Objet : Bilan de matériovigilance et d'hémovigilance en lien avec la problématique Haemonetics – Actualisation 2018

Direction émettrice : Direction Médicale

Date : 08 AOUT 2018

1_CONTEXTE

Ce bilan vise à comparer les différents événements de matériovigilance et d'hémovigilance survenus lors de l'utilisation des produits vendus par les trois fournisseurs inscrits au marché actuel pour les offres de service plasmaphérèse et aphérèse combinée pour le prélèvement des produits sanguins labiles (PSL). Le bilan actuel est une actualisation sur la période du 01/01/2017 au 31/05/2018 du bilan réalisé en février 2017 sur la période 2015-2016.

S'agissant d'Haemonetics, le laveur de cellules ACP 215 a également été pris en compte du fait d'une technologie d'automate reposant sur un principe commun avec MCS+ et PCS2 (bol). Par contre, le calcul de fréquence n'a pas été réalisé car le nombre total de procédures réalisées n'était pas disponible.

2_BILAN DE MATERIOVIGILANCE

Le bilan de matériovigilance a porté à la fois sur les déclarations à l'ANSM et sur les signalements d'intérêt effectués par les correspondants régionaux de matériovigilance de l'EFS sur l'outil SWAN. A noter que depuis mars 2017 l'ANSM a demandé que les déclarations soient modifiées avec une déclaration par événement et non plus une déclaration commune pour plusieurs événements de même typologie et origine, contrairement aux années antérieures. Cette modification des règles déclaratives ainsi que la sensibilisation des équipes liée à l'alerte Haemonetics et aux notes itératives demandant le renforcement de la surveillance sur ces dispositifs, ont pu concourir à l'augmentation des signalements et des déclarations de matériovigilance constatée.

Les déclarations à l'ANSM et les signalements de matériovigilance se distinguent par leur score de criticité. Une grille de criticité permet de définir un seuil au-delà duquel une déclaration est réalisée à l'ANSM. Cette grille de criticité se fonde sur des **éléments objectifs descriptifs de l'événement avéré**. Le score de criticité est le produit d'un score de gravité, de détectabilité et de fréquence.

A noter qu'il ne s'agit pas d'une disposition réglementaire mais d'un guide à la déclaration, de sorte que certains événements de seuil inférieur à celui établi par la grille peuvent être déclarés à l'ANSM.

Tous les résultats des déclarations et les signalements de présence de particules sont à prendre avec précaution étant donné le nombre d'événements très peu élevé et même si les analyses statistiques ont été adaptées afin de prendre en compte cette contrainte.

2.1 Analyse des déclarations à l'ANSM du 01/01/2017 au 31/05/2018

Méthodologie

- Exploitation des tableurs des déclarations à l'ANSM de matériovigilance de l'EFS du 01/01/2017 au 31/05/2018 avec filtre sur les déclarations relatives aux DMU et automate d'aphérèse des trois fournisseurs.

- Les déclarations à l'ANSM provenant du CTSA n'ont pas été prises en compte : 3 déclarations à l'ANSM en 2017 concernaient le fournisseur Haemonetics.
- Pour les trois fournisseurs, classification des événements déclarés avec les typologies suivantes :
    - Défauts de DMU : bruits anormaux, éléments manquants, désolidarisations
    - Ruptures d'intégrité : fuites avérées ou suspectées (alarme détecteur sans observation visuelle)
    - Anomalies de procédure
    - Non-fonctionnalités : non-fonctionnalités du DMU à l'utilisation malgré l'absence de défaut visible
    - Corps étrangers.
- Calcul des dénominateurs : redressement des données extraites de la base de donnée nationale de l'EFS via l'outil logiciel BO (Business Object) sur les prélèvements par séparateur et par type d'automate (voir Annexe 1 pour le détail des corrections apportées au fichier source).
- Comparaison statistique des fréquences des événements par fournisseur au global et par typologie d'événements : des tests du χ^2 de Pearson ont été utilisés, sauf quand le nombre d'événements très petit ne permettait pas de respecter les conditions de réalisation du χ^2 de Pearson, auquel cas des tests exacts de Fisher avec approximation de Monte Carlo ont été utilisés.

