

CT032013023  
Date document : 12/11/2013  
Direction de la surveillance  
Pôle matériovigilance, réactovigilance, cosmétovigilance,  
hémovigilance et biovigilance  
Personne en charge : E. ALLIEZ

## Comité technique d'hémovigilance – CT032013023

Séance du 25/09/2013 de 09h30 à 13h30 en salle 1&2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Statut		Copie
		Présent	Absent /excusé	
Marie-France ANGELINI-TIBERT	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine BESSE MOREAU	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bachir BRAHIMI	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascal BRETON	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe CABRE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nancy DROUILLARD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Didier FAURY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre FRESSY	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Delphine GORODETZKY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christian HADRZYNSKI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Andrée-Laure HERR-BELLON	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bernard LAMY	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Régine LAPEGUE	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-Estelle LECCIA- MERLENGHI	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fatiha MEKHOLOUFI	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-Claude MERILLON	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-Pierre PUJOL	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe RENAUDIER	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
Anne-Charlotte SAILLY	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence LEPAGNOL	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Emile ALLIEZ	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nacer IDRIS	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Elodie POUCHOL	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas FERRY	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Raphael ADDA	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	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nadra OUNNOUGHENE	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
François CANO	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Olivier PALLUY	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle PONS	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Maiphuong VOMAI	gestionnaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Assia ALLALOU	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mehdi BENKEBIL	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Poin ts	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	ACS	Adoption		
1.2	Adoption du compte rendu du comité technique d'hémovigilance n° <b>CT032013011 du 19/06/2013</b>	ACS	Adoption	non	non
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Règlement intérieur du comité technique (nouvelle version)	ACS	Adoption	non	non
2.2	Etude sur l'existence ou non d'un sur-risque d'accident cardio-vasculaire chez les donneurs de sang	MP	Information / Discussion	non	
2.3	Rapport d'hémovigilance et perspectives	MP/EP	Information / Discussion		
2.4	Enquête sur les décongélateurs de plasma	ACS	Information / Discussion	non	non
2.5	Circulaire IBTT (Infections Bactériennes Transmises Par Transfusion)	NO	Information / Discussion	non	non
<b>3.</b>	<b>Tour de table</b>				

## Déroulement de la séance

### 1. Introduction

<b>Nom du dossier</b>	<b>1.1 Adoption de l'ordre du jour</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance – Pôle « hémovigilance, matériovigilance, réactovigilance, biovigilance, cosmétovigilance ».
Horaire de passage <09:30 à 9:40>	
<b>L'ordre du jour de la séance a été adopté à l'unanimité.</b>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>1.2 Adoption du compte rendu du comité technique d'hémovigilance n° CT032013011 du 19/06/2013</b>
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance – Pôle « hémovigilance, matériovigilance, réactovigilance, biovigilance, cosmétovigilance ».
Horaire de passage <09:40 à 9:45 >	
<b>Le compte-rendu du comité technique d'hémovigilance du 19/06/2013 a été adopté à l'unanimité.</b>	

### 2. Dossiers thématiques

<b>Nom du dossier</b>	<b>2.1 Règlement intérieur du comité technique (nouvelle version)</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances	<input type="checkbox"/>

(Europe)	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance – Pôle « hémovigilance, matériovigilance, réactovigilance, biovigilance, cosmétovigilance ».
Horaire de passage <b>9:45 à 9:50</b>	
	<b>Critères de passage</b>
	Pour adoption <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Références documentaires</b>	
ANNEXE I - Projet de règlement intérieur du comité technique d'hémovigilance	
<b>Présentation de la problématique, discussion et conclusion</b>	
<p>Une nouvelle version du règlement intérieur du comité technique d'hémovigilance est proposée, suite à l'adoption du « règlement intérieur type » de l'ensemble des comités techniques au sein de l'ANSM et par le conseil d'administration de l'agence. En effet, une homogénéisation des termes utilisés dans ces différents textes a été réalisée. L'article le plus impacté est l'Article 12.</p> <p>Les membres du comité technique n'ont pas de commentaires sur ces modifications, l'esprit étant resté le même.</p> <p><b>Le règlement intérieur d'hémovigilance a été adopté à l'unanimité.</b></p>	

