

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage processus et réseaux
Personne en charge : Emilie ALLIEZ

Comité scientifique permanent « hémovigilance »

Séance du 09/06/2020 de 13h30 à 17h30 en téléconférence

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
1.	Introduction		
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour information	Non
1.2	Adoption du CR du CSP HV du 10.03.20	Pour information	Non
2.	Dossiers thématiques		
2.1	COVID-19 : Actualités nationales et internationales	Pour information	Non
2.2	Grille d'évaluation vis-à-vis des bonnes pratiques	Pour information	Non
2.3	Transmission des réponses de l'EFS suite à des inspections	Pour information	Non
2.4	Cessation d'activité de certains sites EFS	Pour information	Non
2.5	Rapport annuel d'hémovigilance 2019	Pour information	Non
2.6	Proposition de changement du périmètre de déclaration des EIR	Pour information	Non
3.	Tour de Table		

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur,, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Françoise BERTRAND	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loïk CONNAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edith DURAND	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Victoire LOVI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe MARTINAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Philippe MAS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle BOULANGER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe CABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Monique CARLIER	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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascale GRIVAUX CHATAIGNER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal GUEGUENIAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle HERVE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Pierre NICOLAS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène PETIT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine GORODETZKY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thierry SAPEY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis DUBOURDIEU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe BESSON	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emilie ALLIEZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imad SANDID	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karim BOUDJEDIR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadra OUNNOUGHENE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehdi BENKEBIL	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fabienne MARQUANT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude HAAG	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anneline BROUSSIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

1. Introduction

L'enregistrement sonore de ce comité n'est pas disponible du fait d'un dysfonctionnement technique

Direction produit concernée	
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

1.1 Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité. L'absence de lien d'intérêt est mentionnée.

1.2 Adoption du CR du CSP HV du 26.11.19

Le compte rendu du CSP d'hémovigilance du 10 mars 2020 a été adopté à l'unanimité.

2. Dossiers thématiques

2.1 COVID-19 : Actualités nationales et internationales

Directions concernées	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques
Expert en charge	I.Sainte-Marie, I.Sandid, S.Drougard
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Un point a été réalisé par l'ANSM concernant les actions menées ces derniers mois en lien avec le COVID-19.

Recommandations nationales et européennes pour la sécurité des produits sanguins, des organes, des tissus, cellules et gamètes vis-à-vis du risque SARS-CoV-2 :

- Avis du SECPROH (niveau national)

Le SECPROH (Sécurité des éléments et PROduits du corps Humain), sous-groupe de travail du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) est en charge d'établir des recommandations pour la qualification des produits sanguins, des organes, des tissus, cellules et gamètes, sur saisine de la DGS. Auparavant cette instance se trouvait à l'ANSM (ex-CAD). Dans le contexte de la crise sanitaire liée au COVID-19, le SECPROH a émis différentes recommandations auxquelles l'ANSM a participé, notamment les avis SECPROH/HCSP des 7 et 24 février, 14 mars et 17 avril 2020 sur la sélection des donneurs, ainsi que l'avis du 27 avril sur le plasma de convalescents COVID-19. L'avis du 14 mars avait émis des recommandations concernant l'éviction des dons (la période correspondant au démarrage de la Phase 3 de l'épidémie), le renforcement de l'IPD et de l'interrogatoire pré-don. La difficulté est d'équilibrer la balance entre l'appréhension du risque transfusionnel pour lequel aucune démonstration n'est apportée à l'heure actuelle, et la problématique de l'approvisionnement des PSL. La durée de quarantaine concernant les concentrés de globules rouges a été discutée. Concernant le plasma frais congelé sécurisé par traitement d'inactivation d'agents pathogènes utilisant l'amotosalen (PFC-IA) ou sécurisé par quarantaine (PFC Se), le risque a été considéré minime. Il n'a donc pas été recommandé de mettre en place de mesures complémentaires.

Le bureau de la CNCRH a saisi l'ANSM sur la sécurisation des PSL en mentionnant un article qui fait état de la présence de génome viral dans le plasma de donneurs de sang asymptomatiques. Cette saisine signale la crainte engendrée par cet article auprès des hémovigilants et des prescripteurs vis-à-vis des problématiques que cela peut soulever. L'ANSM précise que le SECPROH a discuté de cette problématique du portage chez les individus asymptomatiques dans le cadre d'une réunion intermédiaire qui a eu lieu en avril 2020. L'avis du Groupe a été que cette publication ne remettait pas en cause le risque hypothétique de transmission du virus par voie transfusionnelle et par conséquent cela n'a pas remis en cause les recommandations du 14 mars 2020.

L'ANSM partagera les informations complémentaires concernant cette réunion du mois d'avril 2020, et l'avis du SECPROH quand il sera validé pour publication.

L'ANSM informe par ailleurs les membres qu'une réunion devait être organisée par le SECPROH en juin 2020. L'ANSM transmettra toute nouvelle information aux membres du groupe.

Au niveau européen, plusieurs travaux ont été menés :

En janvier 2020, l'ANSM a participé à la démarche d'évaluation rapid risk assessment (RRA) de l'ECDC ainsi que ses actualisations (9^{ème} actualisation en vigueur) concernant la sélection des donneurs de sang, des tissus et cellules vis-à-vis du COVID-19.

Ces mesures ont été transmises à la DGS qui les a recommandées le 25 janvier 2020 à l'EFS, au CTSA et à l'ABM.