Résultats

Analyses globales

Au global, la fréquence des événements de criticité élevée nécessitant une déclaration de matériovigilance était significativement différente selon le fournisseur (Tableau 1), en effet la fréquence des déclarations à l'ANSM liées au fournisseur Terumo BCT était moins élevé que celles liées aux fournisseurs Fresenius et Haemonetics qui eux n'avaient pas des fréquences significativement différentes.

Tableau 1 ***Déclarations ANSM de matériovigilance*** *à l'ANSM en aphérèse par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Déclarations ANSM en aphérèse	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	41	164 593	24,91	
Haemonetics	53	194 848	27,20	0,0035
Terumo BCT	7	91 380	7,66	
† Test du χ^2 de Pearson				

Analyses par typologie d'événement

La fréquence des déclarations ANSM pour rupture d'intégrité n'était pas différente selon le fournisseur (p=0,0698) bien qu'à la limite de la significativité (Tableau 2). On entend par rupture d'intégrité, les fuites avérées ou suspectées (alarme détecteur de fuite sans observation visuelle de cette dernière).

Tableau 2 ***Déclarations ANSM pour rupture d'intégrité*** *par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Déclaration ANSM pour rupture d'intégrité	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	18	164 593	10,94	
Haemonetics	24	194 848	12,32	0,0698
Terumo BCT	3	91 380	3,28	
† Test du χ^2 de Pearson				

Il en était de même pour les déclarations ANSM pour présence de corps étrangers (p=0,0666) (Tableau 3).

Tableau 3 ***Déclarations ANSM pour présence de corps étrangers*** *par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Déclaration ANSM pour présence de corps étrangers	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	0	164 593	0,00	
Haemonetics	3	194 848	1,54	0,0666
Terumo BCT	3	91 380	3,28	
† Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

En revanche, la fréquence des déclarations ANSM pour défaut de DMU était différente selon le fournisseur (Tableau 4), avec une fréquence plus élevée pour Haemonetics et très faible pour Terumo BCT et Fresenius.

Tableau 4 ***Déclarations ANSM pour défaut de DMU*** *par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Déclaration ANSM pour défauts de DMU	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	0	164 593	0,00	
Haemonetics	11	194 848	5,65	0,0020
Terumo BCT	1	91 380	1,09	
† Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

De plus, la fréquence des anomalies de procédure était significativement différente avec des anomalies rapportées pour Haemonetics plus nombreuses (Tableau 5).

Tableau 5 ***Déclarations ANSM pour anomalie de procédure*** *par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Déclaration ANSM pour anomalies de procédure	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	0	164 593	0,00	
Haemonetics	10	194 848	5,13	0,0006
Terumo BCT	0	91 380	0,00	
† Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

Les non-fonctionnalités étaient significativement plus fréquentes avec le fournisseur Fresenius qu'avec les deux autres fournisseurs (Tableau 6).

Tableau 6 ***Déclarations ANSM pour non-fonctionnalités*** *par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Déclaration ANSM pour non-fonctionnalités	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	23	164 593	13,97	
Haemonetics	5	194 848	2,57	<0,0001
Terumo BCT	0	91 380	0,00	
† Test du χ^2 de Pearson				

En ce qui concerne le DMU 235P-00 lié au laveur de cellules ACP 215, il a fait l'objet de deux déclarations à l'ANSM, une pour non-fonctionnalité (pas d'écoulement du soluté vers le bol) et une pour cause de rupture d'intégrité (fuite au niveau du filtre).

Discussion – Analyse

L'analyse des déclarations ANSM met en évidence trois événements statistiquement significatifs :

- Les **défauts de DMU** sont plus fréquents sur les DMU **Haemonetics**. Cette typologie inclut les bruits anormaux de bols, les éléments manquants et les désolidarisations. La majorité des déclarations de défaut de DMU pour Haemonetics concerne les bruits de bol. Il s'agit d'une problématique récurrente même si les déclarations actuelles ont une cause différente de celles de 2015 qui concernaient les bols assemblés en Ecosse (hauteur de bol hors spécification). L'ovalité des bols semble être un facteur contributeur des bruits actuels mais pas le seul. A ce stade, Haemonetics étudie plusieurs pistes qui pourraient expliquer ces défauts mais sans cause racine identifiée à ce jour.
- Les **anomalies de procédure** sont plus fréquentes lors des procédures **Haemonetics** et 70% des anomalies sont liées au protocole UPP A1.
- **Les non-fonctionnalités** sont plus fréquentes **avec le fournisseur Fresenius.** Il s'agit des non fonctionnalités du DMU révélées à l'utilisation malgré l'absence de défaut visible.

