

COMMISSION NATIONALE D'HEMOVIGILANCE

COMPTE-RENDU DE REUNION DU 5 décembre 2008

MEMBRES TITULAIRES ET/OU SUPPLEANTS

PRESENTS

▪ **LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE LA SANTÉ OU SON REPRÉSENTANT :**

BERNADETTE WORMS (MEMBRE DE DROIT)

▪ **LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ OU SON REPRÉSENTANT :**

CYRIL CALDANI (MEMBRE DE DROIT)

▪ **LE DIRECTEUR DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS OU SON REPRÉSENTANT :**

DANIÈLE CULLET (MEMBRE DE DROIT)

▪ **LE PRÉSIDENT DE L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG OU SON REPRÉSENTANT :**

DANIELLE REBIBO (MEMBRE DE DROIT)

▪ **LE DIRECTEUR DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DES ARMÉES OU SON REPRÉSENTANT :**

MARCEL JOUSSEMET (MEMBRE DE DROIT)

▪ **PERSONNES CHOISIES EN RAISON DE LEURS COMPÉTENCES CLINIQUES OU BIOLOGIQUES EN ANESTHÉSIE-RÉANIMATION, EN HÉMATOLOGIE, EN IMMUNOLOGIE, EN INFECTIOLOGIE OU EN VIROLOGIE :**

ANDRÉ LIENHART (HOPITAL SAINT ANTOINE, PRÉSIDENT),
PIERRE ALLOUCH (CH VERSAILLES, MEMBRE TITULAIRE),
YVES AUROY (HIA PERCY, MEMBRE SUPPLEANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE),
ANNETTE BUSSEL (HOPITAL COCHIN, MEMBRE TITULAIRE),
PAUL-MICHEL MERTES (CHU NANCY, MEMBRE SUPPLÉANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE)

▪ **PERSONNES CHOISIES EN RAISON DE LEURS COMPÉTENCES DANS LE DOMAINE DES PRÉLÈVEMENTS, DE LA QUALIFICATION BIOLOGIQUE, DE LA PRÉPARATION, DE LA DISTRIBUTION ET DE LA DELIVRANCE DES PRODUITS SANGUINS LABILES, DONT UNE EXERÇANT SES FONCTIONS DANS UN DÉPÔT DE SANG D'UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ :**

CHANTAL ADJOU (EFS PAYS DE LOIRE, MEMBRE TITULAIRE),
PHILIPPE AGUILON (CTSA TOULON, MEMBRE TITULAIRE),
CHRISTINE FOURCADE (CH ARGENTEUIL, MEMBRE TITULAIRE),
PIERRE GALLIAN (EFS ALPES MEDITERRANÉE, MEMBRE SUPPLEANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE),

▪ **EN QUALITÉ D'INFIRMIER DOTÉ D'UNE EXPÉRIENCE EN TRANSFUSION SANGUINE EXERÇANT DANS UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ :**

CHRISTELLE DE LARDEMELLE (HIA PERCY, MEMBRE TITULAIRE)

▪ **PERSONNES CHOISIES EN RAISON DE LEURS COMPÉTENCES EN EPIDÉMIOLOGIE :**

ANNICK ALPEROVITCH (INSERM, VICE-PRÉSIDENTE),
JOSIANE PILLONEL (INVS, MEMBRE TITULAIRE)

▪ **EN QUALITÉ DE PERSONNE EXERÇANT LES FONCTIONS DE CORRESPONDANT D'HEMOVIGILANCE DANS UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ :**

THANH LOAN N GUYEN (GH PITIE SALPETRIERE, MEMBRE SUPPLÉANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE)

▪ **EN QUALITÉ DE PERSONNE EXERÇANT LES FONCTIONS DE CORRESPONDANT D'HEMOVIGILANCE DANS UN HÔPITAL DES ARMÉES :**

PATRICK GEROME (HIA DESGENETTES, MEMBRE SUPPLÉANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE)

- **EN QUALITE DE PERSONNE EXERÇANT LES FONCTIONS DE CORRESPONDANT D'HEMOVIGILANCE DANS UN ETABLISSEMENT DE TRANSFUSION SANGUINE :**

- **EN QUALITE DE PERSONNE EXERÇANT LES FONCTIONS DE CORRESPONDANT D'HEMOVIGILANCE DANS LE CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DES ARMEES :**
ANNE SAILLIOL (CTSA CLAMART, MEMBRE TITULAIRE)

- **EN QUALITE DE PERSONNES EXERÇANT LES FONCTIONS DE COORDONNATEUR REGIONAL D'HEMOVIGILANCE :**
JEAN-PATRICE AULLEN (DRASS PACA MARSEILLE, MEMBRE TITULAIRE),
MAHDI TAZEROUT (DRASS MIDI-PYRÉNÉES, MEMBRE SUPPLÉANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE)

- **EN QUALITE DE MEDECIN OU PHARMACIEN INSPECTEUR DE SANTÉ PUBLIQUE :**

- **PERSONNE CHOISIE EN RAISON DE SES COMPETENCES EN TRANSFUSION SANGUINE :**
JEAN-JACQUES LEFRERE (INTS – CHU AMIENS, MEMBRE SUPPLÉANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE)

- **EN QUALITÉ DE REPRÉSENTANT DES ASSOCIATIONS D'USAGERS DU SYSTÈME DE SANTÉ :**
JEAN-PIERRE HERMET (LIEN, MEMBRE SUPPLEANT EN L'ABSENCE DU TITULAIRE)

- **EN QUALITE DE REPRESENTANT DES ASSOCIATIONS DE DONNEURS DE SANG :**
MICHEL MONSELLIER (FFDSB, MEMBRE TITULAIRE)

