

CT032016013

06/04/2016

Direction de la surveillance

Pôle matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance,

Hémovigilance et biovigilance

Personne en charge : Audrey SERRA

Comité technique d'hémovigilance – CT032016013

Séance du 26/01/2016 de 13h30 à 17h30 en salles 1&2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Marie-France ANGELINI-TIBERT	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Denis BOYELDIEU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe CABRE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Françoise FAIDHERBE - REYNAUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Didier FAURY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre FRESSY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine GORODETZKY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale GRIVAUX-CHATAIGNER	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Christian HADRZYNSKI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Farah HATIRA	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle HERVE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bernard LAMY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bernard MARTI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fatiha MEKHOLOUFI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-Claude MERILLON	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nadia OUBOUZAR	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe RENAUDIER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gisèle ROUBAUD	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Christian RUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marianne SANDLARZ	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie SCHLANGER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dorine SEURONT-SCHEFFBUCH	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Charlotte SAILLY	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Audrey SERRA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emile ALLIEZ	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elodie POUCHOL	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Imad SANDID	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Karim BOUDJEDIR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nadra OUNNOUGHENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Raphael ADDA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gerard HUYGHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurent AOUSTIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Natacha BERNARD	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean-Claude HAAG	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascal MEGESSIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Olivier PALLUY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cyril STERN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Florence CARDONA	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mehdi BENKEBIL	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alison GAUTIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne BOULESTIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Poin ts	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner pour audition, information, adoption ou discussion</i>	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mention ner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	PC	Adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Nouvelle organisation territoriale	CRH	Discussion	non	non
2.2	Médicaments tératogènes et dons du sang	FC	Information	non	non
2.3	e-FIT v3.3	AG	Information / Discussion	non	non
2.4	Place du PLYO dans l'arsenal thérapeutique	EP	Information / Discussion	non	non
2.5	Information sur les sujets présentés dans les autres instances et les travaux en cours de l'agence	KB	Information	non	non
3.	Tour de table des cas marquants des régions				

Déroulement de la séance

1. Introduction

Nom du dossier	1.1 Adoption de l'ordre du jour
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance – Pôle « hémovigilance, matériovigilance, réactovigilance, biovigilance, cosmétovigilance ».
Horaire de passage 13:30 à 13:40	
L'ordre du jour de la séance est adopté à l'unanimité.	

2. Dossiers thématiques

Nom du dossier	2.1 Nouvelle organisation territoriale	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	CRH	
Horaire de passage 13 :40 à 14 :05		
	Critères de passage	
	Pour discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
Les organisations se mettent en place progressivement dans les nouvelles grandes régions. Les CRH font part des difficultés qu'ils rencontrent dans l'exercice de leurs fonctions du fait de cette nouvelle cartographie territoriale. La répartition définitive des postes de CRH n'est pas encore connue.		

