



Etablissement Français du Sang

LE LIEN ENTRE LA GÉNÉROSITÉ DES DONNEURS DE SANG ET LES BESOINS DES MALADES

# Les EIGD par aphérèse

*Dr David Narbey / Direction Médicale*

*DGD MSQR*

# Rappel

## Hémovigilance

- ✓ Née en France avec la loi du 4 janvier 1993
- ✓ But: surveillance, évaluation, prévention des incidents et des EI survenant chez les donneurs ou receveurs de PSL
- ✓ 3 niveaux : National (ANSM, InVS), Régional (CRH, correspondant régionaux ETS), Local (CHV ETS, CHV ES, professionnel de santé)

## EIGD - Définition

### **Effet Indésirable chez un donneur de sang**

Réaction nocive survenue chez un donneur de sang et susceptible d'être liée au prélèvement de sang

### **EI considéré comme grave**

EI entraînant la mort ou mettant la vie en danger, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou tout autre état morbide. Par son article 3, le décret n° 2006-99 du 1er février 2006 impose «le signalement et la déclaration de tout EIGD

Tout professionnel de santé qui constate ou a connaissance d'un EIGD le signale sans délai et au plus tard dans les 8 h au CHV ETS ou à la personne habilitée par ce dernier

L'enquête et la déclaration sont effectués par le CHV ETS

## EIGD - Grades-Imputabilités

### Grade

- **1 (minime)** hématomes < 4cm, blessures nerveuses à symptomatologie régressive en moins de 2 semaines, symptômes subjectifs de malaises, réactions au citrate sous forme de paresthésies spontanément régressives.
- **2 (modéré), 3 (sévère), 4 (décès survenu dans les 7j suivant le don)** déclaré sur e-fit dans les 15j pour les grades 2 et 3, immédiat pour grades 4

### Imputabilité

- NE = non évaluable ; 0 = exclue ou improbable ; 1 = possible ; 2 = probable ; 3 = certaine. Ne concernent que l'EI et non les séquelles ou complication de l'EIGD

**4 402 EIGD survenus en 2013 soit 154,58 EIGD pour 100 000 dons**  
Imputabilité **0 (0,6 %), 1 (8,9 %), 2 (36,9 %), 3 (53,4 %), NE (0,2 %)**

## EIGD – Analyse 2013

### Deux types de don

- ✓ Prélèvement de Sang Total (450 ml+/- 30 ml)
- ✓ Prélèvement d'aphérèse en vue d'obtenir 1 ou 2 ou 3 types de PSL

Incidence pour 100 000 dons	
<b>Global</b>	<b>154,58</b>
<b>Sang total</b>	<b>146,17</b>
<b>Aphérèse</b>	<b>243,68</b>

- ✓ 38,68 % pendant le prélèvement
- ✓ 61,32 % après le prélèvement
- ✓ 33,94 % sur site fixe
- ✓ 66,06 % sur site mobile
- ✓ Grade 2 : 77,80 %
- ✓ Grade 3 : 22,18 %
- ✓ Grade 4 : 0,02 % (n = 1)

## EIGD – Selon les signes observés

<b>EI locaux</b>			
	n	%	Incidence pour 100 000 dons
hématome	412	65,4%	<b>22,3</b>
ponction artérielle	124	19,7%	
thrombophlébite	10	1,6%	
blessure nerveuse par aiguille	44	7,0%	
blessure nerveuse par hématome	0	0,0%	
blessure tendineuse	1	0,1%	
réaction allergique locale	5	0,8%	
infection locale	5	0,8%	
douleurs locales autres	29	4,6%	
<b>TOTAL</b>	<b>630</b>	<b>100%</b>	

Imputabilités : possible, probable, certaine, NE

## EIGD – Selon les signes observés

<b>EI généraux</b>			
	n	%	Incidence pour 100 000 dons
malaise vagal immédiat	3 199	88,2%	<b>128,2</b>
malaise vagal retardé	371	10,3%	
pseudo-anévrysme de l'artère brachiale	0	0,0%	
fistule artério-veineuse	0	0,0%	
syndrome des loges	0	0,0%	
thrombose de la veine axillaire	0	0,0%	
thrombose veineuse profonde	1	<0,1%	
embolie pulmonaire	1	<0,1%	
angine de poitrine	0	0,0%	
Infarctus du myocarde (IDM)	4	0,1%	
Accident vasculaire cérébral (AVC)	3	0,1%	
autres cardio-vasculaires	9	0,2%	
autres EI généraux	40	1,1%	
<b>TOTAL</b>	<b>3 628</b>	<b>100%</b>	

Imputabilités : possible, probable, certaine, NE

## EIGD – Selon les signes observés

EI liés à la procédure d'aphérèse			
	n	%	Incidence pour 100 000 dons
réaction allergique diffuse	1	0,9%	<b>4,1</b>
hémolyse	0	0,0%	
réaction citrate	107	92,2%	
anaphylaxie	0	0,0%	
embolie pulmonaire	0	0,0%	
autres	8	6,9%	
<b>TOTAL</b>	<b>116</b>	<b>100%</b>	