2.2 Analyse des signalements de matériovigilance du 01/06/2017 au 31/05/2018

Méthodologie

- Extraction des signalements de matériovigilance validés au 31/05/2018 issus de l'outil SWAN et tri des typologies d'incident.
- Extraction à partir du 01/06/2017 car l'outil SWAN a été mis en place en mai 2017.
- L'outil SWAN ne recense pas les signalements du CTSA.
- Pour les trois fournisseurs, classification des événements déclarés avec les typologies suivantes :
    - Présences de particules : particules ou corps étrangers
    - Anomalies de procédure : anomalies de procédure, dysfonctionnements automate, automates ne fonctionnant pas
    - Ruptures d'intégrité
    - Défauts d'assemblage : défauts d'assemblage, désolidarisations, éléments manquants, éléments trop longs ou trop courts.
- Calcul des dénominateurs : voir point 2.1.
- Comparaisons statistiques des fréquences des événements par fournisseur, au global et par typologie d'événements, et au global par référence de DMU : des tests du χ^2 de Pearson ont été utilisés, sauf quand le nombre d'événements très petit ne permettait pas de respecter les conditions de réalisation du χ^2 de Pearson, auquel cas des tests exacts de Fisher avec approximation de Monte Carlo ont été utilisés.

Résultats

Comparaison globale et par typologie d'incident des trois fournisseurs

La fréquence des signalements de matériovigilance était différente selon le fournisseur, avec une fréquence pour le fournisseur Fresenius plus élevée que pour les deux autres (Tableau 7).

Tableau 7 ***Signalements de matériovigilance*** *par fournisseur entre le 01/06/2017 et le 31/05/2018*

	Signalements de matériovigilance en aphérèse	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	1 081	87 529	1 235,02	
Haemonetics	472	99 199	475,81	<0,0001
Terumo BCT	150	64 939	230,99	
† Test du χ^2 de Pearson				

A l'exception de la présence de particules (Tableau 8) où aucune différence de fréquence n'était observée, des différences significatives sont observées pour les autres typologies d'incidents signalés :

- anomalies de procédure (Tableau 9) plus fréquente avec Haemonetics ;
- ruptures d'intégrité plus fréquentes avec Fresenius (Tableau 10) ;
- défauts d'assemblage plus fréquents avec Fresenius (Tableau 11).

Tableau 8 ***Signalements de présence de particules*** *par fournisseur entre le 01/06/2017 et le 31/05/2018*

	Présences de particules	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	5	87 529	5,71	
Haemonetics	7	99 199	7,06	0,9464
Terumo BCT	4	64 939	6,16	
† Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

Tableau 9 ***Signalements d'anomalie de procédure*** *par fournisseur entre le 01/06/2017 et le 31/05/2018*

	Anomalies de procédure	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	41	87 529	46,84	
Haemonetics	72	99 199	72,58	0,0001
Terumo BCT	15	64 939	23,10	
† Test du χ^2 de Pearson				

Tableau 10 ***Signalements de rupture d'intégrité*** *par fournisseur entre le 01/06/2017 et le 31/05/2018*

	Ruptures d'intégrité	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	110	87 529	125,67	
Haemonetics	60	99 199	60,48	<0,0001
Terumo BCT	33	64 939	50,82	

† Test du χ^2 de Pearson

Tableau 11 ***Signalements de défaut d'assemblage*** *par fournisseur entre le 01/06/2017 et le 31/05/2018*

	Défauts d'assemblage	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	94	87 529	107,39	
Haemonetics	65	99 199	65,52	0,0003
Terumo BCT	36	64 939	55,44	

† Test du χ^2 de Pearson

Comparaison par référence de DMU

La fréquence des signalements de matériovigilance était différente selon le DMU, avec des fréquences plus élevées pour les **DMU D4R2205/D6R2205, D4R2307/D6R2307** de Fresenius et dans une moindre mesure le DMU **999FF-P-SL** d'Haemonetics (Tableau 12).

