

HÉMOVIGILANCE ET RISQUE TRANSFUSIONNEL

Dominique Legrand ^{a,*}

Résumé

L'hémovigilance est un système de surveillance et d'alerte qui a pour missions la conservation d'informations sur toutes les étapes du circuit transfusionnel et la déclaration de tout effet inattendu ou indésirable d'origine transfusionnelle.

La déclaration des incidents transfusionnels est obligatoire, en France, quelle que soit la gravité de l'incident. De 1996 à 2001, une moyenne de 7 500 incidents a ainsi été déclarée chaque année. La plupart de ces incidents (73 %) ne présentent pas de caractère de gravité. Les incidents immédiats (survenus dans les 8 jours) représentent 73,4 % de l'ensemble des déclarations : 49 % sont de diagnostic inconnu, il s'agit le plus souvent de réactions fébriles non hémolytiques et 33 % sont des réactions allergiques, le plus souvent dues à la transfusion de concentrés de plaquettes. Les incidents retardés représentent 24,2 % des déclarations, ce sont en majorité des allo-immunisations anti-érythrocytaires (78 %). Parmi les incidents transfusionnels, ce sont les accidents d'incompatibilité ABO et les incidents par contamination bactérienne qui sont actuellement les plus étudiés.

Depuis 1996, l'information et la surveillance des patients transfusés sont réglementairement organisées. Un dépistage pré- et post-transfusionnel (anticorps anti-VIH, anticorps anti-VHC, dosage des ALAT, RAI) est réalisé. Il permet la déclaration des allo-immunisations et des séroconversions.

L'analyse des déclarations d'incidents transfusionnels permet de mieux cerner les étapes critiques de la chaîne transfusionnelle. Elle fournit aux transfuseurs et aux cliniciens des informations permettant la mise en place de mesures destinées à améliorer la sécurité transfusionnelle.

Hémovigilance - incidents transfusionnels - incompatibilité ABO - contamination bactérienne.

Summary

Haemovigilance is a system of surveillance and alert. Its missions are the preservation of data, issued of each step of the transfusion process, and the notification of every unexpected or undesirable transfusion associated effects. Whatever the gravity of the incident, its notification is required by the French regulation. Between

1996 and 2001, a mean of 7 500 incidents per year has been notified. Most of them (73 %) were not severe.

The immediate incidents (detected within 8 first days) represented 73,4 % of the total. For 49 % the diagnosis was unknown and the symptoms were febrile reactions without haemolysis. For 33 % the reactions were allergic and were usually observed after transfusion of platelets. The delayed reactions represented 24,2 % of the reports. In majority they involved an erythrocyte incompatibility (78 %). Among the transfusion reactions, the most actually studied are those caused by an ABO incompatibility or a bacterial contamination.

Since 1996, the information and the surveillance of the transfused patients are regulated. A pre and post transfusion biologic investigation is realized (Anti-HIV, anti-HCV, ALT, RAI). It allows the notification of serological conversion or allo-immunization.

The analysis of the incident reports improves the identification of the critical steps of the transfusion process. It supplies the blood bankers and the clinicians with data and contributes to improve the transfusion safety.

Haemovigilance - transfusion incidents - ABO incompatibility - bacterial contamination.

1. Introduction

L'hémovigilance est un système de surveillance et d'alerte permettant de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets indésirables des transfusions. Elle participe à la sécurité transfusionnelle en fournissant aux transfuseurs et aux cliniciens les informations nécessaires à la prévention des risques transfusionnels.

2. Définition et organisation du réseau

L'hémovigilance instituée par la loi du 4 janvier 1993 se définit comme : « L'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets indésirables ou inattendus résultant de l'utilisation thérapeutique d'un produit sanguin labile et d'en prévenir l'apparition » [5].

Elle a pour missions :

– le recueil et la conservation d'informations sur toutes les étapes du circuit transfusionnel, depuis le prélèvement du don jusqu'au suivi des patients transfusés ;

– le recueil d'informations sur tout effet inattendu ou indésirable dû ou susceptible d'être dû à l'administration d'un produit sanguin labile.

