIR tous grades et imputabilités</i>	7 731	7 926	7 616	7 635	7 614	7 305	7 638	330
EIR imputabilités 2 à 4 et enquête terminée dont :	5 773	5 871	5 564	5 656	5 564	5 463	5 649	450
• EIR immédiats	4 115	4 243	4 114	4 399	4 281	4 093	4 208	600
<i>En pourcentage</i>	71,3%	72,3%	73,9%	77,8%	76,9%	74,9%	74,5%	
<i>Dont RFNH*</i>	31,3%	32,6%	33,1%	32,1%	26,9%	25,6%	30,3%	1 470
<i>allergie</i>	23,6%	23,8%	24,8%	27,3%	28,6%	26,1%	25,7%	1 730
<i>inconnu *</i>	5,6%	6,2%	6,6%	6,1%	8,5%	10,5%	7,2%	6 160
<i>autre incompatibilité immunologique</i>	5,7%	4,9%	4,5%	4,6%	5,0%	4,9%	4,9%	9 040
<i>surcharge volémique</i>	3,0%	3,1%	3,0%	3,7%	3,4%	3,7%	3,3%	13 400
<i>dysfonctionnement isolé</i>	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	1,9%	2,6%	0,7%	30 400**
<i>Incompatibilité ABO</i>	0,5%	0,3%	0,4%	0,4%	0,3%	0,2%	0,4%	120 660
<i>TRALI</i>	0,0%	0,0%	0,1%	0,3%	0,4%	0,5%	0,2%	108 990**
<i>infection bactérienne et PSL positif</i>	0,3%	0,2%	0,3%	0,3%	0,2%	0,1%	0,2%	198 460
<i>autre infection bactérienne</i>	0,3%	0,2%	0,0%	0,3%	0,1%	0,0%	0,2%	264 610
• EIR retardés	1 658	1 628	1 450	1 257	1 283	1 370	1 441	1 740
<i>En pourcentage</i>	28,7%	27,7%	26,1%	22,2%	23,1%	25,1%	25,5%	
<i>Dont RAI</i>	24,6%	24,3%	24,1%	21,2%	22,4%	24,9%	23,6%	1 890
<i>sérologie positive par date de transfusion</i>	0,2%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%	0,1%	509 310***

* reclassés (RFNH y comprise étiologie inconnue avec frisson et/ou fièvre sans autres signes cliniques, inversement pour les inconnus) ** 2003-05; ***2002-05

- **4 093 effets immédiats recensés en 2005** dont :

- **1397** réactions fébriles non hémolytiques (RFNH) : leur diminution à partir de 2003 s'explique essentiellement par une modification de leur définition dans e-fit. Le risque est de 1 pour 1 470 PSL entre 2000 et 2006 IC95% [997.35;1 632.66].

- **1426** allergies : le risque de présenter une allergie est de 1 pour 1 730 PSL entre 2000 et 2006 IC95% [1 584.41; 1 965.59], et il est plus élevé pour les concentrés de plaquettes d'aphérèse (1 pour 200).

- **575** EIR d'étiologie de type inconnu, soit plus de 10 % de l'ensemble des EIR de la base nationale, dont 93.6 % sont des réactions plutôt bénignes (de grade 1) et 77.6 % d'imputabilité possible (imputabilité 2). Le risque est de 1 pour 6 160 PSL entre 2000 et 2006 IC95% [6 564.41; 1 6 945.59].

- **204** cas de surcharges volémiques, dont 37.3 % de grade 3 et 1.5 % de grade 4: soit 3 décès dont 2 liés à la transfusion de CGR, 1 à un CPA. Sur les 6 dernières années, le risque global est de 1 surcharge pour 13 400 PSL IC95% [7 788.37; 20 621.6].

- **30** TRALI : le risque global est de 1 pour 108 990 PSL entre 2003 et 2005, IC95% [47 532.2; 179 668.0]. Le TRALI a représenté la première cause de décès en 2005 (4 cas).

- **13** incompatibilités immunologiques dans le système ABO, soit 4 avec des plaquettes et 9 avec des CGR, dont 1 de grade 4. Le risque calculé sur 6 ans est de 1 pour 120 660 PSL IC95% [120 660 PSL, IC95% [88 192.2; 167 741.0]. Quant au risque concernant les seuls CGR, il est de 1 pour 186 210 unités [138 374.0.2; 260 736.0]. Le nombre d'accidents par incompatibilité ABO diminue nettement depuis 3 ans.

- **6** ITCB (suspensions d'incident transfusionnel par contamination bactérienne avec culture positive de la poche) notifiés en 2005. Le risque sur 6 ans est de 1 pour 198 460 PSL IC95% [0; 656 962.0], plus élevé pour les mélanges de concentrés de plaquettes (1 pour 27 930) et les concentrés de plaquettes d'aphérèse (1 pour 28 670) que pour les concentrés de globules rouges (1 pour 374 690). Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les staphylocoques, les streptocoques, les propionibactéries et les bacillus.

- 1370 effets retardés recensés en 2005 dont :

- **1359** transfusions ont été suivies d'apparition d'anticorps irréguliers dirigés contre l'un des antigènes présents dans le produit transfusé. Les principales spécificités de ces anticorps sont par ordre décroissant: anti-E, anti-Jka, KEL, Fya, Lua, c, Kpa, D, C, S, et jkb. Le risque d'immunisation est de 1 pour 1890 PSL sur 6 ans IC95% [1 086.16; 2 483.84].