Tableau 12 ***Signalements de matériovigilance*** *par* ***référence de DMU*** *entre le 01/06/2017 et le 31/05/2018*

	Référence DMU	Signalements de matériovigilance	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Terumo BCT	80483	12	4 236	283,29	
	82383	136	60 703	224,04	
Haemonetics	782H-SP-SL	319	71 385	446,87	
	998CF-FP-SL	41	12 524	327,37	<0,0001
	999FF-P-SL	90	15 290	588,62	
Fresenius	D4R2205/D6R2205	935	71 550	1 306,78	
	D4R2307/D6R2307	132	15 979	826,08	

† Test du χ^2 de Pearson

Les DMU liés au laveur de cellules ACP 215 du fournisseur Haemonetics ont également été sujets à des signalements dans l'outil SWAN. Au total, 11 signalements ont été faits dont 7 pour le DMU 235P (6 pour cause de fuite dont un ayant fait l'objet d'une déclaration à l'ANSM et 1 pour cause de déformation/plicature) et 4 pour le DMU 00225-00 (tous pour cause de déformation/plicature).

Discussion – Analyse

Les **signalements de matériovigilance** mettent en évidence :

- Une fréquence globale des signalements de matériovigilance plus élevée pour le fournisseur Fresenius que pour les deux autres fournisseurs. Le constat est identique si on focalise l'analyse sur les ruptures d'intégrité et les défauts d'assemblage, ce qui était déjà le cas en 2016.
- Comme pour les déclarations ANSM (qui sont au départ un signalement SWAN), les anomalies de procédure plus fréquentes avec Haemonetics. Pour l'aphérèse combinée sous protocole UPP, une grande partie des anomalies concerne des écrans noirs ou figés, anomalies qui devraient être corrigées avec la version A2 du protocole dont le déploiement est prévu à la mi-septembre dans les sites déjà sous protocole UPP.
- Il n'y a pas de différence significative de signalement pour **présence de particules** entre les trois fournisseurs tout comme lors de la période précédente en 2016 et malgré une hausse globale des signalements qui passent de 1,8/100 000 à 6,3/100 000 prélèvements, probablement en rapport avec

la demande de surveillance renforcée suite à l'alerte Haemonetics du 7 février 2017 et des notes d'instructions qui l'ont suivie ainsi que de la mise en place de l'outil de signalement SWAN qui facilite la remontée des informations et leur traitement .

3_BILAN HEMOVIGILANCE

Le bilan d'hémovigilance a porté à la fois sur les incidents graves de la chaîne transfusionnelle (IG) et les effets indésirables donneurs (EID et EIGD) survenus dans un contexte de prélèvement par aphérèse. Les déclarations du CTSA n'ont pas été prises en compte.

Tous les résultats sur les incidents graves de la chaîne transfusionnelle sont à prendre avec précaution étant donné le nombre d'événements très peu élevé et même si les analyses statistiques ont été adaptées afin de prendre en compte cette contrainte.

Pour les effets indésirables receveurs (EIR), le recueil des données (e-FIT) n'a pas été conçu pour que le type de DMU ou le séparateur ayant servi à prélever les PSL d'aphérèse soit mentionné dans les déclarations. En conséquence, suite à l'alerte Haemonetics, nous avons mis en place un recueil prospectif des EIR de type allergique graves pour les imputabilités ≥2 (probable) avec recherche individuelle sur le logiciel médicotechnique du type de séparateur et du DMU utilisé pour le prélèvement du produit en cause dans la survenue de l'EIR. Ces données sont disponibles mensuellement dans le tableau de bord stratégique présenté en Comité des Directeurs Nationaux et la partie sécurité est également présentée et analysée par la Direction Médicale à la réunion de réseau mensuelle des Directeurs Qualité régionaux.

Le nombre d'EIR allergiques graves (Tableau 13) ne met pas en évidence de risque particulier avec un fournisseur de dispositif d'aphérèse, et les incidents graves relatés ont été plus nombreux avec du plasma issu de sang total ou des MCP.