Nom du dossier	2.2 Médicaments tératogènes et dons du sang	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance – Pôle « Pharmacovigilance, addictovigilance ».	
Horaire de passage 14 :05 à 14 :15		
	Critères de passage	
	Pour information	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Diaporama présenté en séance		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
<p>L'ANSM présente l'avancement du travail portant sur l'élaboration d'une liste de médicaments tératogènes. Dans le cadre de l'actualisation de l'arrêté du 12 janvier 2009 fixant les critères de sélection des donneurs de sang, l'ANSM a été saisie par la DGS afin de mettre à jour la liste des médicaments tératogènes qui est actuellement utilisée par l'EFS. Cette liste porte sur 12 médicaments dont la prise entraîne un ajournement au don du sang pendant des durées définies, sa dernière mise à jour date du 12 octobre 2015.</p> <p>Plusieurs sources ont été croisées pour ce travail incluant des données sur des médicaments tératogènes issues d'ouvrages de référence concernant la grossesse, des données présentes dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP), celles issues des listes de médicaments tératogènes publiées par des autorités de santé étrangères ou dans des revues scientifiques ainsi que les informations mises à disposition par le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes).</p> <p>Le groupe de travail grossesse et allaitement de l'ANSM du 10 décembre 2015 a validé la méthodologie proposée permettant ainsi l'établissement d'une nouvelle liste.</p> <p>Ont été retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'ensemble des médicaments anticancéreux ; - les médicaments tératogènes avérés dont le risque est décrit en clinique, dans la littérature ou dans les RCP ; - les médicaments pour lesquels des cas isolés de malformations sont rapportés (RCP) et qui sont contre-indiqués au cours de la grossesse, - les médicaments sans données cliniques mais dont des molécules apparentées sont reconnues comme tératogènes avérés. <p>La nouvelle liste fait état de 39 molécules (hors anticancéreux). Pour chacune d'entre elles, la période d'exclusion du don a été calculée à partir de la demi-vie mentionnée dans le RCP. Des réflexions sont encore en cours notamment quant à l'inclusion ou non des anti-inflammatoires non stéroïdiens avec risque foetotoxique.</p> <p>Les autres autorités compétentes ont également été interrogées pour savoir si elles utilisaient des listes de médicaments tératogènes.</p>		

L'EFS réalise quant à lui une enquête auprès des établissements du sang étrangers. Les listes utilisées dans les pays ayant répondu à cette enquête sont limitées.

Nom du dossier	2.3 e-FIT v3.3	
Direction en charge du dossier	Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins / pôle « produits sanguins labiles ». Direction de la Surveillance – pôle Plateforme de réception et d'orientation des signalements	
Horaire de passage 14:15 à 15:10		
	Critères de passage	
	Pour information et discussion	
Références documentaires		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		

Ce point est abordé afin de recueillir l'avis des CRH quant aux difficultés qu'ils rencontrent ou qui sont rencontrées au sein de leur réseau avec e-FIT v3.3 et suite à la diffusion des courriers relatifs au recueil des données pour l'élaboration du rapport national d'hémovigilance 2015.

Les données EFS seront fournies au 15 février 2016 et non au 1^{er} février comme prévu initialement. Les données de l'EFS et du CTSA seront mises à disposition du réseau dans e-FIT après une phase prévisionnelle de 15 jours prévus pour la vérification et les contrôles de cohérence, effectués par l'ANSM. Les ES et les CRH auront ensuite 1 mois pour la saisie, la correction et la validation des données. Il est précisé que les données de l'EFS et du CTSA seront déclinées au niveau des établissements dans e-FIT et pourront être révisées et éventuellement corrigées par les correspondants d'établissements de santé directement dans l'application. Le rôle du CRH sera de vérifier ces données et de décider des valeurs à conserver, attesté par la pose du visa CRH.

Une des difficultés identifiées par les CRH concerne le fait que les données EFS initiales ne seront plus visibles dans e-FIT une fois corrigées par les établissements de santé. Cette fonctionnalité avait fait l'objet d'un arbitrage lors des travaux du groupe de suivi dédié à l'évolution de l'application. L'ANSM précise que les données sont tracées et conservées dans l'entrepôt national des données d'hémovigilance, même si elles ne sont plus visibles dans l'application. Pour répondre au besoin des CRH elle propose de réaliser une extraction des données, transmise aux CRH avant toute modification par les établissements de santé.

L'ANSM informe les CRH qu'en préalable à l'intégration des données, l'EFS et l'ANSM effectuent une mise à jour exhaustive de leurs bases de données concernant les codes FINESS établissement, impliquant une actualisation conséquente de l'annuaire de e-FIT. L'actualisation de l'annuaire des établissements de santé était jusqu'à présent dévolue en routine aux CRH.

