

L'hémovigilance

Le bulletin de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Numéro 3
Trimestriel
Janvier 2001

Dans ce numéro

Edito :
Produits sanguins labiles et variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ)
Pr Jean-Hugues TROUVIN

Sommaire :

11^{ème} Séminaire Européen d'Hémovigilance
Montpellier 28/29 sept. 2000

Expériences : Hémovigilance en Europe - Etat des lieux - Dr Nadra Ounnoughene
..... Pages 2 et 3

Ils ont dit, ils ont fait :
Site Web de l'European Haemovigilance Network (EHN) - Mai-Phuong VO Mai
..... Page 3

Résumé des communications concernant les incidents transfusionnels par contamination bactérienne - Dr Jean-Michel Azanowsky
..... Page 4

Données d'hémovigilance
..... Pages 5 et 6

Afssaps

143/147 bd Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex
Tél : 01 55 87 30 18 - Fax : 01 55 87 30 20
Internet : <http://afssaps.sante.fr>
ISSN en cours

EDITORIAL

Après le Royaume-Uni, la France est le deuxième pays dans le monde à déclarer des cas du variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ). L'analyse du risque de transmission de cet agent émergent par les produits sanguins et des moyens de réduire ce risque, est un sujet sensible en France qui a fait l'objet de 2 rapports d'experts rendus publics en février et décembre 2000 (<http://afssaps.sante.fr>).

Ces expertises ont tout d'abord montré que la population française a été exposée à l'agent bovin (ESB), principalement par la consommation de produits bovins britanniques importés entre 1980 à 1996 : cette exposition expliquerait l'émergence des cas de v-MCJ en France et conduit à envisager qu'il y aurait dans la population française des sujets actuellement incubant la maladie. La France est sans doute, après le Royaume-Uni, l'un des pays à avoir été le plus exposé à l'ESB dans la mesure où elle a été le premier importateur de produits bovins britanniques entre 1980 et 1996, période d'exposition majeure entre le début de l'épizootie d'ESB et la mise en place des mesures préventives permettant d'écartier de la chaîne alimentaire humaine les produits à risque.

Les rapports d'experts ont aussi tenté d'estimer, à partir d'hypothèses maximalistes, la charge infectieuse potentielle et le niveau de risque des produits sanguins labiles (PSL) et des médicaments dérivés du sang (MDS). Pour les PSL, même après déleucocytation, l'existence d'un risque de transmission du v-MCJ ne peut être écartée. Toutefois, ce risque, s'il existe, serait faible.

Pour les MDS, les procédés de fabrication apportent une marge de sécurité qui, même dans les hypothèses les plus pessimistes, permet de considérer le risque théorique de transmission du v-MCJ par les MDS préparés à partir du plasma français comme extrêmement faible s'il existe.

Sur cette base, les autorités sanitaires ont décidé des principales mesures suivantes :

- L'information des prescripteurs de produits sanguins, sur l'existence de ce risque théorique et la nécessité du strict respect de leurs indications pour restreindre leur utilisation aux seules situations où le recours à ces produits est incontournable.
- L'exclusion du don de sang des donneurs ayant séjourné plus d'un an au Royaume-Uni entre 1980 et 1996. Cette mesure, dont le bénéfice reste limité en terme de réduction globale du risque, n'a pas fait l'objet de position consensuelle des experts, tant en février qu'en décembre. Elle a toutefois été adoptée par les autorités sanitaires, à titre d'extrême précaution, pour augmenter la marge de sécurité des PSL.
- L'extension de la déleucocytation, déjà effective pour les produits cellulaires depuis 1998, à l'ensemble des plasmas (thérapeutiques et destinés au fractionnement)
- Pour les médicaments dérivés du sang, tandis que les produits préparés en France restent disponibles, les produits préparés à partir de plasmas prélevés dans des pays à moindre risque d'exposition à l'ESB que la France, ainsi que les produits recombinants sont aussi accessibles à la prescription. Ainsi, les prescripteurs pourront informer leurs patients des différentes alternatives thérapeutiques disponibles et faire le choix avec eux du traitement le plus adapté à leur situation.