Tableau 13 ***Effets indésirables receveurs de type allergie graves*** *par fournisseur entre le 01/04/2017 et le 31/05/2018*

	Fournisseur	Nombre d'EIR allergie Grade ≥ 3 et imputabilité ≥ 2
PFC issu d'aphérèse	Fresenius	3
	Haemonetics	3
	Plusieurs PFC transfusés ou DMU non précisé	2
CP issu d'aphérèse	Fresenius	1
	Haemonetics	2
	Terumo BCT	2
PFC issu de sang total		13
MCP issu de sang total		11

Pour les IBTT, un seul accident d'imputabilité forte a été déclaré en 2017. Il s'agissait d'un IBTT de grade 3 évoluant vers le décès survenu avec un MCP non traité IA ; cela n'est donc pas en lien avec l'aphérèse plaquettaire et ne modifie pas les données du rapport précédent.

3.1 Analyse des incidents graves de la chaine transfusionnelle (IG)

Méthodologie

- Requête e-FIT des IG survenus du 01/01/2017 au 31/05/2018 dans un contexte de prélèvement par aphérèse avec tous niveaux d'enquête. Toutes les enquêtes étaient terminées à la date de la requête.
- Pour les trois fournisseurs, extraction des événements déclarés et sur la base du descriptif du cas, tri selon trois typologies distinctes :
  - Tolérance
  - Anomalie procédure
  - Non-respect des critères d'admission du donneur (ce critère n'a pas été ensuite retenu pour l'exploitation des IG).
- Calcul des dénominateurs : voir point 2.1.
- Comparaison statistique des fréquences des événements par fournisseur au global et par typologie d'événements : des tests du χ^2 de Pearson ont été utilisés, sauf quand le nombre d'événements très petit ne permettait pas de respecter les conditions de réalisation du χ^2 de Pearson, auquel cas des tests exacts de Fisher avec approximation de Monte Carlo ont été utilisés. Cette comparaison a porté sur les IG liés à la problématique posée : exclusion des IG de type « non-respect des critères d'admission du donneur », « prélèvement aphérèse – volume maximal dépassé » et des IG où l'arrêt de procédure est dû au donneur indépendamment d'une intolérance au don.

Résultats

L'analyse de la fréquence des incidents graves (anomalie de procédure et possibles problèmes de tolérance à la procédure (EI général de type malaise et EI local de type hématome) selon le fournisseur montrait une fréquence plus élevée pour le fournisseur Haemonetics et une fréquence très faible pour le fournisseur Terumo BCT (Tableau 14).

*Tableau 14 **Incidents graves** par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Incidents graves	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	17	164 593	10,33	
Haemonetics	36	194 848	18,48	0,0008
Terumo BCT	2	91 380	2,19	
† Test du χ^2 de Pearson				

La fréquence des incidents graves pour anomalie de procédure était significativement différente selon le fournisseur, le fournisseur **Haemonetics** ayant une fréquence d'anomalie de procédure plus élevée que les deux autres fournisseurs (Tableau 15).

En détaillant ce résultat par séparateur d'aphérèse, on note que les anomalies de procédures sont plus fréquentes avec les séparateurs MCS+ et Amicus, tandis que cette fréquence est très faible pour AutoC et Trima (Tableau 16).

Tableau 15 ***Anomalies de procédure*** *par fournisseur déclarées entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Anomalies de procédure	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	3	164 593	1,82	
Haemonetics	12	194 848	6,16	0,0097
Terumo BCT	0	91 380	0,00	
† Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

Tableau 16 ***Anomalies de procédure*** *par séparateur d'aphérèse déclarées entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Anomalies de procédure	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
MCS+	5	56 833	8,80	
PCS2	7	138 015	5,07	
Amicus	2	22 587	8,85	0,0027
AutoC	1	142 006	0,70	
Trima	0	91 380	0,00	
† Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

Discussion – Analyse

L'analyse des **incidents graves de la chaîne transfusionnelle** sur la période du 01/01/2017 au 31/05/2018 montre que les IG sont plus fréquents pour le fournisseur Haemonetics avec le séparateur MCS+, dont une fraction importante est à rapporter au protocole UPP. Toutefois, l'analyse comparée par automate fait également ressortir une fréquence élevée d'IG avec le séparateur Amicus de Fresenius. A noter que plusieurs de ces IG ont également fait l'objet d'une déclaration de matériovigilance (voir tableau 5).