En réponse à l'inquiétude exprimée par les CRH concernant l'accès aux données une fois visées, l'ANSM précise que cet accès s'effectue, comme prévu par les travaux du groupe de suivi, avec les fonctionnalités d'export de données, sous la forme de tableaux de données agrégées selon différentes modalités correspondant à l'intégralité des données saisies et/ou corrigées dans l'application, concernant le périmètre de chaque CRH. Ces fonctionnalités sont disponibles depuis la mise en production de la version v3.3 le 04 janvier 2016. Les CRH peuvent donc y trouver toutes les informations nécessaires (numérateurs et dénominateurs) à leurs rapports régionaux. En revanche, la fonctionnalité de génération automatisée des indicateurs d'activité (numérateurs rapprochés des dénominateurs) n'est pas disponible actuellement dans e-FIT. Cette fonctionnalité est prévue au lot 2 de la version 3.3 d'e-FIT et doit faire l'objet d'un arbitrage budgétaire au sein de l'ANSM. Les spécifications détaillées concernant cette fonctionnalité seront rédigées d'après les travaux du groupe de suivi des évolutions, qui reprendront à cette fin, tenant compte des besoins des CRH. L'objectif prévisionnel est un déploiement en 2017.

L'ANSM insiste sur le fait que les données gérées dans l'application e-FIT le sont dans un cadre réglementaire strict et sous autorisation de la CNIL. A ce titre, elle rappelle aux CRH qu'il n'est pas envisageable d'effectuer de transfert de données directement de e-FIT vers une autre application qui

ne serait pas soumise aux mêmes impératifs réglementaires.

L'ANSM confirme aux CRH que les travaux d'évolution de l'application sont prévus pour créer un profil dédié aux assistants de CRH. Dans l'attente, l'ANSM met tout en œuvre pour que les assistants de CRH puissent saisir des données dans le Module Activité transfusionnelle.

Nom du dossier	2.4 Place du PLYO dans l'arsenal thérapeutique	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins / pôle « produits sanguins labiles ».	
Horaire de passage 15 :10 à 15 :45		
	Critères de passage	
	Pour information et discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Diaporama présenté en séance		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
<p>Ce sujet est présenté en séance suite à la demande des CRH.</p> <p>Le plasma lyophilisé déleucocyté traité pour atténuation d'agents pathogènes par amotosalen aussi dénommé PLYO est un plasma obtenu par lyophilisation dans un récipient stérile et apyrogène à partir d'un mélange de plasmas frais congelés déleucocytés traités pour atténuation d'agents pathogènes par amotosalen, conservés à une température inférieure ou égale à -25 °C pendant des durées éventuellement différentes, puis décongelés. Le mélange est préparé à partir de plasmas issus d'aphérese, provenant de dix donneurs différents au maximum, de groupes sanguins A, B et AB, exempts d'anticorps immuns anti-A ou anti-B, mélangés dans des proportions choisies pour obtenir un plasma à usage universel pour le groupage sanguin. La qualification VHE négatif s'applique à ce plasma.</p> <p>Ce PSL est exclusivement préparé sous la responsabilité du centre de transfusion sanguine des armées (CTSA).</p> <p>La durée maximale de conservation est de deux ans après lyophilisation</p> <p>Il se présente conditionné sous vide, la reconstitution doit être complète, en moins de 6 minutes, à température ambiante. . Après reconstitution, le plasma lyophilisé est iso-osmotique et renferme au minimum 0,5 UI/mL de facteur VIII, 2 g/l de fibrinogène. Il doit être utilisé immédiatement après reconstitution.</p> <p>L'ANSM a rendu un avis favorable en novembre 2010 quant à l'utilisation du PLYO en OPEX suite à la demande du CTSA.</p> <p>Par la suite, un avis favorable a été rendu par l'ANSM en janvier 2012 pour un usage en contexte civil au vue des données acquises depuis 2010 lors des usages en OPEX. Toutefois, l'usage en contexte civil</p>		

doit se faire pour des indications parfaitement encadrées et, à défaut de la possibilité de réaliser un essai clinique, sous réserve d'un suivi clinique et biologique strict et exhaustif des patients traités. De plus, la mise à disposition par le CTSA de produits auprès d'établissements civils n'est juridiquement pas autorisée sauf dans le cas où une convention avec l'EFS est établie dans cet objectif.