Au sein de l'Europe des 15, on constate que 5 pays ont adopté à ce jour des mesures d'exclusion des donneurs ayant séjourné en GB (Allemagne, Autriche, Italie, Finlande, France), 6 ont mis en place la déleucocytation systématique des PSL cellulaires (UK, Irlande, France, Autriche, Portugal, Luxembourg). La Belgique a décidé de déleucocyter spécifiquement les PSL préparés à partir de donneurs ayant séjourné plus de 6 mois en GB. Enfin, seule la GB a décidé de stopper, fin 1998, le fractionnement du plasma issu de donneurs britanniques, pour la préparation de MDS. La prise en compte de critères aussi variés que l'exposition des donneurs à l'ESB au sein des différents pays, l'appréciation de la proportionnalité des mesures de précaution à prendre, les attentes du public et des patients, sont autant d'éléments qui pèsent sur les mesures de gestion de ce risque au sein de l'Europe.

III^{ème} séminaire européen d'hémovigilance Montpellier - 28 et 29 septembre 2000

En Europe, l'organisation de l'hémovigilance dans certains pays tels que le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Belgique, la Grèce, la Hollande, le Luxembourg, les Pays-Bas, le Portugal et la Suisse est à un stade avancé parfois déjà bien structurée. D'autres pays, tels que la Finlande, la Norvège, l'Espagne, l'Italie et l'Autriche sont en phase de structuration ou de réflexion. Du fait de son antériorité, l'organisation de l'hémovigilance en France a souvent constitué un modèle pour nos partenaires européens.

La première partie de ce III^{ème} séminaire, a été consacrée à la présentation par l'Allemagne, le Royaume-Uni, la Belgique, la Grèce, les Pays-Bas et le Portugal de l'organisation de leur système d'hémovigilance. Si la nécessité de ce type de vigilance n'est plus à démontrer en Europe, il n'en demeure pas moins que la mise en place se fait progressivement selon une organisation qui est à l'heure actuelle spécifique à chaque pays.

Malgré ce manque d'homogénéité dans la structure organisationnelle, l'essentiel à

savoir les objectifs, le rôle de l'hémovigilance, semble identique. Il s'agit pour tous de :

- "veille sanitaire" : recueillir, évaluer, analyser, corriger et prévenir les incidents survenant sur la chaîne transfusionnelle (du donneur au receveur) ;
- participer à la mise en place des recommandations de bonnes pratiques dans le domaine de la transfusion sanguine ;
- sensibiliser le personnel médical et paramédical par une formation continue ;
- permettre une surveillance épidémiologique des donneurs ;
- centraliser afin d'évaluer à l'échelle nationale les incidents transfusionnels.

Nous avons comparé par le tableau ci-dessous quelques points importants dans l'organisation de l'hémovigilance des systèmes européens mis en place ou en cours de mise en place qui ont été présentés lors de ce séminaire.

Les différentes organisations d'hémovigilance mises en place en Europe et présentées à l'EHN

HEMOVIGILANCE EN EUROPE

Abréviations

- PSL
- Produits Sanguins
- Labiles
- Afssaps
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- HV
- Hémovigilance
- ND
- Non Documenté
- TRIP
- "Transfusion Reactions In Patients"
- CDSL
- Laboratory Communicable Disease Surveillance
- MDS
- Medicaments Dérivés du Sang
- EFS
- Etablissement Français du Sang
- INTS
- Institut National de la Transfusion Sanguine
- SHOT
- Serious Hazard Of Transfusion