<b>Nom du dossier</b>	<b>2.2 Etude sur l'existence ou non d'un sur-risque d'accident cardio-vasculaire chez les donneurs de sang</b>
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins / équipe « produits sanguins labiles ».
Horaire de passage <b>10:50 à 11:45</b>	
	<b>Critères de passage</b>
	Pour information / discussion <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Références documentaires</b>	
ANNEXE II - Diaporama ANSM présenté en séance	
<b>Présentation de la problématique, discussion et conclusion</b>	
<p><b>1. Introduction et présentation de la problématique</b></p> <p>L'ANSM a décidé de lancer une étude visant à identifier s'il existe un sur-risque d'accident cardiovasculaire chez les donneurs de sang. Ce travail se décompose en 2 étapes : dans un premier temps, les déclarations d'EIGD de ce type disponibles dans la base e-fit ont été extraites et analysées.</p>	

Le résultat de cette analyse a été présenté en comité technique. Dans un 2<sup>ème</sup> temps, une étude plus complète sera lancée, afin de comparer les taux de ce type d'effets indésirables graves chez les donneurs de sang au taux d'incidents de même type dans la population générale, pour une même catégorie de population. Les critères de cette étude sont en cours d'élaboration (typologies d'incidents, catégories de population, données nécessaires à cette étude ...). L'EFS sera ensuite sollicité pour transmettre les informations sur les donneurs nécessaires à cette étude comparative.

## **2. Discussion et conclusions**

Les déclarations d'EIGD issues de la base e-fit ont été présentées. Ces données ont suscité de nombreuses remarques :

### **- Sous-déclaration et sous-information**

Il existe possiblement une sous déclaration de ce type d'effets indésirables car la majorité d'entre eux surviennent à distance du don, de sorte que les donneurs peuvent ne pas déclarer ce type d'effets parce que le lien possible avec le don n'est pas envisagé.

A noter toutefois, que la remontée des effets indésirables peut varier en fonction du type de donneurs. Les donneurs d'aphérèse sont davantage fidélisés, et c'est à l'occasion d'un contact pour un nouveau don que l'effet survenu lors du don précédent peut être connu.

La 2<sup>ème</sup> étude qui sera lancée dans quelques mois permettra de prendre en compte cet élément. En effet, l'étude tentera de prendre en compte les donneurs perdus de vue (worse case scenario).

Les possibilités d'amélioration pourraient être d'une part de revoir l'information post-don, en demandant au donneur de signaler toute manifestation clinique qui apparaîtrait dans les 8 ou 15 jours suivant le don, et d'autre part de sensibiliser l'ensemble du corps médical à cette problématique (cardiologues, urgentistes, etc..)

L'ANSM a par ailleurs rappelé qu'une fiche complémentaire en cas de déclaration d'accident cardio vasculaire a été mise à la disposition des déclarants depuis quelques mois, afin de documenter de manière plus précise ces effets indésirables. Les CRH sont invités à la faire remplir si le cas se présente.

### **- Typologie des événements**

La mise en commun dans l'analyse des accidents cardio-vasculaire suscite des interrogations de la part de certains CRH car l'origine de l'effet indésirable n'est pas du tout la même. Aussi, les membres du comité ont insisté sur la nécessité de différencier les accidents thrombo-emboliques de l'infarctus du myocarde.

### **- Population analysée**

La population des donneurs de sang n'est pas forcément superposable à la population générale en ce qui concerne les facteurs de risque d'accidents thrombo-emboliques et d'infarctus de myocarde. Aussi, il faudra prendre en compte cette différence pour interpréter un éventuel risque du don par comparaison avec des données en population générale.

- Méthode d'imputabilité

Pour les EIR comme pour les EIGD, il existe une gradation précise des niveaux d'imputabilité.

Pour les effets indésirables donneurs, il ne s'agit pas de revoir la grille d'imputabilité actuelle mais de travailler sur un outil d'analyse permettant de conclure sur un niveau d'imputabilité.