3.2 Analyse des effets indésirables graves donneurs (EIGD)

Méthodologie

- Requête e-FIT des EIGD survenus entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018 dans un contexte de prélèvement par aphérèse avec tous niveaux d'enquête, mais en excluant les effets indésirables avec imputabilité du don exclue.
- Pour les trois fournisseurs, classification des événements déclarés par orientation diagnostique d'intérêt pour la problématique posée :
    - Malaise vagal immédiat
    - Réaction au citrate
    - Thrombophlébite superficielle
    - Thrombose veineuse profonde
    - Accident vasculaire cérébral
    - Embolie pulmonaire
    - Allergie / Anaphylaxie
    - Hémolyse.
- Calcul des dénominateurs : voir point 2.1.

- Comparaison statistique des fréquences des événements par fournisseur au global et par typologie d'événements : des tests du χ^2 de Pearson ont été utilisés, sauf quand le nombre d'événements très petit ne permettait pas de respecter les conditions de réalisation du χ^2 de Pearson, auquel cas des tests exacts de Fisher avec approximation de Monte Carlo ont été utilisés

Résultats

Analyse globale

Aucune différence de fréquence des EIGD n'était observée entre les trois fournisseurs (Tableau 17).

Tableau 17 ***Evénements indésirables graves donneur*** *déclarés par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	EIGD†	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p‡
Fresenius	743	164 593	451,42	
Haemonetics	921	194 848	472,68	0,1161
Terumo BCT	381	91 380	416,94	

† Toutes orientations diagnostiques, toutes imputabilités sauf exclue

‡ Test du χ^2 de Pearson

Analyse par orientation diagnostique d'intérêt

En ce qui concerne les malaises vagaux immédiats, la fréquence était différente selon le fournisseur, avec une fréquence plus élevée pour Haemonetics et plus faible pour Terumo BCT (Tableau 18). Quant aux malaises vagaux retardés, la fréquence était également différente selon le fournisseur, toujours avec une fréquence moins élevée pour Terumo BCT et cette fois une fréquence plus élevée pour Fresenius (Tableau 19).

Tableau 18 ***Malaises vagaux immédiats*** *sur prélèvement d'aphérèse par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Malaises vagaux immédiats†	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p‡
Fresenius	484	164 593	294,06	
Haemonetics	690	194 848	354,12	<0,0001
Terumo BCT	157	91 380	171,81	

† Toutes imputabilités sauf exclue

‡ Test du χ^2 de Pearson

Tableau 19 ***Malaises vagaux retardés*** *sur prélèvement d'aphérèse par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Malaises vagaux retardés†	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p‡
Fresenius	58	164 593	35,24	
Haemonetics	53	194 848	27,20	0,0004
Terumo BCT	8	91 380	8,75	

† Toutes imputabilités sauf exclue

‡ Test du χ^2 de Pearson

Concernant les réactions au citrate, les fréquences n'étaient pas les mêmes selon les fournisseurs ; pour Terumo BCT, les fréquences étaient plus élevées (Tableau 20).

Tableau 20 ***Réactions au citrate*** *déclarées par fournisseur entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Réactions au citrate†	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p‡
Fresenius	23	164 593	13,97	
Haemonetics	36	194 848	18,48	0,0137
Terumo BCT	28	91 380	30,64	
† Toutes imputabilités sauf exclue				
‡ Test du χ^2 de Pearson				

Les fréquences d'EIGD de type thromboemboliques n'étaient pas significativement différentes selon le fournisseur (Tableau 21 et Tableau 22).

Tableau 21 ***Thrombophlébites superficielles*** *par fournisseur déclarées entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Thrombophlébites superficielles†	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p‡
Fresenius	3	164 593	1,82	
Haemonetics	2	194 848	1,03	0,6199
Terumo BCT	0	91 380	0,00	
† Toutes imputabilités sauf exclue				
‡ Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

Tableau 22 ***Thrombophlébites profondes*** *par fournisseur déclarées entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Thrombophlébites profonde†	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p‡
Fresenius	1	164 593	0,61	
Haemonetics	0	194 848	0,00	0,3208
Terumo BCT	1	91 380	1,09	
† Toutes imputabilités sauf exclue				
‡ Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

Les réactions allergiques, locales et diffuses, ne montraient pas de différence significative de fréquence selon le fournisseur (Tableau 23).