MEMBRES TITULAIRES

ABSENTS EXCUSES

AZZEDINE ASSAL (EFS CENTRE-ATLANTIQUE)
 DAN BENHAMOU (HOPITAL BICÊTRE)
 JEAN-MICHEL BOUCHEZ (AFH)
 ÉRIC DECONINCK (CHU BESANÇON)
 JEAN-PIERRE DE JAUREGUIBERRY (HIA SAINTE-ANNE)
 CHRISTINE LINGET (CH SALON-DE-PROVENCE)
 BERTRICE LOULIÈRE (DRASS AQUITAINE)
 PHILIPPE RENAUDIER (HOSPICES CIVILS DE LYON)
 PHILIPPE ROUGER (INTS)
 DELPHINE TAVERNE (DRASS NORD PAS-DE-CALAIS)
 CHANTAL WALLER (EFS ALSACE)

INVITES

GÉRALD DAURAT (DRASS LANGUEDOC ROUSSILLON, PRÉSIDENT DU GT-RNHV)
 ARLETTE DELBOSC (DRASS FRANCHE-COMTÉ, VICE-PRÉSIDENTE DU GT-IBTT)
 YVES OZIER (CHU COCHIN, PRÉSIDENT DU GT TRALI/SURCHARGES)

AFSSAPS

PRESENTS

DOMINIQUE LABBÉ	ADJOINTE RESPONSABLE DU DEPARTEMENT DES PRODUITS BIOLOGIQUES
NADRA OUNNOUGHENE	MEDECIN EVALUATEUR - UNITE HEMOVIGILANCE
IMAD SANDID	PHARMACIEN EVALUATEUR - UNITE HEMOVIGILANCE
MAI PHUONG VO MAI	CHARGE D'ETUDES – UNITE HEMOVIGILANCE
BÉATRICE WILLAERT	MEDECIN EVALUATEUR - UNITE HEMOVIGILANCE

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

AUCUNE SITUATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT IMPORTANT SUSCEPTIBLE DE FAIRE OBSTACLE À LA PARTICIPATION DES MEMBRES ET EXPERTS, AUX DÉBATS ET AUX DÉLIBÉRATIONS, N'À ÉTÉ IDENTIFIÉE NI DÉCLARÉE AU COURS DE LA SÉANCE DE LA COMMISSION NATIONALE D'HEMOVIGILANCE DU 5 DÉCEMBRE 2008.

SELON LE RÈGLEMENT INTÉRIEUR DE LA COMMISSION, LE QUORUM EST FIXÉ À 14 MEMBRES. SONT PRÉSENTS 25 MEMBRES AYANT VOIX DÉLIBÉRATIVE : LE QUORUM EST ATTEINT ET LA COMMISSION PEUT VALABLEMENT DÉLIBÉRER.

SOMMAIRE

1.	TOUR DE TABLE, ACCUEIL DES NOUVEAUX MEMBRES.....	4
2.	APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA RÉUNION DU 30 MAI 2008	4
3.	ADOPTION DU RAPPORT ANNUEL D'HÉMOVIGILANCE 2007	4
4.	ÉVOLUTION DE LA BASE E-FIT – RÔLE ET FORMATION DES CRH.....	6
5.	OUTILS DE DÉTECTION DES SIGNAUX FAIBLES.....	6
6.	BILAN DU GROUPE DE TRAVAIL RNHV	7
7.	BILAN DU GROUPE DE TRAVAIL ALLERGIE	7
8.	BILAN DU GROUPE DE TRAVAIL IBTT	9
9.	BILAN DU GROUPE DE TRAVAIL TRALI-SURCHARGES	10
10.	BILAN DU GROUPE DE TRAVAIL ANALYSE DES CAUSES RACINES	11
11.	QUESTIONS DIVERSES.....	12
12.	PROGRAMME DE TRAVAIL 2009 : OBJECTIFS, PRIORITÉS, CALENDRIER	12

1. Tour de table, accueil des nouveaux membres.

M. André LIENHART, Président de la Commission Nationale d'Hémovigilance, accueille les nouveaux membres, nommés par les arrêtés du 10 juillet et du 5 novembre 2008.

Il s'agit de :

- M. Philippe AGUILON (titulaire) qui remplace Mme Anne SAILLIOL au titre des personnes choisies en raison de leurs compétences dans le domaine des prélèvements, de la qualification biologique, de la préparation, de la distribution et de la délivrance des produits sanguins labiles.
- M. Michel MONSELLIER (titulaire) qui remplace M. Gérard VANHOVE comme représentant les associations de donneurs de sang
- M. Jacques PELLISSARD (suppléant) qui remplace M. José COLL comme représentant les associations de donneurs de sang,

Par ailleurs Mme Anne SAILLIOL remplace M. Loïc NIEL en qualité de personnalité exerçant les fonctions de correspondant d'hémovigilance dans le centre de transfusion sanguine des armées.

Il est rappelé que, à l'exception des membres de droit, les membres sont désignés à titre individuel, pour leurs compétences et ne « représentent » pas leur profession ou institution.

L'examen d'une note de synthèse adressée à la Commission par des correspondants d'hémovigilance de CHU est ajouté à l'ordre du jour au titre des questions diverses. Cette note fait part des difficultés d'application du paragraphe « Contrôle et remise des PSL » de la décision du 6 novembre 2006 « définissant les principes de bonnes pratiques prévues à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique ».

Les membres n'ont pas émis d'objection à cet ajout.

2. Approbation du compte rendu de la réunion du 30 mai 2008

Le Président, au nom de la Commission, remercie M. Jean-François LEGRAS, appelé à d'autres fonctions, pour le travail accompli depuis la mise en place de la Commission Nationale d'Hémovigilance, et pour la qualité des comptes-rendus de réunions.

La Commission approuve à l'unanimité des membres présents le compte rendu de la réunion du 30 mai 2008 sans modifications.

3. Adoption du rapport annuel d'hémovigilance 2007

Conformément à l'article R1221-28, l'adoption du rapport annuel d'hémovigilance fait partie des missions de la Commission nationale d'hémovigilance.