La méthode d'imputabilité française en pharmacovigilance pourrait constituer une référence à prendre en compte. L'ANSM propose que cette méthode soit présentée en Groupe de travail « Donneur ».

Toutefois, indépendamment de cette méthode d'analyse, il faut souligner que pour certains types d'effets indésirables l'imputabilité restera très difficile à établir. Cet élément constitue d'ailleurs une raison supplémentaire pour ne pas mêler dans la discussion les infarctus du myocarde pour lesquels l'imputabilité du don sera très difficile à établir, des accidents thrombo-emboliques pour lesquels l'imputabilité du don peut être établie.

- Groupe de travail « Donneur »

L'ANSM précise que la composition du groupe de travail « donneurs » vise à rassembler des experts en prélèvement et des cliniciens spécialistes des grandes typologies d'effets indésirables susceptibles d'être déclarés et en particulier des cardiologues. Il est également envisagé d'y intégrer un spécialiste en CEC. Une étude prospective visant à suivre certains marqueurs d'activation plaquettaire chez les donneurs en post-don a été évoquée. L'ANSM précise que ce type d'étude relève de l'essai clinique, mais que cela pourrait être suggéré en groupe de travail.

L'ANSM rappelle à l'issue de la discussion que le protocole de la future étude est en cours de réflexion.

Les membres du « Groupe donneur » seront sollicités pour travailler sur ce protocole, et le résultat sera présenté lors d'une prochaine séance du CTHV.

Par ailleurs, une étude portant sur le même sujet est actuellement en cours à l'EFS, et un contact pourrait être pris pour identifier si une mutualisation est possible ou tout du moins pour éviter des redondances dans la démarche.

<b>Nom du dossier</b>	<b>2.3 Rapport d'hémovigilance et perspectives</b>	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction de la surveillance / pôle « plateforme de réception et d'orientation des signalements » Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins / pôle « produits sanguins labiles ».	
Horaire de passage <b>11:45 à 13:00</b>		
	<b>Critères de passage</b>	
	Pour information / discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Références documentaires</b>		
ANNEXE III et IV - Diaporama ANSM présenté en séance		
<b>Présentation de la problématique, discussion et conclusion</b>		
Les chiffres clés du rapport d'hémovigilance, dont la diffusion est prévue en octobre, ont été présentés.		

A l'issue de la présentation, le circuit de l'obtention des chiffres fournis par l'EFS a été discuté, suite à la remarque de certains CRH faisant état de la difficulté de mettre à jour la base CRH ; l'EFS pourrait en effet directement envoyer ces données à l'ANSM. Il a été de plus évoqué la possibilité de faire évoluer la base e-fit afin de détecter d'éventuelles incohérences lors de la saisie, de manière à fiabiliser les données, mais ce n'est pas simple.

Enfin, l'ANSM a informé les membres du comité technique qu'un nouveau rétro-planning va être établi concernant la rédaction du rapport d'hémovigilance 2014 (collecte des données, rédaction du rapport, diffusion, etc.). Ce rétro-planning sera discuté lors d'une prochaine séance.