Imputabilités : possible, probable, certaine, NE

# Prélèvement sang total vs apherèse : 2 études Cas / Témoins

## 1) EIGD cardio-vasculaire

### Méthodologie

-50 cas = sujets ayant un EIGD cardio vasculaire (crise d'angor, douleurs thoraciques, IDM, arrêt cardiaque, mort subite avec aucune info permettant d'identifier la cause, dissection carotidienne, arythmie, tachycardie ventriculaire fasciculaire, AVC, accident ischémique transitoire, embolie pulmonaire, thrombophlébite)

-200 témoins = donneurs de 2012 à 2013, tirés au sort appariés sur la région et la date du don

N	Cas (50)	Témoins (200)	p
Prélèvement Sang total	37	156	0,54
Apherèse	13	44	
Sexe Homme	31	117	0,65
Femme	19	83	
IMC normal	20	93	0,62
surpoids	25	80	
obèse	3	18	
obésité sévère et morbide	2	9	
Age 18-35 ans	11	62	0,32
36-45 ans	7	40	
46-55 ans	15	55	
56-65 ans	14	37	
> 66 ans	3	6	
Groupe O	17	91	0,51
A	24	83	
B	7	20	
AB	2	6	

### Témoins

Age moyen = 43 ans (IC95% [41-45]), Médiane = 45 ans, âge min et max de 18 et 67 ans

IMC moyen = 25,4 (IC95% [24,8-25,95]), Médiane = 25 et un min et max de 18 et 38

### Cas

Age moyen = 48 ans (IC95% [44-52]), Médiane à 52 ans, âge min et max de 18 et 69 ans

IMC moyen = 25,7 (IC995% [24,7-26,7]), Médiane = 25 et un min et max de 20 et 36

## Résultats:

	Analyse univariée		p	Analyse multivariée		p
	OR Brut	IC 95 %		OR Ajusté	IC 95 %	
Age	1,03	[1,00 – 1,05]	0,02	1,03	[1,00 – 1,05]	0,02
Sexe Homme	1,15	[0,61 – 2,17]	0,66	1,00	[0,52 – 1,92]	0,99
Femme	1			1		
IMC	1,02	[0,94 – 1,11]	0,58	1,01	[0,93 – 1,10]	0,79
Prélèvement Sang total	0,77	[0,35 – 1,68]	0,51	0,86	[0,39 – 1,90]	0,70
Aphérèse	1					
Groupe O	0,55	[0,09 – 3,08]	0,50			
A	0,83	[0,15 – 4,50]	0,83			
B	0,99	[0,16 – 6,13]	0,99			
AB	1					

## Conclusion:

- En analyse univariée et multivariée, seul l'âge apparaît comme un facteur explicatif de présenter un EIGD d'origine vasculaire
- Le mode de prélèvement n'est pas corrélé à la survenue d'un EIGD d'origine vasculaire
- L'étude **CARDIODON** sur plus de 10 000 donneurs est en cours avec pour objectif d'identifier les facteurs de risque cardio-vasculaire

## 2) Malaises vagues (MV) et réactions d'intolérance au citrate (IC) : Étude en cours

### Contexte

- ✓ Pour répondre à une question posée concernant une relation entre le sexe des donneurs et la survenue d'un EIGD en particulier les malaises vagues et les réactions au citrate (> 80 % de la totalité des EIGD) un choix doit être fait entre 2 types d'études épidémiologiques : **cohorte et étude cas-témoins**
- ✓ La décision repose sur la fréquence de l'évènement et la fréq de l'expo dans la pop
- ✓ Incidence des EIGD de 132/100 000 dons -> lorsque l'évènement est rare l'étude cas-témoins est plus efficace car elle permet de concentrer plus rapidement un grand nombre de cas de sujets présentant l'évènement
- ✓ **Objectif principal : étudier le lien entre le sexe des donneurs et la survenue d'un EIGD en particulier les malaises vagues et les réactions au citrate**
- ✓ **Objectifs secondaires : étudier le lien entre d'autres FdR (âge, BMI, statut du donneur, type de prélèvement) et la survenue d'un EIGD, en particulier MV et IC**

## 2) Malaises vagues et réactions d'intolérance au citrate

### Étude en cours

#### Méthodes

- ✓ Étude porte sur les données de l'hémovigilance française de 2011 à 2013 : cohorte de 8 834 214 dons ou encore 2 889 632 donneurs.