Celui-ci a été adressé aux membres de la Commission le 28 novembre 2008. Il s'agit du premier rapport annuel soumis à la Commission ; il a été rédigé par l'unité d'hémovigilance de l'Afssaps, en respectant la trame préparée par des membres de la Commission et qui avait été présentée lors de la réunion du 30 mai 2008. Cette trame et le contenu du rapport annuel seront reconduits en 2008, sous réserve des commentaires issus du débat de ce jour.

Un membre pense que, même si l'avertissement encadré en début du chapitre traitant des effets indésirables survenus chez des receveurs de produits sanguins labiles (PSL) précise que l'analyse ne porte que sur les effets d'imputabilité¹ 2 à 4 et confirmés (c'est-à-dire avec la mention « enquête terminée »), il serait préférable de rappeler l'état de l'enquête à chaque tableau ou figure.

La représentante de l'EFS estime que dans le chapitre traitant de la déclaration des incidents graves, le lecteur peut avoir l'impression qu'un seul correspondant d'hémovigilance (CHV) rédige la déclaration, alors qu'en pratique, c'est souvent une co-déclaration des deux correspondants, de l'établissement de santé (ES) et de

¹ L'imputabilité est définie comme la probabilité qu'un effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles soit attribué aux produits transfusés. Elle est d'autant plus élevée que cette probabilité est forte (de 0, exclue, à 4, certaine).

l'établissement de transfusion sanguine (ETS). Le Président répond que le rapport doit rester compréhensible pour un lecteur extérieur au monde transfusionnel, et ne doit pas entrer dans un tel niveau de précision pour rester lisible ; cependant il est toujours possible de renvoyer à une annexe qui fournirait le texte réglementaire intégral.

La représentante de l'EFS souhaite que, dans un texte destiné au grand public, la mention du décès possible d'un donneur de sang n'apparaisse pas dans un chapitre qui décrit simplement les modalités de déclaration des événements indésirables. Le Président estime qu'il faut allier transparence et prudence, et trouver une modalité de communication acceptable d'autant plus que l'hypothèse d'un décès de donneur relève d'une situation exceptionnelle. Après discussion, la formulation « la déclaration a lieu sans délai lorsque le CHV de l'ETS le juge nécessaire ou dans certains cas prévus par la réglementation » est adoptée.

Un coordonnateur régional d'hémovigilance (CRH) demande si le découpage de la France en inter-régions est informatif. En effet si l'hétérogénéité des informations est importante au sein de chaque inter-région, elle l'est peu entre elles, à l'exception de l'Île-de-France et des DOM. Il propose de revenir à un découpage régional. La Vice-présidente répond que la grande hétérogénéité mesurée sur de tous petits effectifs n'est pas informative ; il s'agit d'une illusion d'hétérogénéité qui s'estompe lorsqu'on travaille sur des groupes de taille critique. Un membre, épidémiologiste à l'Institut de veille sanitaire (InVS) est d'accord avec cette position. Un autre CRH estime que les logiques géo-démographiques sont très différentes de la logique produits/receveurs qui est le problème de fond de l'hémovigilance. Selon la Vice-présidente, les receveurs sont effectivement un facteur majeur de variabilité. Pour le Président, les rapports annuels d'activité des CRH sont très riches et doivent bénéficier d'une grille commune d'analyse dont le chantier est bien avancé ; la Commission pourrait susciter des travaux portant sur les types de PSL transfusés selon les catégories de receveurs, menés en collaboration entre ES et ETS ; ce sujet d'étude apparaît prioritaire à la Commission. Un membre fait remarquer qu'il est utile que les régions puissent se comparer entre elles. Le Président propose que le rapport 2008 comporte en annexes des cartes régionales sur les données qui auront été analysées en profondeur par plusieurs régions.

En ce qui concerne la classification des niveaux de gravité et d'imputabilité des effets indésirables, un membre insiste sur la nécessité de la faire évoluer vers les définitions européennes et internationales.

La représentante de la DHOS estime que ce rapport est un simple constat de grandes tendances, sans remarques, avis ou propositions. Le Président abonde dans ce sens et propose que le prochain rapport annuel fasse l'objet d'un débat plus approfondi.

Une correspondante d'hémovigilance se dit très intéressée par les cas cliniques qui pourraient être utiles aux enseignements s'ils étaient décrits avec plus de détails. Pour le Président, ce rapport n'est pas un support d'enseignement, mais l'unité d'hémovigilance peut fournir des documents anonymisés sur simple demande.

L'EFS s'étonne de la fréquence d'apparition d'anticorps irréguliers lors de la transfusion de concentrés plaquettaires. Un membre répond que, de son expérience, l'allo-immunisation anti-érythrocytaire est effectivement fréquente après transfusion de plaquettes. Une analyse approfondie serait utile pour le prochain rapport.

De même un membre relève la différence de fréquence des allergies et des oedèmes pulmonaires lésionnels (TRALI) déclarés selon le type de plasma (sécurisé par quarantaine, PFCs ou viro-atténué par solvant-détergents, PVA-SD). Ces données seront analysées plus précisément par les groupes de travail concernés.

L'InVS propose de fournir la proportion de donneurs de sang dans la population âgée de 18 à 65 ans et non dans la population générale. L'InVS fournira la statistique nécessaire à l'unité d'hémovigilance.

En résumé, trois corrections sont demandées par la Commission :

- modifier la formulation évoquant le décès d'un donneur de sang ;
- vérifier la fréquence d'apparition des anticorps anti-érythrocytaires après transfusion de plaquettes ;
- ajuster le nombre de donneurs de sang à la population en âge de donner.

En conclusion, la Commission approuve à l'unanimité des membres présents le rapport annuel d'hémovigilance 2007 incluant les modifications précitées.