<b>Nom du dossier</b>	<b>2.4 Enquête sur les décongélateurs de plasma</b>	
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction de la Surveillance – Pôle « hémovigilance, matériovigilance, réactovigilance, biovigilance, cosmétovigilance ».	
Horaire de passage <b>13:00 à 13:30</b>		
	<b>Critères de passage</b>	
	Pour information / discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Références documentaires</b>		
ANNEXE V - Diaporama ANSM présenté en séance		
<b>Présentation de la problématique, discussion et conclusion</b>		
<p>A la suite d'un incident grave de la chaîne transfusionnelle portant sur la décongélation d'un plasma thérapeutique au bain-marie, une enquête avait été menée en 2010 afin de recenser les différents dispositifs utilisés. Cette enquête avait révélé que la plupart des établissements utilisaient des bains-marie pour décongeler les PFC.</p> <p>Suite à une remontée récente d'information d'un CRH faisant état de l'utilisation de dispositifs de décongélation du plasma par une autre technique que celle du bain-marie dans certains dépôts de sang, l'ANSM a souhaité établir un état des lieux de l'utilisation de ces autres dispositifs. En effet, la décongélation des PSL fait partie des caractéristiques des PSL donc toutes les techniques hors bain marie doivent être validées par l'ANSM.</p> <p>Cet état des lieux permet ainsi d'identifier les fabricants des dispositifs concernés, afin de revenir vers eux pour disposer de données permettant de conduire une évaluation de l'impact de ces dispositifs sur la qualité des PFC décongelés, conformément à la liste et aux caractéristiques des PSL (décision DG ANSM du 20 octobre 2010).</p> <p>Les CRH ont été sollicités afin de pouvoir mener cette enquête au niveau régional. Il leur a été demandé de diffuser, au sein de leur région, un courrier à chaque ETS et établissement de santé disposant d'un dépôt de sang accompagné d'un tableau Excel individuel à compléter, et de compiler ensuite toutes les réponses obtenues sur le tableau de synthèse régionale qui leur a également été fourni.</p>		

Les premiers résultats obtenus ont été présentés en séance. Environ 11 dispositifs différents ont été identifiés.

Au vu de ces résultats, les fabricants vont être contactés afin de disposer des données nécessaires à l'évaluation. Ces critères d'évaluation, dont une première version a été présentée en séance, vont être définis par le GT sur les produits sanguins (GT-PS). L'EFS envisage d'ores et déjà de déposer un dossier au GT-PS avec les données de validation des plasmas décongelés à l'aide de l'un de ces dispositifs et un 1<sup>er</sup> contact a été pris avec le fabricant de ce dispositif médical.

Les CRH insistent sur la nécessité d'évaluer rapidement ces dossiers, les renouvellements des dépôts ayant lieu en 2014 ; il serait en effet délicat de recommander des appareils qui risqueraient d'apparaître non-conformes à l'issue de l'évaluation.

L'ANSM précise qu'il s'agit d'une mise en conformité par rapport aux caractéristiques des PSL, qui ne s'accompagne pas de mesure de sécurité sanitaire a priori. Les bains-marie ne sont pas remis en cause, il s'agit juste de valider les autres méthodes utilisées actuellement.

A l'issue de la discussion, il est annoncé qu'une liste autorisée de décongélateurs de plasma autres que les bains-maries sera mise à la disposition des CRH. Ceux-ci souhaiteraient également une liste concernant les bains-marie.

<b>Nom du dossier</b>	<b>2.5 Circulaire IBTT (Infections Bactériennes Transmises Par Transfusion)</b>	
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 <b>9:50 à 10:50</b>		
	<b>Critères de passage</b>	
	Pour information / discussion	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Références documentaires</b>		
ANNEXE VI - Diaporama ANSM présenté en séance ANNEXE VII - CIRCULAIRE DGS/DHOS/AFSSaPS n° 581 du 15 décembre 2003 relative aux recommandations concernant la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne ANNEXE VIII – ANNEXE I et II		
<b>Présentation de la problématique, discussion et conclusion</b>		
<b>1. Introduction et présentation de la problématique</b>		
La circulaire DGS/DHOS/ Afssaps n° 581 relative aux recommandations concernant la conduite à tenir en cas de suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne est parue le 15 décembre 2003.		
Cette circulaire, qui abroge la circulaire DGS/DH/ AFS n° 85 du 10 octobre 1995 relative à la conduite à tenir en cas d'incident bactérien lié à la transfusion sanguine, résulte :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- des données recueillies via le système d'hémovigilance qui fait partie des missions de l'Afssaps</li> </ul>		



depuis 1998 ; à noter la création du groupe de travail « ITCB » cette même année.

- des résultats de l'étude BACTHEM, pilotée par le Centre National d'Hémovigilance de novembre 1996 à novembre 1998.
- des résultats de l'Enquête initiée par le Groupe de travail « ITCB » et menée par les CRH en 2001 auprès des laboratoires de microbiologie, montrant une disparité dans les procédures d'analyses microbiologiques et une hétérogénéité dans la définition d'un ITCB.