Le choix de cette période est dictée par la mise en place des déclarations des EIGD sur e-fit qui date officiellement du 15 mars 2010 mais qui devient réellement exhaustive pour la télédéclaration en 2011

- ✓ 2 études :
  - ✓ les cas sont les donneurs de la cohorte ayant un EIGD de type MV (tous grades et imputabilité 1,2,3,NE)
  - ✓ les cas sont les donneurs de la cohorte ayant un EIGD de type réaction au citrate (tous grades et imputabilité 1,2,3,NE)
- ✓ Les témoins sont tirés au sort de la pop des donneurs ou plus exactement de la base des dons de 2011 à 2013 (un donneur pouvant faire plusieurs EIGD) parmi les sujets indemnes de l'EIGD étudié
- ✓ 1 témoin par cas, apparié sur le site du don, le jour du don, le but étant de rendre la distribution du (des) facteur de confusion identique chez les cas et chez les témoins

## 2) Malaises vagues et réactions d'intolérance au citrate

### Étude en cours

- ✓ Variable explicative principale = présence de l'EIGD étudiée
- ✓ Variables d'intérêts = sexe, âge, BMI, statut du donneur, type de prélèvement
- ✓ Une analyse descriptive des caractéristiques de la pop de l'étude sera réalisée
  - ✓ variables qualitatives sous forme d'effectif et de pourcentage
  - ✓ variables quantitatives sous forme de moyenne et de leur écart-type.
- ✓ Une analyse descriptive des caractéristiques des témoins et des cas sera réalisée selon le même modèle
- ✓ Une analyse univariée sera réalisée pour examiner les liens entre les facteurs de risque et la survenue de l'EIGD étudiée
- ✓ Les variables dont le degré de signification est  $<$  à 20 % seront retenus pour le modèle multivarée
- ✓ Le modèle multivarée permet de prendre en compte plusieurs facteurs de confusion simultanément (régression logistique conditionnelle)

## 2) Malaises vagues et réactions d'intolérance au citrate

### Étude en cours

- ✓ Les résultats fournissant pour chaque facteur étudié un risque (sous forme d'OR) et un Intervalle de confiance
- ✓ Les tests habituels des paramètres du modèle logistique (hypothèse testée  $H_0 : OR = 1$  ou  $\beta = 0$ ) seront réalisés (test de  $\chi^2$ , test de Wald, test du rapport des vraisemblances maximales)
- ✓ Nous rechercherons les facteurs de confusion et les interactions à prendre en compte par des analyses stratifiés (test Cochran Mantel Haenszel, test de Breslow)
- ✓ Les valeurs des OR bruts et ajustés seront utilisées pour apprécier de l'effet d'ajustement
  
- ✓ Pour l'ensemble des analyses nous utiliserons le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute)
- ✓ Tous les tests seront considérés comme significatifs si le  $p < 0,05$ .

**Merci de votre  
attention**

## Rappel : Qu'est-ce qu'un facteur de confusion ?

Comme les autres biais, ils modifient la relation entre la M et un FdR au niveau de l'ensemble de la pop, cependant il peut être pris en compte et corrigé au moment de l'analyse statistique

	E+	E-
M+	184	680
M-	816	9320
Total	1000	10000

RR=2,7

**RRi ≠ RR ➡ âge est un facteur de confusion**

< 25 ans		
	E+	E-
M+	16	200
M-	184	4800
Total	200	5000
RR1=2		
25-40 ans		
	E+	E-
M+	48	240
M-	252	2760
Total	300	3000
RR2=2		
≥ 40 ans		
	E+	E-
M+	120	240
M-	380	1760
Total	500	2000
RR3=2		

## Rappel : Qu'est-ce qu'un facteur de confusion ?

- ✓ L'écart entre le RR et les RRI résulte de 2 phénomènes
  - ✓ La répartition par âge des E+ n'est pas la même que celle des E-
  - ✓ La fréquence de la M augmente avec l'âge
- ✓ 2 définitions:
  - ✓ L'âge est un facteur de confusion car la relation brute entre E et M n'est pas la même que celle qu'on obtient dans les différentes classes d'âge
  - ✓ L'âge est un facteur de confusion car il est lié à la fois à E et à M
- ✓ **F est un facteur de confusion si la relation brute entre le facteur de risque E et la maladie M n'est pas la même que celle obtenue aux différents niveaux Fi de F**

## Rappel : Qu'est-ce qu'un facteur d'interaction ?

Quand les RRI sont  $\neq$ , on parle d'interaction entre E et F

	Ensemble	
	Tabac fumé	
	Brun	Blond ou mixte
M+	353	54
M-	253000	73000

OR=1,89

F facteur de confusion puisque OR1 et OR2  $\neq$  OR  
 mais ici on ne peut plus parler de la relation entre le type de tabac fumé et la cancer car celle-ci n'est pas la même selon les sujets inhalent ou pas  
 L'inhalation est facteur d'interaction

	Inhalent	
	Tabac fumé	
	Brun	Blond ou mixte
M+	267	32
M-	134000	39000

OR2=2,43

	N'inhalent pas	
	Tabac fumé	
	Brun	Blond ou mixte
M+	86	22
M-	119000	34000

OR3=1,07