4. Évolution de la base e-fit – Rôle et Formation des CRH

Présentation de M. Cyril CALDANI, Chef de l'Unité Hémovigilance de l'Afssaps

Lors de la réunion du 30 mai 2008, la Commission a été informée du projet d'évolution de la base de données d'hémovigilance, e-Fit, inscrit au projet de développement du système d'information de l'Afssaps (PDSI). L'écriture du cahier des charges de la version 2 de la déclaration en ligne des effets indésirables survenus chez les receveurs (EIR) de produits sanguins labiles (PSL) est en cours. Les maquettes préparées par le prestataire d'assistance à maîtrise d'œuvre (AMO) sont présentées ce jour; elles ne sont pas définitives.

Le Président rappelle que e-Fit est la base méthodologique de l'hémovigilance, que la concertation avec les correspondants d'hémovigilance est essentielle et que l'appui de la cellule méthodologique est indispensable. Les membres de la Commission formulent quelques remarques de détail sur les maquettes présentées, qui seront transmises au prestataire.

Sur le fond, un CRH fait remarquer que la saisie de la pathologie principale du receveur nécessite donc bien, pour être analysable, de disposer des dénominateurs dont il a été question lors de la discussion du rapport d'activité. Il faut également distinguer la pathologie initiale du patient et l'indication de la transfusion. La qualité du diagnostic de l'EIR est améliorée dans la nouvelle version, mais il sera nécessaire de travailler en amont de la déclaration sur e-FIT, sur la fiche de signalement interne aux ES, car les CHV ont, en termes d'information, 48 heures de retard sur les cliniciens dont l'observation initiale sera indispensable.

Les modifications apportées ont un impact sur le ratio sensibilité/spécificité du système de surveillance. Ainsi la spécificité du diagnostic des infections bactériennes transmises par transfusion (IBTT) sera augmentée et sa sensibilité diminuée (ce qui est, a priori, l'objectif du groupe de travail IBTT), alors que pour les réactions fébriles non hémolytiques (RFNH), il faut s'attendre à obtenir l'effet inverse.

L'exploitation des données se fait lorsque l'enquête est terminée vis-à-vis de leur complétude, en respectant le choix des cliniciens de mener l'enquête à son terme ou non (coût/bénéfice).

5. Outils de détection des signaux faibles

Présentation de Mme Annick ALPEROVITCH, Vice-présidente de la Commission nationale d'hémovigilance

La Vice-présidente, responsable de la cellule méthodologique de la Commission, souhaite amorcer une réflexion à long terme sur ce sujet.

Plus de 7000 déclarations sont reçues chaque année par l'unité d'hémovigilance de l'Afssaps qui travaille au quotidien sur ces données. Comment traiter ces déclarations au quotidien pour être en mesure de détecter d'éventuels signaux émergents ?

La première étape consisterait à décrire les procédures simples de traitement de l'information utilisées actuellement par l'Afssaps : repérage puis alerte et traitement, par exemple dans le cas de la récente alerte concernant le plasma viro-atténué par le bleu de méthylène (PVA-BM). C'est-à-dire formaliser ce qui existe déjà.

Le responsable de l'unité d'hémovigilance en décrit brièvement le fonctionnement quotidien qui repose sur l'extraction automatique des déclarations de la base e-FIT par une routine informatique utilisant des critères prédéfinis, ainsi que, lors de la mise en distribution de nouveaux PSL, une recherche ciblée des EIR. Mais en l'absence d'outils d'analyse des signaux, cette analyse repose essentiellement sur l'intuition des évaluateurs.

Un membre remarque que la déclaration est elle-même personne-dépendante, et que l'un des objectifs du groupe de travail (GT) RNHV est de favoriser un recueil complet et précis des données des événements indésirables, et de promouvoir la formation des hémovigilants sur ce point.

Selon la Vice-présidente, « l'intuition » d'experts fonctionne bien ; cependant, il est souhaitable de fixer des objectifs à partir de l'existant. Il se dégage de la discussion que la mise au point d'un outil de détection des signaux faibles pourrait être un objectif à 5 ans, vraisemblablement pour la version de e-FIT qui succèdera à celle qui est actuellement développée. Des méthodologistes, mais également des correspondants d'hémovigilance motivés et fortement déclarants pourraient être sollicités pour engager la réflexion.

Plusieurs membres font état de l'utilité de capturer les événements indésirables par d'autres moyens que les déclarations obligatoires, de l'existence de cas cachés par d'autres diagnostics, de l'intérêt des réseaux de professionnels qui détectent des « anomalies » par rapport à leur pratique. La Vice-présidente estime que le niveau de complexité de ces propositions est plus élevé, et qu'il convient dans un premier temps de commencer par l'étude de l'existant, c'est-à-dire de l'hémovigilance actuelle.

6. Bilan du groupe de travail RNHV

Présentation par M. Gérald DAURAT, Président du groupe de travail

Le Président du GT RNHV (réseau national d'hémovigilance) rappelle la composition et les objectifs de ce groupe de travail, tels qu'ils avaient été définis par la Commission. Le GT s'est attaché à préciser ces objectifs qui peuvent être répartis en deux catégories : objectifs de fond et objectifs opérationnels.