Cette circulaire est composée de deux annexes, une destinée aux établissements de santé, et une destinée aux laboratoires et concernant les modalités d'application du cahier des charges pour obtenir l'agrément de laboratoire référent IBTT.

La nécessité de mettre à jour cette circulaire est partagée par l'ensemble des membres.

Par ailleurs, la centralisation des souches (souchothèque unique) à l'ANSM a été évoquée. Une réflexion interne doit être menée avec la direction des contrôles pour discuter du devenir de cette souchothèque à l'ANSM.

#### **4. Discussion et conclusions**

Plusieurs points ont été soulevés :

##### Nombre de LBM agréés pour l'exploration des IBTT :

Le nombre de laboratoires référents étant faible, notamment dans certaines régions, il est proposé de faire un appel à candidature, sur la base d'un cahier des charges actualisé, afin d'augmenter ce nombre. Il est cependant noté qu'une trop grande augmentation du nombre de LBM agréés serait nuisible à l'expérience acquise dans le domaine par un laboratoire référent, et que cela pourrait engendrer des résultats moins homogènes.

Par ailleurs, la circulaire doit préalablement être revue avant de lancer toute démarche.

##### Manque de données sur le patient :

Il est noté un manque de données d'ordre épidémiologique sur le patient et une sous déclaration des FEIR liées notamment au fait que les cliniciens ne sont pas assez sensibilisés à cette problématique. Il est rappelé que tous les acteurs de la transfusion doivent être alertés sur ce sujet. Le correspondant d'hémovigilance doit être impliqué à tous les niveaux.

##### Aspect économique de la prise en charge de l'examen

Le facteur économique du coût de l'examen par un établissement de santé a été évoqué.

La circulaire indique que l'expertise microbiologique des PSL sera financièrement prise en charge par l'ETS dès lors que le contrôle de stérilité est réalisé dans le cadre d'une suspicion d'incident transfusionnel par contamination bactérienne du ou des PSL et qu'il est décidé d'un commun accord entre le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de transfusion sanguine, ou à défaut son représentant médical, le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé, et le clinicien qui a la responsabilité du patient transfusé.

Un accord de bactériologie entre l'hémovigilant et l'ETS doit donc être trouvé.

### **Conclusion :**

En pratique, il est proposé que le bureau des CRH établisse un tableau reprenant les différents items de la circulaire et le transmette aux CRH, afin qu'ils se prononcent sur leur applicabilité et/ou obsolescence. Une synthèse sera alors réalisée et proposée à l'ANSM. La date retenue pour la transmission de la synthèse est le 30/11/13.

Le GT receveur travaillera ensuite à la mise à jour de cette circulaire sur la base des retours du CTHV.

Le projet martyr de nouvelle circulaire sera présenté lors d'une prochaine séance du CTHV.

## **3. Tour de Table**

### **Enquête nationale sur les dispositifs de transport automatisé des produits sanguins labiles**

La liste des membres du CSST en charge de la réalisation et du suivi de l'enquête portant sur les dispositifs de transport automatisé des produits sanguins labiles a été présentée aux membres du comité. Ce comité sera constitué de CRH, de professionnels de santé et de représentants de l'Etablissement français du sang (EFS). Il est noté que certains CRH volontaires pour participer à ce CSST ne figurent pas dans la liste présentée, il faudra donc l'actualiser.

La liste des membres devra être finalisée dès que possible afin que le CSST puisse être nommé par décision du directeur général de l'ANSM et qu'une première réunion ait lieu dans le courant du dernier semestre 2013.

Note Post- CT : la liste des membres du CSST a été modifiée et validée et la décision de création publiée.

### **Renouvellement des CRH**

Il est noté que 4 CRH seront renouvelés en 2014.

Le CRH doit faire idéalement sa demande de renouvellement 3 mois avant la fin de son mandat.

**Le prochain comité technique d'hémovigilance aura lieu le 27 novembre 2013.**