Le réseau d'hémovigilance comporte plus de 2 000 correspondants. Il est organisé en trois niveaux.

– **Local** : des correspondants d'hémovigilance nommés dans chaque établissement de santé (CHVES) et chaque établissement de trans-

^a Établissement français du sang - Alpes-Méditerranée
149, bd Baille
13392 Marseille cedex

* Correspondance

d.legrand@efs.sante.fr

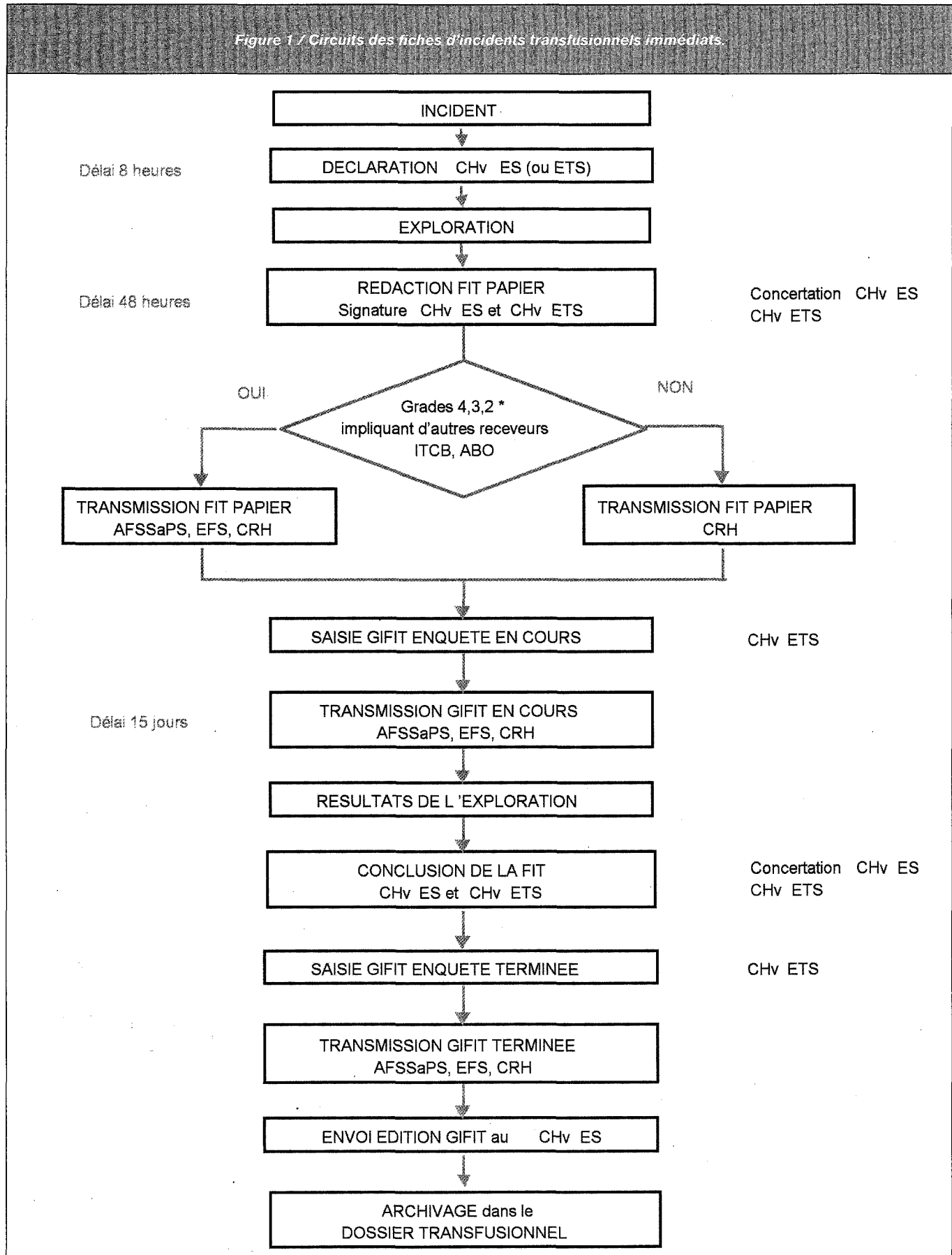
article reçu le 17 avril, accepté le 11 juillet 2003.