Les objectifs de fond et les actions de moyen terme sont :

- Évaluer la qualité du système de surveillance des effets indésirables survenus chez les receveurs (EIR), des incidents graves de la chaîne transfusionnelle (IG), des effets indésirables graves survenus chez les donneurs de sang (EIGD), et des informations post-don (IPD) :
 - ✓ sur des bases méthodologiques reconnues (critères du Center for Disease Control), et sur des aspects opérationnels et de terrain ;
 - ✓ en élaborant un corpus d'indicateurs d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle ;
 - ✓ pour proposer des mesures d'ajustement.
- Identifier des problématiques de sécurité transfusionnelle :
 - ✓ essentiellement liés aux pratiques de terrain ;
 - ✓ pour proposer des mesures correctives aux instances compétentes
 - ✓ en prenant en compte le niveau régional (ARS), de plus en plus important dans la gestion des IG et en utilisant également ces données pour des actions correctives régionales
- Accompagner les évolutions du système électronique de collecte des données
 - ✓ pour aider l'Afssaps à établir le cahier des charges ;
 - ✓ en prenant en compte les critères de qualité d'un système de surveillance ;
 - ✓ répondant aux besoins de l'ensemble du réseau.
- Veiller à la cohérence et à l'harmonisation des propositions des groupes thématiques :
 - ✓ pour pallier les risques inhérents au nombre de GT spécialisés, essentiellement une complexité croissante et une faible acceptabilité ;
 - ✓ pour assurer la cohérence et l'harmonie des évolutions proposées par les différents GT ;
 - ✓ pour coordonner les actions d'amélioration du système de surveillance.
- Inciter à l'exploitation scientifique des données

Les objectifs opérationnels, plus immédiats, sont :

- Rédiger des fiches techniques et des guides de remplissage
 - ✓ pour rassembler les fiches techniques et les guides de remplissage dans un corpus cohérent.
- Définir des règles de validation et de consolidation des données
 - ✓ en collaboration avec les méthodologistes de la Commission.
- Répondre aux problèmes ponctuels, sans ou avec un groupe spécialisé

La Commission prend acte de ces précisions et demande au groupe RNHV de poursuivre ses travaux .

7. Bilan du groupe de travail Allergie

Présentation de M. Paul-Michel MERTES, Président du groupe de travail

Le Président rappelle la composition et les objectifs du groupe de travail. L'écriture d'une fiche technique, sur le modèle des fiches consacrées à d'autres EIR, est bien avancée et sera sous peu soumise pour évaluation aux autres GT de la Commission ; un logigramme d'aide à la décision est en cours d'élaboration.

Le GT a été informé de la survenue à une fréquence inattendue de réactions allergiques graves dans un contexte transfusionnel comportant du plasma viro-atténué par le bleu de méthylène. Il a rendu lors de sa réunion de novembre, l'avis suivant :

- il n'y a pas d'argument à ce jour pour justifier une demande de retrait du PVA-BM ;
- lors d'une suspicion de réaction allergique grave (Grade² 3) les patients doivent être explorés selon le protocole défini par le groupe de travail ;
- après une première réaction allergique grave associée à une transfusion comportant du PVA-BM, le groupe de travail recommande de ne pas transfuser à nouveau ce produit avant que les explorations complémentaires aient permis d'éliminer une sensibilisation aux composants du PVA-BM et notamment au

² Les effets indésirables survenus chez un receveur de produit sanguin labile sont classés selon des critères de gravité allant du grade 1 (absence de menace vitale immédiate ou à long terme) au grade 4 (décès).

bleu de méthylène ; il importe que l'EFS fasse en sorte que les délais de constitution de stocks de produits disponibles soient les plus courts possibles, y compris dans les dépôts;

- le groupe de travail estime nécessaire de proposer aux CRH une procédure commune d'enquête étiologique, que les CRH adapteront aux conditions régionales et diffuseront auprès des CSTH et sous-Commissions d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle, de façon à ce qu'elle puisse être appliquée dans chaque établissement de santé après validation des modalités de prélèvement, d'acheminement et de conservation des échantillons du receveur et des PSL incriminés, voire des prélèvements des donneurs concernés.

Le Président du GT recommande la prudence dans l'interprétation des données et dans les comparaisons avec les autres pays utilisateurs de ce PSL. En effet il existe de très importantes variations entre populations lorsqu'on s'intéresse à des événements rares. Les réactions aux colorants, auxquels la population est exposée principalement par voie digestive, peuvent être différentes selon la voie d'exposition ; or l'exposition est très variable d'une population à l'autre. La question posée aux experts porte sur la responsabilité du bleu de méthylène dans les réactions allergiques graves, et non sur le plasma lui-même, qui peut contenir d'autres allergènes³.

Une première discussion s'engage sur l'utilisation du PVA-BM au cours des échanges plasmatiques, particulièrement chez les patients souffrant d'une micro-angiopathie. Un membre souligne que ces patients subissent des échanges plasmatiques itératifs, ce qui pourrait constituer une situation de sensibilisation. Le cumul de dose est également évoqué. Le président du GT répond qu'effectivement une part des réactions est due à un mécanisme IgE dépendant, mais une autre est liée à des réactions directes d'autres mécanismes mal définis. Le bleu de méthylène est plus irritant que les autres bleus. La faisabilité d'une étude comparative est discutable, en raison du doute qui existe sur l'innocuité du PVA-BM. L'EFS rappelle qu'un intervenant belge au congrès de Perpignan a fait état d'un conseil de non utilisation de PVA-BM pour des échanges plasmatiques. Un membre évoque les impuretés possibles dans le Bleu de méthylène.

L'EFS a distribué plusieurs milliers d'unités de PVA-BM depuis octobre et aucun autre cas n'a été déclaré. Par ailleurs l'exploration spécifique par les tests cutanés et la cytométrie de flux est difficile à mettre en œuvre. Aussi la preuve n'est pas encore faite de la responsabilité du PVA-BM.

Un membre répond *a contrario* que les données recueillies depuis l'été paraissent robustes. Les 8 déclarations décrivent bien un choc anaphylactique, avec la plupart du temps aucun autre PSL co-transfusé. Par ailleurs le niveau de déclaration pour les autres plasmas n'apparaît pas modifié par rapport aux années antérieures. En ce qui concerne les autres pays l'organisation de l'hémovigilance y est différente, les populations exposées également, et le processus de fabrication du PVA-BM peut être également différent de celui qui est appliqué en France. Enfin la comparaison des taux d'incidence entre plasmas par la Loi de Poisson montre une différence significative ($p=0,004$). Cependant en raison du petit nombre d'événements, on peut considérer qu'il ne s'agit pour l'instant que d'une alerte. Il faut donc poser la question des conséquences d'un retrait brutal du PSL si cette alerte se confirme et demander à l'EFS s'il pourrait répondre à la demande avec le seul PVA-SD.