	Allemagne	Belgique	France	Grèce
Date de mise en place	Loi de juillet 1998	En cours	Lois du 4 janvier 1993 et du 2 juillet 1998	novembre 1995 Centre National hellénique Coordination de l'hémovigilance (SKAE)
Tutelle administrative	- German medical association - Paul Ehrlich Institut	Ministère des Affaires Sociales	Afssaps	Ministère de la Santé
Organes scientifiques	- Paul Ehrlich Institut - Robert Koch Institut (épidémiologie du donneur)	Conseil national du sang	INTS EFS Afssaps	ND
Déclaration Incidents graves et/non graves	graves uniquement	graves uniquement	tous	tous
Obligatoire/Volontaire	<ul style="list-style-type: none"> • Obligatoire (incidents graves) • Volontaire (dysfonctionnements) 	volontaire	obligatoire	volontaire
Type de recueil des déclarations	centralisé	non-centralisé	centralisé	centralisé à partir de 5 grands centres
Système transfusionnel	<ul style="list-style-type: none"> • Croix rouge (collectes) • Centres de collectes dans les hôpitaux • Industrie : plasmaphèreses • Institutions privées : aphereses 	Croix Rouge de Belgique	Etablissement français du sang	Centre national de Transfusion sanguine
l'organisme de collecte et de préparation				
nombre d'unités distribuées ou collectées (1999)	4.000.000 de dons	770 000 dons	2.500.000 PSL	550.000 dons
Lieu et type de la distribution nominative	Etablissements de Santé	<ul style="list-style-type: none"> • Etablissements de Santé • Etablissement de Transfusion Sanguine (groupes rares) 	<ul style="list-style-type: none"> • Etablissement de Transfusion sanguine • Etablissements de Santé (dépôts) 	Etablissement de Transfusion Sanguine
Traçabilité	intégré aux MDS	Obligatoire 1994 (lien avec la facturation)	Obligatoire 1994	Non réglementée
Comité local d'hémovigilance	Comité assurance qualité en transfusion (Etablissement de santé)	Dans chaque Etablissement de Santé	Comité de Sécurité Transfusionnel et d'Hémovigilance	ND

Ils ont dit, ils ont fait ! ...(suite de la page 4)

Site web de l'European haemovigilance network (EHN)

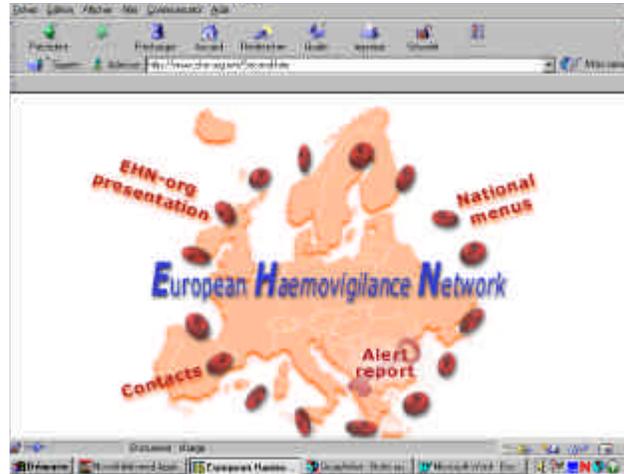
Le site Web de l'EHN : Conçu essentiellement pour les professionnels de la transfusion des états membres de la Communauté Européenne. Présenté le 28 septembre 2000 par Marc Vanderlaer, webmaster de l'Université de Liège, pour la première fois aux membres de l'EHN et aux participants du séminaire.

Il se décompose en 4 zones, dont 3 publiques.

ZONES PUBLIQUES

1. Présentation de l'EHN : en cours de construction
2. Contacts : liste des membres (le président, le trésorier, le secrétaire général)
3. Menus nationaux :
Il est prévu une présentation de l'organisation de la transfusion des 7 pays

Depuis fin septembre : <http://www.ehn-org.net>



membres de l'EHN. Celles de 4 pays sont actuellement disponibles : Belgique, France, Luxembourg et Portugal.

Pour chacun des pays, la topologie des informations adoptée est la suivante :

- 3.1. Les données de base du système national de transfusion (nombre de donneurs, de dons, de produits distribués...)
- 3.2. L'hémovigilance (les textes réglementaires de référence, l'organisation du système d'hémovigilance, la traçabilité...)
- 3.3. Les données d'actualité récentes pour chacun des pays déclarants :
 - a) nombre global d'incidents par an (donneurs, homologues, autologues, receveurs).
 - b) types d'incidents : immunologique (ABO...), TRALI, purpura thrombopénique, GVHD, allergies, infections bactériennes, VHB, VHC, VIH et autres virus
 - c) les principaux signes cliniques observés.
- 3.4. Les contacts des membres de l'EHN.

ZONE RESERVEE

La zone "Alert report", qui n'est actuellement accessible qu'aux seuls membres de l'EHN, est destinée à la saisie des alertes sanitaires, telles les incidents portant sur des produits ou sur des dispositifs médicaux, que ceux-ci aient fait l'objet ou non d'un retrait dans le pays ayant signalé l'incident.