© Elsevier France

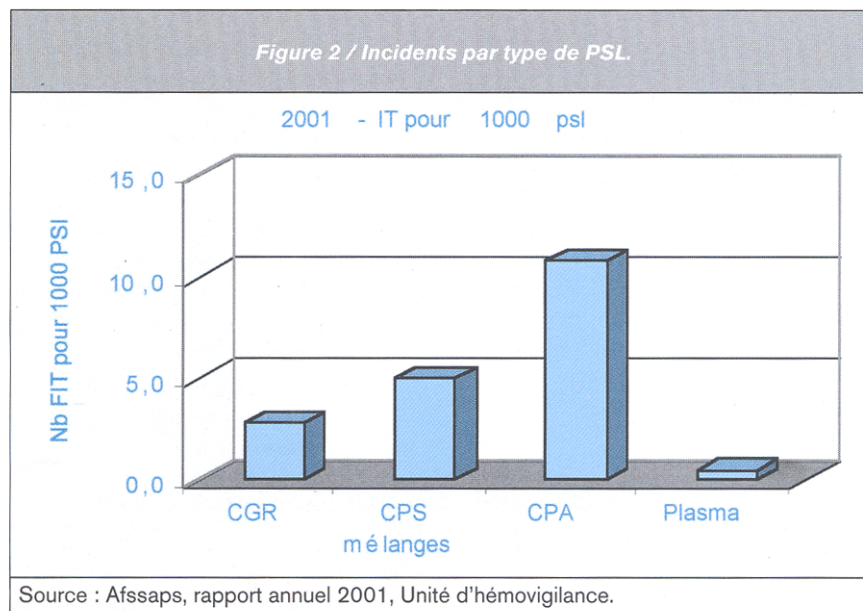
Dossier scientifique

Risque transfusionnel et sécurité transfusionnelle

Figure 1 / Circuits des fiches d'incidents transfusionnels immédiats.



Grade 2 * : sauf les allo-immunisations anti-érythrocytaires.



fusion sanguine (CHVETS) sont chargés de mettre en œuvre les obligations de l'hémovigilance.

– **Régional** : des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) placés auprès du directeur régional des affaires sanitaires et sociales coordonnent l'action des correspondants d'hémovigilance de leur région.

– **National** : la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme a créé [4, 7] :

– l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) chargée du contrôle et de l'évaluation des produits de santé. L'Afssaps définit les orientations de l'hémovigilance, anime et coordonne les actions de tous les acteurs du réseau ;

– l'Établissement français du sang (EFS), établissement public composé de 18 établissements de transfusion sanguine (ETS), chargé de la gestion des activités transfusionnelles. La cellule d'hémovigilance de l'EFS anime le réseau des correspondants des ETS.

3. La déclaration des incidents transfusionnels

En France, la déclaration des incidents transfusionnels est obligatoire quelle que soit la gravité de l'incident. L'exploration étiologique de chaque incident permet la mise en place de mesures de préventions individuelles et dans le cadre de l'alerte de mesures visant à prévenir la survenue d'incidents chez d'autres receveurs. L'analyse nationale des déclarations permet d'améliorer la connaissance des risques transfusionnels.

3.1. Le système déclaratif

Tout incident transfusionnel immédiat ou retardé doit être déclaré dans les 8 h au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé (ES), qui procède à des investigations afin d'en déterminer la cause. Le correspondant de l'ES informe celui de l'établissement de transfusion (ETS). Ils rédigent conjointement une fiche d'incident transfusionnel (FIT) papier qui, pour tous les incidents, est transmise dans un délai de 48 h au coordonnateur régional d'hémovigilance. S'il s'agit d'un accident grave, d'un incident d'incompatibilité ABO, d'une suspicion d'incident par contamination bactérienne (ITCB) ou d'un incident pouvant impliquer d'autres receveurs, la FIT, dans le cadre de l'alerte, est de plus

adressée à l'Afssaps et à la cellule d'hémovigilance de l'EFS. Secondairement, les FIT sont informatisées par le correspondant ETS (GIFIT) et transmises par le Réseau santé social (RSS) au niveau régional et national (figure 1). La FIT est conservée dans le dossier transfusionnel du patient.