En mai 2012, un essai clinique visant à comparer les délais de prise en charge de la coagulopathie du traumatisé en milieu hospitalier avec l'utilisation de PLYO ou de Plasma frais congelé a été autorisé. Les résultats de cette étude ne sont pas disponibles à ce jour.

En décembre 2015, un deuxième essai a été autorisé. Il vise à documenter l'intérêt du PLYO dans la prise en charge pré-hospitalière du choc hémorragique d'origine traumatique.

Les CRH sont fréquemment interrogés quant à la possibilité d'utiliser le PLYO dans le civil. Une enquête avait été effectuée par les CRH il y a quelques années. De nombreux établissements de santé civils avaient fait part de leur volonté de pouvoir disposer de PLYO notamment pour la facilité d'utilisation de ce plasma en situation d'urgence et de diminution des coûts d'investissement en congélateurs/décongélateurs et formation d'utilisateurs.

Nom du dossier	2.5 Information sur les sujets présentés dans les autres instances et les travaux en cours de l'agence	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins / pôle « produits sanguins labiles ».	
Horaire de passage 15 :45 à 16 :15		
	Critères de passage	
	Pour information	<input checked="" type="checkbox"/>
Références documentaires		
Diaporama présenté en séance		
Présentation de la problématique, discussion et conclusion		
<p>L'ANSM fait une présentation des travaux scientifiques en cours.</p> <p><u>Etude sur les effets indésirables receveurs (EIR) type allergie lors de transfusions plaquettaires (déclarés entre 2008 et 2014).</u></p> <p>Il est rappelé que l'allergie figure au 2^{ème} rang des EIR immédiats déclarés en hémovigilance française. Elle représente, annuellement, environ 1/3 des déclarations des EIR immédiats de grade 1 à 4 et d'imputabilité 1 à 3. Les concentrés plaquettaires (CP) sont les produits les plus fréquemment impliqués dans les EIR allergiques. On observe ces dernières années une augmentation du nombre de mélanges de concentrés plaquettaires standards (MCPS) cédés et parallèlement une diminution du nombre de concentrés de plaquettes d'aphérèse (CPA) cédés.</p> <p>Les objectifs de cette étude menée par l'ANSM sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'observer dans la base e-FIT le profil des patients, les caractéristiques des concentrés de plaquettes impliqués dans ces EIR allergiques ainsi que d'autres paramètres renseignés. - De détecter des signaux : capter les éventuels sur-risques allergiques selon le type de CP, et en fonction de leur mode de conservation et transformation. - D'émettre le cas échéant des recommandations concernant le choix des produits, et proposer des pistes d'amélioration des procédures (sécurisation des produits). <p><u>Etude sur les EIR type TRALI (transfusion related acute lung injury) déclarés sur la période 2007-2013</u></p> <p>Les objectifs de cette étude menée par l'ANSM sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'analyser les cas de TRALI d'imputabilité 1 à 3 en observant dans la base e-FIT le profil des patients, les caractéristiques des PSL impliqués ainsi que d'autres paramètres renseignés. - D'évaluer l'impact des mesures de sélection des donneurs sur la survenue des TRALI immunologiques (imputabilité 3). 		

- De décrire des EIR avec œdème aigu pulmonaire (OAP) mixte et d'effectuer une analyse critique des critères de Toronto.
- De définir précisément le TRALI inversé.

Etude sur les réactions allergiques transfusionnelles liées à un déficit en IgA

Il est rappelé que le déficit en IgA est le plus répandu des déficits immunitaires primitifs. La présence d'Ac anti-IgA chez un receveur déficient en IgA est une des causes de réactions allergiques graves.