Tableau 23 ***Réactions allergiques locales et diffuses*** *par fournisseur déclarées entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Réactions allergiques†	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p‡
Fresenius	5	164 593	3,04	
Haemonetics	3	194 848	1,54	0,5756
Terumo BCT	3	91 380	3,28	
† Toutes imputabilités sauf exclue				
‡ Test exact de Fisher avec approximation par la méthode de Monte Carlo				

Discussion - Analyse

Au global, aucune différence de fréquence des EIGD n'était observée ente les trois fournisseurs.

Comme sur la période antérieurement étudiée, les malaises vagaux immédiats sont plus fréquents lors des procédures Haemonetics. Pour mémoire, cette différence peut s'expliquer par un volume extracorporel plus important au cours de ces procédures. Toutefois les malaises vagaux retardés sont plus fréquents lors des procédures Fresenius (l'analyse n'avait pas été réalisée l'an dernier donc nous n'avons pas de point de comparaison). Enfin, les malaises vagaux immédiats et les malaises vagaux retardés sont moins fréquents lors des procédures Terumo BCT.

Les réactions au citrate sont plus fréquentes lors des aphérèses Terumo, constat également effectué sur la version initiale du rapport de février 2017.

Pour les effets indésirables de type thromboemboliques et cardiovasculaires, aucune différence significative entre les trois fournisseurs n'est mise en évidence mais l'effectif comparé est très faible. A noter qu'aucun EIGD de type AVC, embolie pulmonaire ou accident hémolytique n'a été déclaré sur la période étudiée.

3.3 Analyse des effets indésirables donneurs de grade 1 (EID)

Méthodologie

On rappelle qu'un EID est un incident minime qui ne nécessite pas une prise en charge particulière, qui n'est pas déclaré à l'ANSM mais qu'il est tracé dans le logiciel médicotechnique de l'EFS. Les EIGD sont de grade 2 ou 3 (voire 4) et sont eux déclarés à l'ANSM au moyen du logiciel e-FIT depuis 2010.

- Requête dans le logiciel médicotechnique de l'EFS des EID survenus entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018 dans un contexte de prélèvement par aphérèse.
- Calcul des dénominateurs : voir point 2.1.
- Comparaison statistique des fréquences des événements par fournisseur au global et par typologie d'événements : des tests du χ^2 de Pearson ont été utilisés.

Résultats

Analyse globale

L'analyse des EID de grade 1 dans leur globalité montrait une fréquence d'EID significativement plus élevée pour le fournisseur Fresenius et moins élevée pour le fournisseur Haemonetics (Tableau 24).

Tableau 24 ***Effets indésirables donneurs (grade 1)*** *par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Effets indésirables donneurs (grade 1)	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	10 608	164 593	6 444,99	
Haemonetics	9 714	194 848	4 985,42	<0,0001
Terumo BCT	5 100	91 380	5 581,09	

† Test du χ^2 de Pearson

334 EID sans fournisseur associé donc non-pris en compte dans l'analyse

Analyse par orientation diagnostique d'intérêt

La fréquence des malaises vagaux de grade 1 était différente selon le fournisseur, en effet ils étaient moins fréquents avec le fournisseur Terumo BCT et plus fréquents avec le fournisseur Haemonetics (Tableau 25). La différence de fréquence reste également significative entre Fresenius et Haemonetics.

Tableau 25 ***Malaises vagaux (grade 1)*** *par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Malaises vagaux (grade 1)	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	4 323	164 593	2 626,48	
Haemonetics	5 593	194 848	2 870,44	<0,0001
Terumo BCT	1 523	91 380	1 666,67	
† Test du χ^2 de Pearson				
67 malaises vagaux sans fournisseur associé donc non-pris en compte dans l'analyse				

En ce qui concerne les réactions au citrate de grade 1, comme pour les EIGD, on retrouvait une fréquence significativement plus élevée pour le fournisseur Terumo BCT (Tableau 26).

Tableau 26 ***Réactions au citrate (grade 1)*** *par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Réactions au citrate (grade 1)	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	405	164 593	246,06	
Haemonetics	318	194 848	163,20	<0,0001
Terumo BCT	864	91 380	945,50	
† Test du χ^2 de Pearson				
9 réactions au citrate sans fournisseur associé donc non-pris en compte dans l'analyse				

La fréquence des hématomes de grade 1 était significativement plus élevée avec le fournisseur Fresenius et moins élevée avec Haemonetics (Tableau 27).