La consultation des alertes sanitaires est toutefois prévue pour les professionnels des réseaux d'hémovigilance.

Pays-bas	Portugal	Royaume-Uni
<ul style="list-style-type: none"> Comité national du sang (déc. 1997) "Sanquin" (janvier 1998) Inspecteur de santé (mars 1998) Correspondants (officers) d'hémovigilance (2000) Actuellement TRIP 	En cours	novembre 1996 SHOT
Inspection nationale de Santé	Ministère de la santé	Ministry of Health Steering group
"Sanquin"	Institut Portugais du Sang	Royal College of Pathologists (Standing working Group)
tous	graves uniquement	graves uniquement
volontaire	volontaire	volontaire
centralisé	non-centralisé (sauf pour séroconversion HIV)	centralisé (deux bases de données : incidents infectieux / incidents non-infectieux)
"Sanquin"	Institut Portugais du Sang	UK Blood Transfusion Services
960.000 dons (1998)	300.000 PSL	2.400.000 PSL
Etablissements de Santé	Etablissements de Santé	Etablissements de Santé
ND	Obligatoire (mai 1995)	Non réglementée
Dans chaque Etablissement de Santé	ND	En cours de mise en place "SHOT office" (ES)

Ils ont dit, ils ont fait !

III^{ème} séminaire européen d'hémovigilance / Montpellier - 28 et 29 septembre 2000

Résumés des communications concernant les incidents transfusionnels par contamination bactérienne (ITCB)

Incidents transfusionnels par contamination bactérienne : l'expérience française -

Pascal MOREL - EFS Bourgogne Franche Comté -

Les ITCB sont des accidents connus, graves et relativement rares : 233 cas d'imputabilité supérieure à 1 recensés entre mai 1994 et juillet 2000. L'importance de l'expertise bactériologique doit être soulignée, d'autant que dans les 2/3 des cas l'enquête d'imputabilité ne permet pas de conclure.

Le risque d'ITCB est plus grand avec les mélanges de concentrés de plaquettes (1/15 000) et les CPA (1/30 000) qu'avec les CGR (1/165 000).

Dans 1/3 des cas, il s'agit de bacilles Gram négatif.

L'origine de la contamination du PSL est exceptionnellement retrouvée (6 fois sur 50 dans l'étude BACTHEM du CNH). Les mesures de prévention de la contamination du PSL nécessitent de sélectionner les donneurs, décontaminer la peau, détourner les 30 premiers mL et empêcher la bactérie de proliférer, ceci en améliorant les techniques de préparation, de stockage, et en renforçant les précautions d'utilisation.

Conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne (ITCB).

Mise à jour des recommandations - J.M. AZANOWSKY, N.OUNNOUGHENE, Groupe ITCB de l'Afssaps.

Les premières recommandations par l'Agence Française du Sang ont été publiées en 1995 et sont en cours d'actualisation par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les principales modifications envisagées sont :

- une validation des techniques utilisées pour mettre en évidence la contamination bactérienne des produits sanguins labiles au niveau de chaque laboratoire effectuant ces recherches.
- une conservation centralisée des souches bactériennes en cause dans les ITCB des produits sanguins labiles.
- la mise en place à l'Afssaps d'une commission de validation de ces ITCB

Surveillance des concentrés de plaquettes dans les Flandres

Bart VANDERKERCKHOVE -
Bloedtransfusiecentrum Oost-Vlaanderen,
Dienst voor het Bloed, Rode Kruis Vlaanderen

Depuis le 1 janvier 1998, tous les concentrés de plaquettes sont testés par la technique de culture automatisée (Bact/alert).

La culture est positive dans 1 à 1,5% de tous les concentrés de plaquettes testés (dont 50% s'avèrent être de faux positifs). Dans 40 % des cas positifs, le concentré de plaquettes (CP) était toujours en stock et a pu être détruit.

Si le CP a déjà été administré au patient avant que le Bact/alert ne soit retrouvé positif, le médecin traitant est informé et les effets indésirables éventuels déclarés.