- Si **8** séroconversions virales ont été déclarées en 2005, seules 2 d'entre elles sont dues à une transfusion de 2005 (1 CMV et 1 VHA d'imputabilités fortes, respectivement 3 et 4).

Le taux de contamination observé sur la *période 2002-2005**, c'est-à-dire depuis la mise en place du dépistage génomique viral est de 1 pour 509 310 PSL distribués, et plus particulièrement de 1 pour 1 515 190 PSL distribués en ce qui concerne le VHC et 1 pour 2 525 310 pour le VHB,

1 pour 10 101 260 PSL pour le VIH et de 1 pour 1 377 440 PSL pour le CMV.

** en prenant en compte toutes les séroconversions d'imputabilité 2 à 4 survenues après des transfusions réalisées entre 2002 et 2005, en données lissées sur 3 ans*

- Informations post-don (IPD) :

En 2005, 549 fiches d'IPD ont été déclarées à l'unité hémovigilance de l'Afssaps (296 en 2004, 274 en 2003, ces déclarations ne sont pas obligatoires et relèvent toujours du volontariat). Le ratio est de 1 IPD pour 4910 prélèvements (9020 en 2004, 9570 en 2003).

Ces informations émanent essentiellement du donneur ou de la famille (82.9 %), et font référence le plus fréquemment à des anomalies cliniques et biologiques, des risques ATNC dans les antécédents du donneur, et des maladies transmissibles.

IV-. Activité du réseau d'hémovigilance

Parmi les faits marquants de 2005, citons pour :

- **L'Afssaps :**

1. L'actualisation de la Directive technique n°1 de l'AFS du 14 juin 1994,
2. Une nouvelle version du guide de remplissage de la fiche de déclaration d'incident transfusionnel (FIT),
3. La coordination d'une action Afssaps-GIP-CPS,
4. La centralisation des souches ITCB,
5. La traçabilité (travail préparatoire à la mise en œuvre de la norme expérimentale française XP S97-536 et à l'harmonisation des normes NF S97-530 à 532, et travail exploratoire sur le devenir de la norme expérimentale européenne ENV13730-1),
6. Le TRALI (groupe de réflexion TRALI poursuivant les travaux initiés par l'EFS en 2004 à la demande de l'Afssaps pour élaborer les recommandations de conduite à tenir en cas de suspicion).

- **Les CRH**

Les rapports d'activité 2005 des CRH font état de 1032 interventions et visites et d'une participation aux CSTH à hauteur de 68,7%, soit au total 1 165 réunions. Comme l'an passé, la formation représente aussi une des actions dominantes des CRH envers le réseau d'hémovigilance, notamment la formation des infirmières.

- **Les Etablissements de santé**

Le nombre de CSTH progresse légèrement tous les ans (5.4 % sur 4 ans). Toutefois, ils ne semblent être présents que dans 58.6 % des établissements de santé qui transfusent (969/1653).

- **Les ETS**

On relève en 2005, 148 correspondants ETS et de sites transfusionnels. En 2005, 7 régions se sont déclarées autosuffisantes, 7 globalement importatrices et 12 globalement exportatrices. 22 régions ont exclu plus de 200 000 donneurs à l'occasion de l'entretien médical et 18 déclarent avoir écarté 11 100 dons du fait du dépistage post-don d'une anomalie biologique.

V-. Conclusion et perspectives

L'année 2005, comme 2004, a été riche en nouveautés réglementaires avec la publication de l'ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005 et de la directive 2005/61/CE du 30 septembre 2005. Ces textes, comme les précédents, continuent de préciser le cadre de l'hémovigilance. En effet, depuis la directive 2002/98/CE du 27 janvier 2003, et la directive 2004/33/CE du 22 mars 2004, la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, l'hémovigilance a pour objet

"l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de 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".

La mise en place de l'application e-fit depuis mai 2004 a aussi constitué un fait majeur dans la gestion des notifications de l'hémovigilance: e-fit est plus qu'une gestion informatisée de la fiche d'EIR, elle comporte, à l'opposé de GIFIT, une base de données moderne, unique et centralisée, disponible sur un site Internet, et elle est disponible pour un maximum d'acteurs : correspondants des ETS, mais également pour ceux des ES et des sites transfusionnels. Au regard de l'activité de l'hémovigilance, elle a d'ores et déjà contribué au dynamisme du réseau, et à terme, elle visera à permettre le remplacement de la déclaration manuscrite.

En outre, les données d'hémovigilance de e-fit offrent pour chaque structure la possibilité de pouvoir surveiller l'évolution de ses effets indésirables receveurs et mettre en place éventuellement des mesures de prévention appropriées pour réduire leur survenue, qui reste, pour la période 2000-2005, de 1 pour 330 PSL transfusés.

L'Afssaps continuera à consolider les progrès déjà accomplis. A ce titre, elle veillera à :

- Mettre en oeuvre l'ordonnance n° 2005-1087 du 1er septembre 2005 et compléter le champ de l'hémovigilance,
- Poursuivre les efforts de prévention des risques transfusionnels,
- Améliorer la cohérence des données déclarées et homogénéiser les critères cliniques et biologiques permettant le choix des orientations diagnostiques sur l'ensemble du territoire, en les rendant moins déclarant dépendantes,
- Explorer, sur la base d'analyse des données disponibles, les mesures préventives à mettre en oeuvre.