Tableau 27 ***Hématomes (grade 1)*** *par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Hématomes (grade 1)	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	5 411	164 593	3 287,50	
Haemonetics	3 399	194 848	1 744,44	<0,0001
Terumo BCT	2 600	91 380	2 845,26	
† Test du χ^2 de Pearson				
9 réactions au citrate sans fournisseur associé donc non-pris en compte dans l'analyse				

Enfin, la fréquence des réactions allergiques locales de grade 1 n'était pas différente selon le fournisseur (Tableau 28).

Tableau 28 ***Réactions allergiques locales (grade 1)*** *par fournisseur déclarés entre le 01/01/2017 et le 31/05/2018*

	Réactions allergiques locales (grade 1)	Prélèvements	Fréquence (/100 000)	p†
Fresenius	13	164 593	7,90	
Haemonetics	12	194 848	6,16	0,8060
Terumo BCT	7	91 380	7,66	
† Test du χ^2 de Pearson				

Discussion - Analyse

L'analyse des EID quel que soit leur type montre une fréquence de réactions mineures moindre lors des procédures Haemonetics.

Par contre lorsque l'on détaille par typologie, les malaises vagaux mineurs sont plutôt plus fréquents lors des procédures Haemonetics, à l'identique de ce qui est constaté pour les EIGD.

Les petits hématomes sont plus fréquents lors des procédures Fresenius.

Les réactions mineures au citrate sont comme pour les EIGD plus fréquentes lors des procédures sur Trima (Terumo BCT).

Quant aux réactions allergiques mineures, il n'y a pas de différence entre les trois fournisseurs.

4_CONCLUSION GENERALE

L'ensemble des signaux de matériovigilance et d'hémovigilance ne met pas en évidence une fréquence plus importante d'événements relevant d'un fournisseur en particulier.

Cette actualisation confirme des observations déjà effectuées dans l'analyse initiale :

- malaises vagaux immédiats de grade 1, 2 ou 3 plus fréquents chez les donneurs prélevés sur séparateur Haemonetics.
- intolérances au citrate plus fréquentes lors des procédures réalisées sur séparateur Trima (Terumo).
- anomalies de procédure d'aphérèse (signaux de matériovigilance et IG) plus fréquentes avec les automates Haemonetics.
- signalements de matériovigilance pour défauts d'assemblage et ruptures d'intégrité de DMU plus fréquents avec le fournisseur Fresenius.

Malgré des différences significatives pour certaines catégories de signaux, ils peuvent pour la plupart s'expliquer par des différences de conception et de fonctionnement des DMU et automates d'aphérèse.

Annexe 1 : Calcul des dénominateurs

- Un tableau croisé dynamique portant sur les données brutes a été préparé. Il fait remonter un certain nombre d'erreurs de saisie dont les plus fréquentes correspondent à des incohérences dans le tryptique : Référence DMU – Automate – Type de don.

- La fiabilité des informations dans Inlog dépend des modalités de saisie : type de DON >> référence DMU > automate.
    - Le type de don doit être cohérent avec les PSL préparés. Une erreur sur ce paramètre est peu tolérée dans le processus et est hautement détectable, donc corrigée à la source.
    - Une erreur dans la référence DMU est possible (par erreur de saisie du numéro de lot). Cette erreur est parfaitement tolérée dans le processus (détectabilité faible), en revanche, la saisie du lot par lecture code-barres est un élément de sécurisation.
    - Une erreur de machine est aussi possible car la saisie machine est manuelle. Elle est par ailleurs tolérée dans le système et sa détectabilité est faible.

- Aussi, un nouveau tableau plus cohérent a été élaboré avec correction des erreurs. A noter, qu'il reste entaché d'une légère incertitude liée aux hypothèses de corrections appliquées suivantes :
    - Incohérences DMU/Automates : priorité à l'information sur le DMU, c'est-à-dire que les effectifs ont été déplacés dans l'**automate le plus probable** en gardant le type de prélèvement (exemple : un CPPL apparaissant en Amicus/82383 sera renseigné dans le couple TRIMA/82383).
    - Sur le DMU 782HS-P-SL, la règle de décision pour le distinguo MCS+/PCS2 est la suivante : Plasma → PCS2.