La Société Canadienne du Sang déclare chaque année entre 2 et 4 réactions transfusionnelles anaphylactiques pouvant être imputables à la présence d'Ac anti-IgA. En 2010, le Royaume-Uni a signalé une seule réaction anaphylactique potentiellement causée par des Ac anti-IgA dans son rapport annuel d'hémovigilance.

Les objectifs de cette étude menée par l'ANSM sont :

- D'observer dans la base e-FIT les réactions anaphylactiques pouvant être imputables à la présence d'Ac anti-IgA.
- D'émettre le cas échéant des recommandations pour asseoir le diagnostic, pour améliorer la thérapeutique transfusionnelle, etc...

Dans un deuxième temps, l'ANSM présente les nouvelles orientations diagnostiques à l'étude pour les EIR.

- ACUTE PAIN TRANSFUSION REACTION (APTR)

Cette complication est rare et il n'y a que peu de données dans la littérature.

Il s'agit d'une douleur intense survenant durant les premières minutes de la transfusion et qui régresse progressivement après l'arrêt de la transfusion. Elle siège au niveau du rachis, du gril costal, de la région lombaire, des articulations ou des membres inférieurs. Elle peut s'associer à une angoisse, une dyspnée, une HTA et une tachycardie, pas de fièvre. L'étiologie est inconnue, la déleucocytation serait suspectée (certains marques d'hémofiltration ont été incriminées). Le diagnostic se fait par exclusion, il faudra écarter toute autre cause pouvant entraîner cette douleur : hémolytique, infectieuse, rénale....

La base e-FIT a été étudiée afin d'identifier les EIR susceptibles de répondre à cette définition qu'il faudra ensuite analyser plus précisément. L'ANSM pourra éventuellement revenir vers le déclarant après analyse afin de modifier le diagnostic. Les modalités d'actualisation du thésaurus sont également à prévoir en conséquence.

- ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE CHEZ LE NOUVEAU-NE ET TRANSFUSION ou TRAGI (TRANSFUSION RELATED ACUTE GUT INJURY)

Les transfusions de CGR chez les nouveau-nés prématurés ont été associées à la survenue d'entérocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN), ainsi qu'à une augmentation de la mortalité néonatale.

Il existe un effet du poids à la naissance sur l'association ECUN et transfusion de CGR chez le nouveau-né. La base e-FIT a été étudiée afin d'identifier les EIR susceptibles de répondre à cette définition qu'il

faudra ensuite analyser plus précisément. L'ANSM pourra éventuellement revenir vers le déclarant après analyse afin de modifier le diagnostic. Les modalités d'actualisation du thésaurus sont également à prévoir en conséquence.

En ce qui concerne le thésaurus, l'ANSM précise que des modifications seront proposées aux CRH pour ajouter de nouveaux diagnostics et supprimer ceux qui ne sont jamais utilisés.

3. Tour de table des cas marquants des régions

3.1 Un cas marquant concernant l'absence de détection d'un anti-KEL est présenté en séance. Une déclaration de réactovigilance a été faite à l'ANSM lors de l'incident mais elle est très succincte et ne comporte pas toutes les informations disponibles en hémovigilance. Le CRH précise que d'autres incidents similaires ont été observés. L'ANSM précise qu'elle n'a reçu qu'une seule déclaration et rappelle que la déclaration de ces incidents est nécessaire afin d'engager des actions auprès du fabricant de l'appareil de groupage sanguin.

3.2 Le deuxième cas marquant présenté concerne une symptomatologie digestive observée chez plusieurs personnes ayant toutes participé à un don du sang au même endroit et consommé la même collation servie sur place, évocatrice d'une TIAC (toxi-infection alimentaire collective). Les produits issus des dons ont été bloqués et détruits, la déclaration a été faite en hémovigilance. L'ANSM confirme que des déclarations d'IPD sont nécessaires au regard des événements.

Le prochain comité technique d'hémovigilance aura lieu le 5 avril 2016