Le Président de la Commission souhaite que les compétences et responsabilités de chacun soient définies. La CNH est chargée d'éclairer le débat. A la première question, l'alerte est-elle justifiée, la réponse est manifestement « oui ». Le deuxième point porte sur la nécessité d'un débat sur la dangerosité du PVA-BM et sur l'avis rendu par le GT allergie en faveur de son maintien en circulation. Enfin il faut définir les voies à explorer, les travaux à promouvoir et les mesures de précaution à proposer. L'étude de la responsabilité du bleu de méthylène dans les réactions graves ne doit pas occulter les autres causes possibles car le traitement du plasma entraîne des modifications du fibrinogène, des protéines ...

Il ressort de la discussion au sein de la Commission nationale d'hémovigilance:

- qu'il faut largement diffuser l'information⁴ (Afssaps, EFS, congrès, sociétés savantes, ...). Un groupe de travail est mis en place par l'Afssaps pour rédiger une mise au point sur l'utilisation du PVA-BM ; un effort

³ Les réactions allergiques aux autres plasmas, non traités par le BM, sont fréquentes, et le plus souvent peu graves.

⁴ Note Afssaps : postérieurement à la réunion de la Commission nationale d'hémovigilance, l'Afssaps a adressé le 22 décembre 2008 aux établissements utilisateurs une lettre faisant le point sur la première phase d'évaluation et annonçant les modalités d'un suivi renforcé des incidents allergiques au décours de l'administration du plasma, selon des modalités susceptibles de permettre d'affiner l'analyse de leur imputabilité.

d'information devra être spécifiquement porté vers les prescripteurs moins habitués à ces problèmes de chocs allergiques que ne le sont les anesthésistes-réanimateurs ;

- qu'il faut sensibiliser les acteurs et les utilisateurs pour qu'ils explorent les réactions allergiques graves, quel que soit le PSL suspecté d'en être responsable. Une procédure d'exploration est en cours de validation par le GT allergie. Un membre soulève la question du financement de ces explorations ; peu de patients seront concernés, mais cette question devra être traitée ;
- que sans stigmatiser le PVA-BM, l'intérêt d'une mesure préventive dans le cadre d'échanges plasmatiques répétitifs doit être évalué ; un contact sera pris avec la Croix-Rouge belge ;
- que s'il est envisagé d'élargir la distribution d'un autre plasma atténué, comme le plasma-Amotosalen, il sera nécessaire d'anticiper une surveillance spécifique ; en effet ce PSL est actuellement peu utilisé, mais l'incidence des réactions allergiques graves est élevée, même si le nombre de cas est faible.

En ce qui concerne le donneur du PSL susceptible d'être à l'origine d'une réaction allergique grave, la procédure en cours d'élaboration prévoit de le re-convoquer, uniquement si le PSL est un PVA-BM, afin d'obtenir un nouveau don de plasma et un nouvel échantillon sanguin pour les tests en CMF. Le représentant des donneurs de sang est d'accord avec cette proposition, et l'EFS rend hommage à la compliance des donneurs.

8. Bilan du groupe de travail IBTT

Présentation de Mme Arlette DELBOSC, Vice-présidente du groupe de travail

La présentation a été effectuée par la Vice-présidente du groupe de travail « Infection bactérienne transmise par transfusion » (IBTT), en l'absence du Président, M. Pierre WEINBRECK, excusé.

Depuis la dernière Commission, le GT IBTT s'est réuni 3 fois ; 43 fiches de déclaration d'effet indésirable receveur (FEIR) ont été évaluées et dans 7 cas, les experts ont confirmé un IBTT d'imputabilité 3 ou 4. A ce jour, 50 souches bactériennes impliquées dans un IBTT sont conservées à l'AFSSAPS.

Le GT s'attache à proposer des axes d'amélioration à apporter dans l'exploration des IBTT :

- Élaboration d'une grille d'imputabilité des PSL dans la survenue d'infections bactériennes, pour une meilleure appréhension de la codification de ces EIR
- Engagement d'une réflexion sur « l'évaluation de la faisabilité de conserver un échantillon satellite de tout PSL »
- Avis du groupe sur les modifications de la prochaine version e-FIT et en particulier prise en compte de la notion de « souillure » du PSL.

Le groupe suit également la mise en place des laboratoires agréés pour la culture bactériologique des PSL et propose d'organiser en 2009, une rencontre entre les responsables des laboratoires référents, les CRH, les correspondants d'hémovigilance des ETS et le groupe de travail IBTT.

Enfin le groupe prépare la publication des données d'hémovigilance sur les IBTT afin de permettre un retour d'information au réseau (FEIR IBTT imputabilité 3 et 4) et de sensibiliser et d'éduquer le personnel soignant (infirmier et médecin) (FEIR IBTT imputabilité 2). Une publication dans un journal international permettra de valoriser l'expérience française. Une action de communication a eu lieu sur ce sujet à l'occasion du congrès national d'hémovigilance de Perpignan en novembre.

A une question sur l'objectif de la publication des cas d'imputabilité 2, la Vice-présidente répond que le GT suggère de sensibiliser l'ensemble des acteurs à la nécessité de recueillir des données complètes et de bonne qualité.

Un membre s'inquiète de la lourdeur des procédures d'exploration qui pourrait diminuer l'acceptabilité par le réseau et aboutir à une sous-déclaration et une perte d'information (QS paragraphe 5). L'AFSSAPS fait remarquer que les cas nécessitant une telle exploration sont relativement peu nombreux, de l'ordre de 50 par an sur l'ensemble du territoire. Un autre membre, membre du GT IBTT, insiste sur l'intérêt de reconnaître les infections transmises par une transfusion et de conserver les souches à l'AFSSAPS ; en effet les progrès de la biologie moléculaire permettent aujourd'hui d'identifier les souches responsables, et peut-être dans l'avenir de repérer les donneurs porteurs de ces souches et de traiter les dons.