Dans les 89 cas documentés de CP retrouvés positifs et déjà transfusés, 7 réactions ont été observées dont aucune n'a été sévère et n'a pu être rapportée uniquement à la contamination bactérienne du produit.

L'expérience hollandaise sur la contamination bactérienne du sang total

Dirk de KORTE, Jan h. MARCELIS, Ad. M. SOETERBOEK, CLB/Sanquin Blood Supply Foundation.

Cette étude avait deux parties :

1- Déterminer la prévalence actuelle de la contamination bactérienne de produits sanguins labiles en fonction du délai de prélèvement et de stockage (3 heures vs 1 nuit à 20 degrés).

Sur 18 000 unités testées par Bact/alert 0,34% présentent une contamination bactérienne (avec prédominance de Staphylococcus Coagulase négative et Propionibacterium) sans différence entre les 2 modalités de délai de prélèvement et de stockage.

2- Etudier l'impact de la dérivation des 10 premiers mL de prélèvement.

La prévalence de la contamination bactérienne est dans ce cas significativement plus faible et égale à 0,21% ($p < 0,05$). Sur les 3700 unités testées, 8 recherches sont positives dont plusieurs à Propionibacterium. Après dérivation, la réduction de la contamination est plus marquée (de 0,14 à 0,03%) pour les Staphylocoques.

L'expérience portugaise sur les contaminations bactériennes des donneurs,

Fatima NASCIMENTO - Institut Portugais du Sang, Lisbonne

La contamination bactérienne a été recherchée sur 1095 concentrés de globules rouges, 1694 concentrés de plaquettes standard, 434 plasmas frais. Le dépistage a été effectué par Bact/alert suivi, dans les cas positifs, de la culture des échantillons et des poches d'origine pour confirmation et identification.

6 cas dépistés positifs ont été confirmés par la culture. Il s'agissait dans les 6 cas de Staphylococcus coagulase négative. Les produits contaminés étaient tous des concentrés de plaquettes standards (0.35%).

NDLR : Un travail similaire réalisé par une équipe française sur un grand nombre de prélèvements (11.000) au résultat sensiblement différents vous sera présenté dans un prochain numéro.

Données d'hémovigilance

Baisse des déclarations des incidents transfusionnels en 2000

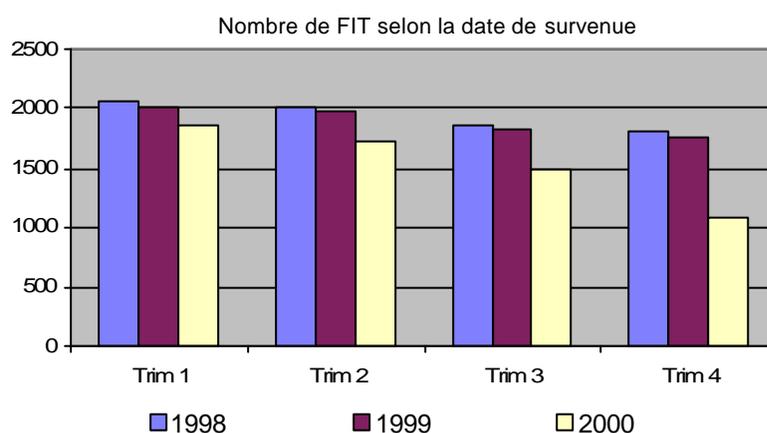
Par saisie
électronique GIFIT

Au 31/12/00 la base GIFIT comptait près de 39 200 FIT (tous grades confondus), dont 7 597 survenues en 1999 et 6 150 en 2000.

Année	Nombre de FIT par année de survenue	Nombre de FIT par année de création
1997	7 624	10 047
1998	7 768	9 136
1999	7 597	8 015
2000	6 150	7 640

D'après le tableau ci-dessus, on assiste à une baisse significative en l'an 2000 (date de survenue) du nombre des FIT dans GIFIT (environ 20 %). Cette tendance, qui est confirmée par le graphique ci-dessous, est sans doute à relier à une sous-déclaration des incidents. La création de l'EFS et les restructurations qui en ont découlé, ainsi que la mise en place du nouveau système de messagerie (réseau national d'hémovigilance RNHV) participent probablement au retard dans l'enregistrement des incidents, qui majore cette sous-déclaration. L'évolution mérite d'être suivie avec attention.