Un nouveau projet d'informatisation des FIT est développé par l'Afssaps, il prévoit un système de télédéclaration des FIT (e-FIT) ouvert à tous les acteurs du réseau, y compris les correspondants des établissements de santé.

Les incidents transfusionnels sont classés par degré d'imputabilité de 0 exclue à 4 certaine en passant par 1 douteuse, 2 possible et 3 vraisemblable et par degré de gravité.

– **Grade 0** : dysfonctionnement isolé sans manifestation clinique ou biologique. Il s'agit de dysfonctionnements dans la chaîne transfusionnelle qui ont entraîné la transfusion inappropriée d'un PSL.

– **Grade 1** : absence de menace vitale immédiate ou à long terme.

– **Grade 2** : morbidité à long terme. Il s'agit le plus souvent d'incidents retardés. Les accidents par contamination virale et les apparitions d'anticorps anti-érythrocytaires sont déclarés en grade 2.

– **Grade 3** : menace vitale immédiate.

– **Grade 4** : décès.

L'Afssaps souhaite mettre en place un signalement volontaire et anonyme des anomalies transfusionnelles (non-conformités constatées avant la réalisation de la transfusion) afin d'améliorer la connaissance des points critiques de la chaîne transfusionnelle.

3.2. L'analyse des déclarations

Cette analyse provient des données du rapport annuel 2001 de l'unité d'hémovigilance de l'Afssaps [1].

De 1996 à 2001, une moyenne de 7 500 incidents a été déclarée en France chaque année. La plupart de ces incidents (73 %) ne présentent pas de caractère de gravité (grade < 2) et 22 % ne sont pas imputables à la transfusion (imputabilité 0 ou 1).

Le taux de déclaration est stable depuis plus de 4 ans aux environs de 3 incidents pour 1 000 produits distribués. Il diffère en fonction du type de produits avec un maximum pour les concentrés de plaquettes (en 2001, on dénombre plus de 10 incidents pour 1 000 concentrés de plaquettes issus d'aphérese distribués) (figure 2). Il n'est pas nul

Produits	Grade 1	Grade 3	Grade 4	Total
CGR	8	3	1	12
CPA		1		1
PVA		1		1
Autres	3			3
Total	11	5	1	17

Enquête terminée imputabilité ≥ 2
Source : Afssaps rapport annuel 2001 unité d'hémovigilance.

Produits	Grade 1	Grade 3	Grade 4	Total
CGR	9	1	1	11
CPA	5	2		7
Total	14	3	1	18

Enquête terminée imputabilité ≥ 2
Source : Afssaps rapport annuel 2001 unité d'hémovigilance.

en transfusion autologue avec 0,88 incidents pour 1 000 prélèvements autologues programmés distribués en 2001.

3.2.1. Si l'on s'intéresse aux incidents d'imputabilité ≥ 2

Entre 1995 et 2001, les incidents immédiats (survenus dans les 8 jours) représentent 73,4 % de l'ensemble des déclarations contre 24,2 % pour les incidents retardés.

3.2.1.1. Incidents immédiats

Une fois sur deux (49 %) l'origine de l'incident reste inconnue. Il s'agit le plus souvent de réactions fébriles non hémolytiques. De 1995 à 2001, sur 2 032 incidents de diagnostic inconnu (enquête terminée), 1 735 (83 %) sont des réactions fébriles non hémolytiques.