Un membre souligne que l'information doit être également fournie aux soignants, par l'intermédiaire des IFSI, des formations continues. Le Président abonde dans ce sens en suggérant de publier un article dans une revue pour les infirmières. Le GT envisage de diffuser aux établissements de santé l'exercice interactif présenté à Perpignan. Il pourrait également être mis à disposition sur les sites web de la Conférence des CRH, ainsi que sur celui de l'Afssaps.

Le GT relève une nette amélioration des données recueillies. Il reste à faire entrer dans les mœurs la pratique du « double-nœud » sur la tubulure pour éviter les contaminations rétrogrades aboutissant à de faux diagnostics d'IBTT. Cette procédure est décrite dans la fiche technique ; un membre suggère de l'inscrire sur la fiche accompagnant les PSL ; un autre membre considère qu'un document ludique et pédagogique pourrait être élaboré et diffusé au sein des ES par l'intermédiaire des CSTH.

La Commission prend acte de l'état d'avancement des travaux du GT IBTT.

9. Bilan du groupe de travail TRALI-Surcharges

Présentation de M. Yves OZIER, Président du groupe de travail

Le Président du GT rappelle les objectifs de ce groupe :

- Constituer une base de données robuste
- Favoriser la connaissance du syndrome de détresse respiratoire aigue post-transfusionnelle (transfusion related acute lung injury ou TRALI)
- Réaliser une analyse descriptive du TRALI et des œdèmes pulmonaires de surcharge
- Proposer des actions

Il souligne les difficultés rencontrées :

- Une définition du TRALI
 - ✓ récente et mal connue des acteurs
 - ✓ résultant de deux consensus successifs
 - ✓ clinique, non étiopathogénique
 - ✓ sans test diagnostique
 - ✓ en opposition avec l'œdème de surcharge
- Absence de définition de l'œdème de surcharge

Les experts se sont donc attachés, par un travail rétrospectif et prospectif, à définir des éléments discriminants pour ces deux diagnostics, puis à fournir des outils destinés à améliorer la qualité des informations :

- Modifications de la fiche de recueil d'informations complémentaires destinée aux correspondants des ES, comprenant des algorithmes d'aide au diagnostic et au classement de l'imputabilité
- Élaboration d'une fiche technique « surcharge volémique »
- Demande de comptes-rendus d'hospitalisation anonymes

Une méthode d'analyse des FEIR a été définie, puis soumise à une analyse de concordance entre experts sur des cas difficiles, suivie d'une résolution des discordances par un débat/consensus en séance.

Pour 2009, le groupe se donne comme objectif l'analyse descriptive des données de la base consolidée 2007-2008, qui sera ensuite présentée à la Commission en vue d'une publication.

Un membre demande s'il existe des TRALI incontestables, car il ne faut pas faire peser une suspicion douteuse sur un produit. L'Afssaps répond qu'il faut bien distinguer le diagnostic d'ALI (œdème lésionnel) et l'imputabilité de cet ALI à la transfusion d'un PSL ; les GT TRALI/Surcharge et RNHV se sont attachés à préciser cette distinction dans les documents en cours de rédaction et dans la nouvelle version de e-FIT.

Le Président s'étonne de la persistance dans la base de données d'un EIR classé TRALI par le correspondant d'hémovigilance alors que les experts le considèrent comme une surcharge typique. Il réitère la demande de la CNHv qui souhaite que l'Afssaps puisse corriger la base de données afin de travailler sur des données valides. L'Afssaps répond qu'il faut préserver à la fois la déclaration qui est de la responsabilité du correspondant d'hémovigilance, et la qualité des données de la base qui est de la responsabilité de l'Afssaps.

Sur l'exploitation des cas antérieurs à 2007, le GT estime qu'il faut « prendre ses distances » avec des données anciennes, car si la réactivité de l'unité d'hémovigilance permet une bonne exploration des cas récents, le redressement des données n'est pas possible rétrospectivement.

Un membre demande s'il existe une biothèque des TRALI (cas certains) diagnostiqués en France. Les services de l'Afssaps indiquent ne pas en avoir connaissance.

La Commission prend acte de l'état d'avancement des travaux du GT TRALI/Surcharges.

10. Bilan du groupe de travail Analyse des Causes Racines

Présentation de M. Yves AUROY, Vice-président du groupe de travail

La présentation a été effectuée par le Vice-président du groupe de travail « Analyse des causes racines (ACR), en l'absence du Président, M. Dan BENHAMOU, excusé.

Les données actuelles ont été analysées par le groupe et montrent une grande disparité des incidents graves (IG) de la chaîne transfusionnelle, traduisant un champ de risque très large et probablement très important.

Les problématiques posées dépassent souvent le seul champ de la sécurité du produit et concernent la sécurité des soins en rapport avec la transfusion ; c'est pourquoi le GT a sollicité la présence de représentants de la DGS et de la DHOS.

L'analyse montre la nécessité de méthodes d'analyse en profondeur. Le choix s'est porté sur la méthode développée par le Comité de Coordination de l'Evaluation Clinique et de la Qualité en Aquitaine (CCECQA). Un kit de formation et une boîte à outils pour l'analyse sont en cours de constitution.

Le GT a pris en compte l'introduction de la déclaration des IG dans e-FIT ; dans ce cadre, il évalue la capacité de la solution informatique à capturer la totalité des IG et à garantir une fluidité de l'information. Après une période de transition, l'utilité du bilan annuel devra être revue. Sur ce point le GT RNHV a déjà demandé que tous les IG soient déclarés sur le mode immédiat d'une fiche d'incident grave (FIG) ; par ailleurs, selon un CRH, le travail d'analyse des IG est bien initié dans les ES.