Evolution trimestrielle du nombre de FIT avec une date de survenue en 2000 dans GIFIT, tous grades confondus



par courrier ou
fax

Au 31/12/2000, l'Agence a reçu 2103 FIT papier ou alerte, contre 2146 en 1999, soit une diminution de 2 % (tous grades et imputabilités confondus). La baisse régulière du nombre des transfusions chaque année, depuis plus d'une décennie, n'explique certainement pas entièrement ce constat.

Et de plus...

Disparité entre le nombre des FIT papier reçues en 1999 par l'Agence et par les CRH

Si on compare le nombre des FIT papier de grades 2 à 4 reçues en 1999 par l'Agence et celui déclaré par les CRH, on constate une différence significative. En effet en 1999, l'Agence a reçu 1916 FIT de grades 2 à 4. Tandis que durant la même période, les CRH ont déclaré avoir reçu 2485 FIT. Ces disparités touchent essentiellement les fiches de grade 2 et sont variables d'une région à l'autre.

Année 1999 (FIT grades 2 à 4)		
	Total FIT reçues	Dont FIT non-transmises
A l'Afssaps	1 916	617
Aux CRH	2 485	48

Des problèmes locaux spécifiques de transmission aux acteurs réglementaires ont pu être à l'origine d'incohérences entre les différentes bases de données.

Au total ...

La diminution de la transmission électronique GIFIT qui concerne l'ensemble des incidents tous grades confondus est donc beaucoup plus marquée que la transmission par courrier ou fax qui ne concerne que les FIT de grade supérieur à 1. Ceci semble indiquer une moindre déclaration, qui porte quantitativement et majoritairement sur les incidents de faible gravité.

Ces résultats constituent une "sonnette d'alarme" et interpellent l'ensemble du réseau d'hémovigilance : chaque incident, quelle que soit sa gravité ou son imputabilité, doit être déclaré dans un objectif d'alerte et de veille sanitaire permettant la mise en place rapide de mesures correctives.

"Un nombre n'est pas premièrement un fait. Mais n'est-ce pas plutôt par le nombre que la multitude devient un fait". Alain, préface de D. Schwartz dans son ouvrage Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.

Rappel de la directive technique n°1

Afin d'éviter ces disparités, il est indispensable de rappeler la Directive technique n°1 du 14 juin 1994 de l'Agence française du sang toujours d'actualité.

"En cas d'événement inattendu ou indésirable apparu en cours de transfusion ou postérieurement à celle-ci, la personne qui constate l'incident dispose d'un délai de 8 heures pour en informer le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé. Cette information doit se faire par tous les moyens, soit directement soit par exemple par télécopie ou en laissant un message sur le répondeur du correspondant, qui à son tour prévient le correspondant de l'établissement de transfusion sanguine".

Dans le délai de 48 heures, les fiches d'incident rédigées en commun par les correspondants :

- de grade 2 impliquant une morbidité à long terme ;
- de grade 3 impliquant une menace vitale immédiate ;
- de grade 4 lorsqu'il y a eu décès de la personne ;
- et d'incidents impliquant ou susceptibles d'impliquer la sécurité d'au moins un autre receveur, ainsi que les incidents susceptibles d'être liés au matériel transfusionnel même si de tels incidents relèvent du grade 1 (incidents ne générant pas de menace vitale immédiate ou à long terme).

doivent parvenir simultanément :

- à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Unité Hémovigilance - 143/147 boulevard Anatole France - 93285 Saint-Denis Cedex - Tél. 01 55 87 35 66 - Fax : 01 55 87 35 62
- à l'Etablissement français du sang (Cellule Hémovigilance - 100, avenue de Suffren - 75007 Paris - Tél. : 01 44 49 66 23 - Fax : 01 44 49 65 79
- au coordonnateur régional d'hémovigilance de chaque région administrative placé auprès du Directeur régional de l'action sanitaire et sociale, qui est destinataire de la totalité des fiches d'incidents transfusionnels survenus dans sa région. Le coordonnateur régional d'hémovigilance transmet au préfet de département les fiches d'incident transfusionnel et lui propose, le cas échéant les mesures à prendre (R-666-12-20).