Dans 33,2 % des cas, l'incident est d'étiologie allergique. Ces incidents sont dans la majorité des cas bénins. En 2001, 1 299 (97,2 %) des 1 337 incidents allergiques (enquête terminée) déclarés sont de grade 1. Ils sont plus fréquents lors de la transfusion de concentrés de plaquettes avec pour l'année 2001 (enquête terminée) un ratio de 5,02/1 000 pour les concentrés de plaquettes issus d'aphérèse (CPA) et de 2,35/1 000 pour les mélanges de concentrés de plaquettes standard (CPS) alors qu'il n'est que de 0,22/1 000 pour le plasma et de 0,19/1 000 pour les concentrés de globules rouges (CGR).

Les autres catégories diagnostiques sont des surcharges volémiques (4,3 %), des incidents par contamination bactérienne avec culture positive (1 %), des incompatibilités ABO (0,8 %) et des incompatibilités Rh (0,8 %).

La survenue de tRALI (*Transfusion related acute lung injury*) semble sous-évaluée en France (11 cas de suspicions déclarés de 1995 à 2001). Les syndromes de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnels représentent, en effet, la troisième cause de décès imputable à la transfusion aux États-Unis en 2000. L'Afssaps a rappelé en 2002 que toute détresse respiratoire post-transfusionnelle, sans signe d'insuffisance cardiaque, accompagnée de signes radiologiques à type

de syndrome interstitiel bilatéral, devait faire l'objet d'une exploration immunologique (Ac anti-granulocytaires et HLA chez le donneur et le receveur) et d'une déclaration.

3.2.1.2. Incidents retardés

Ce sont majoritairement des allo-immunisations anti-érythrocytaires (78 %). Les signalements de sérologies post-transfusionnelles positives sont en forte diminution, la majorité des contaminations virales étant liée à des transfusions antérieures à la mise en place des tests de dépistage. Concernant les enquêtes terminées, on note une transmission de VHC et de VHB en 2001 (imputabilité 3 à 4) et une de VIH (imputabilité 4) en 2002.

Parmi les incidents transfusionnels, ce sont les accidents d'incompatibilité ABO et les incidents par contamination bactérienne (ITCB) qui sont actuellement les plus étudiés.

3.2.2. Les incompatibilités ABO (enquête terminée)

De 1995 à 2001, 27 incidents ABO ont été déclarés en moyenne chaque année (nombre total 191 dont 10 produits autologues). Ces incidents ont été responsables de 12 décès sur cette période (imputabilité ≥ 2). Le lieu du dysfonctionnement est le plus souvent l'établissement de santé (ES 49 %, ES/ETS 14 %, ETS 5 %). L'analyse des défaillances montre la prédominance des risques liés au facteur humain (identification du patient, prélèvements pré-transfusionnels, erreur de patient lors de la distribution ou de l'administration du produit) [8].

En 2001, on constate une diminution des incidents ABO avec 17 déclarations (dont 1 produit autologue), 14 sont d'imputabilité certaine. Les CGR sont le plus souvent en cause (12/17) avec 8 incidents de grade 1, 3 de grade 3 et 1 décès (tableau I).

La mise en place récente de la FIT de grade 0 permettant de déclarer des dysfonctionnements isolés (transfusion par erreur d'un produit compatible) devrait améliorer la connaissance des défaillances à l'origine de ces incidents.

3.2.3. Les contaminations bactériennes (culture positive, enquête terminée)

De 1995 à 2001, 234 ITCB culture positive ont été déclarés (33,4 en moyenne) dont 8 imputables à la transfusion de produits autologues. Si la majorité de ces incidents sont de grade 1, ils ont été à l'origine de 15 décès (imputabilité ≥ 2). Les germes en cause sont le plus souvent des staphylocoques (38 %), des *Bacillus* (8 %), des streptocoques (6 %) et des *Escherichia coli* (6 %). Le risque résiduel d'incident par contamination bactérienne est globalement estimé à 1/135 000 produits transfusés [6]. L'observation de ce risque a été à l'origine de recommandations concernant la sélection médicale des donneurs, la désinfection cutanée lors du prélèvement et la dérivation des 30 premiers mL de sang prélevé destinées à prévenir la contamination bactérienne due à la phlébotomie. On constate actuellement une diminution des ITCB avec 18 déclarations en 2001 (tableau II). L'analyse des ITCB est complexe. Les FIT les plus anciennes ne permettent pas de faire la différence entre le résultat de l'examen bactériologique du produit et celui de l'hémoculture réalisée chez le patient. Une modification de la FIT a depuis supprimé cette ambiguïté. Les résultats de la culture des produits sont parfois difficilement interprétables. Une mise à jour de la circulaire DGS/DH/AFS du 10 octobre 1995 relative à la conduite à tenir en cas d'incidents bactériens devrait améliorer les conditions de mise en culture des produits. Un groupe d'experts travaille depuis deux ans sur la validation des ITCB déclarés. Ces mesures devraient permettre d'améliorer l'évaluation de ce risque.