Pour 2009 il se donne comme objectifs de participer à la veille des IG, de repérer les IG « intéressants » et les mesures « à risque ». Les cibles principales sont les accidents ABO (near miss compris) et les erreurs de patient, pour lesquels une enquête « approfondie » sera guidée par des membres du groupe. En effet, l'analyse en profondeur ne peut concerner tous les cas déclarés, en raison de la disponibilité des hémovigilants pour ce type d'analyse très chronophage et de l'absence de formation à ces méthodes.

Un membre évoque les erreurs d'identité liées aux systèmes d'information. Ces erreurs sont effectivement souvent détectées dans un contexte transfusionnel et sont donc déclarées en tant qu'incident grave de la chaîne. Pour les professionnels de la transfusion, c'est une priorité, par ailleurs confirmée par le GT ACR. Il est rappelé que, si l'Afssaps a compétence sur les logiciels des automates de laboratoire qui sont des dispositifs médicaux, aucune autorité sanitaire n'est chargée du contrôle des logiciels des systèmes d'information hospitaliers. La DGS informe la Commission qu'une réflexion sur ce sujet est engagée depuis le rapport Ballereau sur la réforme de la biologie médicale. En conclusion, la Commission considère que la déclaration des erreurs d'identité, l'analyse de leurs causes et la recherche d'actions d'amélioration constitue un axe de travail prioritaire.

Un membre soulève le problème de la sécurité pré-transfusionnelle qui nécessite une quantification de la criticité de chaque étape de la chaîne. Or les méthodes d'analyse des causes racines ne permettent pas aux ES de prendre conscience du risque global : chaque ES doit réaliser une analyse a priori (diagnostic de sécurité) dans le cadre de la gestion des risques.

Le Président du GT ACR estime qu'il faut s'intéresser aux événements qui entraînent une pénalité forte pour le malade. Ainsi les presque-accidents (« near-misses ») ne devraient pas être analysés de la même manière que les accidents avérés et les deux types d'incidents ne devraient pas être sommés. Mais les « near-misses »

sont intéressants car ils évaluent une certaine sécurité du système puisque l'incident a été détecté et arrêté. Par ailleurs, il pense que le système d'information hospitalier est un amplificateur d'erreurs.

A un membre qui s'interroge sur les modalités de fonctionnement des comités de sécurité transfusionnelle, le Président répond qu'il relève de l'organisation de l'hôpital qui n'entre pas dans le champ de compétence de la CNHv.

En conclusion, un consensus se dégage sur trois points au sein de la Commission nationale d'hémovigilance :

- l'erreur d'identification du patient est un axe prioritaire de travail ;
- les acteurs du réseau d'hémovigilance doivent être formés à l'analyse des causes ;
- la déclaration des IG doit utiliser un seul circuit, la FIG.

11. Questions diverses

Le paragraphe « 6. *Contrôle et remise des PSL du chapitre I. Délivrance* », de la ligne directrice relative aux activités de délivrance et de distribution de la Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique précise que « *La remise des PSL à la personne qui assure le transport de ces produits est réalisée sur la base de tout document (ordonnance, copie de l'ordonnance, carte de groupe, bon de transport...) permettant l'identification du receveur. En urgence vitale et urgence vitale immédiate, il peut être dérogé à cette exigence.* »

Sept correspondants d'hémovigilance de CHU ont adressé une note de synthèse à l'attention de la Commission Nationale d'Hémovigilance, faisant état de difficultés d'application de cette décision, décrivant des dysfonctionnements engendrés par ce texte, ainsi que les conséquences qui en découlent. Ils souhaitent une modification de ce texte.

A plusieurs reprises, les acteurs du réseau, correspondants d'hémovigilance ES et ETS, CRH, EFS siège, ont attiré l'attention sur les difficultés d'interprétation et d'application de ce texte.

Par ailleurs si des incidents à type d'inversion de PSL entre deux patients ont été déclarés, et sont en rapport avec l'absence de toute procédure de contrôle lors de la remise des PSL, deux retards de transfusion ont été rapportés à l'application de la procédure décrite dans la décision.

Il semble qu'un consensus en faveur de la modification de ce texte existe, mais le Président s'étonne que personne n'ait pris l'initiative de déclencher un processus de révision ; un membre s'interroge sur l'intérêt éventuel de la mise en place d'un groupe de réflexion portant sur la vigilance vis-à-vis des règles.

Bien que le circuit de cette demande des CHV de CHU soit inhabituel, la Commission s'en saisit et rend à l'unanimité l'avis suivant au DG de l'Afssaps⁵ : il convient de réunir les acteurs concernés (Afssaps, DGS, DHOS, EFS) afin de modifier un texte qui de l'avis unanime, ne semble pas applicable, et pourrait être à l'origine de retards à la transfusion.

12. Programme de travail 2009 : objectifs, priorités, calendrier

La Commission se réunit deux fois par an. La prochaine réunion se tiendra en juin, afin d'adopter le rapport 2008 et de le remettre aux autorités nationales et européennes dans le délai réglementaire.

Lors de cette prochaine réunion, la Commission déterminera les priorités de travail pour les 3 prochaines années, à partir des objectifs et des bilans exposés ce jour par les différents intervenants.

La prochaine réunion est programmée le 16 juin 2009.

⁵ Note Afssaps : L'Afssaps a engagé une discussion sur ce sujet avec les CRH dès 2007. Elle prend note de l'avis de la Commission et l'informe de sa volonté de réunir l'ensemble des acteurs concernés afin d'aboutir rapidement à une rédaction qui, tout en maintenant la sécurité transfusionnelle qui implique notamment de prévenir les erreurs d'attribution du produit sanguin, soit pleinement compatible avec la diversité des situations de délivrance.