4. L'information et le suivi des patients transfusés

Les circulaires du 1^{er} octobre 1996 [2] et du 9 avril 1998 [3] précisent les modalités d'information et de suivi des patients transfusés. Avant la transfusion, au cours d'un entretien, le médecin remet au patient une fiche d'information précisant les risques théoriques et avérés liés aux produits sanguins et l'intérêt de la réalisation d'un dépistage pré- et post-transfusionnel (anticorps anti-VIH, anticorps anti-VHC, dosage des ALAT, RAI). Le dépistage pré-transfusionnel est réalisé, après consentement du patient, immédiatement avant l'administration des produits. Les patients transfusés pendant leur hospitalisation en sont informés par écrit au plus tard le jour de leur sortie. Le courrier est remis au cours d'un entretien médical qui rappelle l'intérêt d'un dépistage trois mois après la transfusion (deux fois par an en cas de transfusions répétées). Les informations et les résultats des examens sont tracés dans le dossier du patient. Les séroconversions et les allo-immunisations sont déclarées en incidents transfusionnels retardés.

Les objectifs de cette surveillance sont multiples :

– permettre une prise en charge thérapeutique rapide des patients séropositifs,

- prévenir la survenue d'accidents d'hémolyse ultérieurs en cas d'allo-immunisation post-transfusionnelle,
- prévenir, en cas de séroconversion, la survenue d'incidents chez d'autres receveurs par la mise en place de mesures de rappels des produits suspects,
- améliorer la connaissance des risques de contamination virale et d'allo-immunisation liés à la transfusion.

L'efficacité de ces mesures est toutefois limitée. En effet, la réalisation du suivi post-transfusionnel est en pratique difficile à mettre en œuvre et le taux de retour des résultats reste très faible.

5. Conclusion

Le système d'hémovigilance français est un outil d'alerte destiné à prévenir la survenue d'incidents transfusionnels et un outil de surveillance destiné à améliorer la connaissance des risques transfusionnels (actuels ou émergents).

L'analyse des déclarations d'incidents transfusionnels permet de mieux cerner les étapes critiques de la chaîne transfusionnelle. Elle fournit des informations permettant la mise en place de mesures destinées à améliorer la sécurité transfusionnelle.

Références

- [1] Afssaps, Rapport annuel 2001, Unité d'hémovigilance, données nationales.
- [2] Circulaire DGS/DH n° 609 du 1^{er} octobre 1996 relative aux analyses et tests pratiqués sur des receveurs de produits sanguins labiles.
- [3] Circulaire n° 98/231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades en matière de risques liés aux

produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits.

- [4] Circulaire DGS/DH/99/424 du 19 juillet 1999 relative aux modifications engendrées par le transfert de l'hémovigilance à l'Afssaps.
- [5] Décret n° 94-68 du 24 janvier 1994 relatif aux règles d'hémovigilance.
- [6] Déterminants des incidents transfusionnels liés à des contaminations bactériennes : résultat de

l'étude cas témoins Bacthem après inclusion de 41 cas, AFS, 1999.

- [7] Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.
- [8] Rouger P., Le Pennec P.Y., Noizat-Pirenne F. et al., Analyse des risques immunologiques en transfusion sanguine : 1991-1998, *Trans. Clin. Biol.* 7 (2000) 9-14.