Par la suite, les discussions au SECPROH, tenant compte notamment des recommandations de l'ECDC, ont fait l'objet de publications d'avis dont le dernier date du 14 mars 2020.

L'ANSM a également participé au rendu d'avis du BRN (Blood Regulators Network) de l'OMS le 28 février 2020 (*BRN Interim Position Paper on blood regulatory response to the evolving out-break of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2*).

Le 16 mars 2020, une Guideline a été élaborée par la Commission Européenne (CE) portant sur la facilitation des échanges des produits de santé d'origine humaine dans le cadre du confinement et de la fermeture des frontières (*Guidelines for border management measures to protect health and ensure the availability of goods and essential services*)

Le 20 mars 2020, l'ECDC a publié la première édition des recommandations facilitant le maintien des collectes en période de confinement. Une mise à jour a été réalisée le 29 avril 2020 « *supply of substances of human origin (SoHO)* ».

Le 8 avril 2020, un guide du plasma de convalescents (*Guidance of plasma convalescent*) a été élaboré par la CE en collaboration avec l'ECDC et quelques états-membres (FR, IT, DE, GB).

Concernant les essais cliniques et PUT PC (Protocole d'Utilisation Thérapeutique de Plasma de Convalescents) :

- Le 9 avril 2020, le protocole EC CORIPLASM (EFS/AP-HP) a été soumis. L'ANSM a autorisé l'essai le 10 avril 2020.
- Le 24 avril 2020 le protocole EC PlasCoSSA (CTSA/SSA) a été soumis. L'ANSM a autorisé l'essai le 8 mai 2020 au retour du protocole corrigé.
- Le 6 avril 2020, l'EFS a demandé l'usage compassionnel de ce plasma. Le 7 avril 2020, un projet de Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) de plasma de convalescents (PC), en dehors des EC, a été élaboré après avis de l'EFS, du CTSA et du HCSP et publié le 30 avril 2020.

Le PUT de PC a été détaillé.

Il est rappelé que dans le contexte de pandémie COVID-19, l'effet thérapeutique associé au plasma des personnes guéries du COVID-19 mérite d'être exploré.

L'administration passive d'Ac polyclonaux afin de fournir une immunité immédiate, a déjà été mise en œuvre pour améliorer le taux de survie des patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) d'étiologie virale, notamment chez des malades atteints par le SARS-CoV en 2003.

L'expérience des épidémies antérieures avec d'autres coronavirus, montre que ces plasmas de convalescents contiennent des Ac neutralisants contre le virus concerné.

Malgré certains biais, un certain nombre d'études ont montré des résultats encourageants, notamment une baisse de la mortalité lors des épidémies antérieures de coronavirus et de la grippe H1N1.

Des études impliquant le plasma de convalescents COVID-19 sont en cours en Chine, aux USA et dans plusieurs pays de l'UE. Les ETS de l'UE se sont coordonnés pour collecter et préparer le plasma de convalescents pour une utilisation clinique à l'échelle européenne. Les informations qui parviennent de ces pays sur les premiers essais conduits sur plusieurs milliers de patients, n'ont pas à ce jour montré d'effets délétères chez ces patients.

Les convalescents COVID-19 qui peuvent être donneurs de plasma remplissent les critères suivants :

- Sujets guéris du COVID-19 depuis au moins 14 jours.
- En bonne santé et éligibles au don de plasmaphérese selon les critères de sélection des donneurs de sang en vigueur
- D'un âge allant de 18 à 65 ans,
- De poids \geq 50 kg,
- Hommes ou femmes nulligestes ou femmes ayant eu des grossesses mais avec recherche d'anticorps anti-HLA négative,
- 15 jours minimum d'intervalle obligatoire entre 2 plasmaphéreses,
- Sujet non-transfusé, non-transplanté etc...

L'ensemble des critères de sélection des donneurs fixés par l'arrêté du 17 décembre 2019 doivent être respectés. A noter que l'entretien pré-don est très détaillé pour le don de PC.

Les caractéristiques du plasma de convalescents COVID-19 pour les EC sont les suivantes :

- Plasma obtenu par aphérese. Durée environ 60 mn.
- Volume 650-850 mL (volume de solution anticoagulante inclus). Séparé en 3 unités de 200-240 mL.
- Sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen (procédé Intercept).
- Testé pour l'ARN viral du SARS-CoV-2
- Testé pour les Ac anti-SARS-CoV-2.
- Recherche de taux d'Ac neutralisants \geq 1/40 (A noter qu'il n'y a pas de consensus international)
- Qualifié de plasma Ac anti-COVID positif et VHE négatif.
- Conservé à l'état congelé. Décongelé avant utilisation.
- Utilisation le plus rapidement possible après décongélation et au maximum dans les 6h.

Les caractéristiques des patients COVID-19 pouvant être traités par du plasma de convalescents sont les suivantes :

- Diagnostic d'une infection par le SARS-CoV-2 confirmée au laboratoire.
- Admission dans un établissement de santé pour le traitement des complications liées au COVID-19.
- Patient présentant une sévérité correspondant au moins à un grade 4 ou 5 comme décrit dans l'échelle OMS survenant jusqu'au 10ème jour après le début des symptômes cliniques. Pour les grades supérieurs à 5 ou au-delà du 10ème jour après le début des symptômes, la décision de traitement par le plasma devra être prise par un collège de réanimateurs.
- Patient n'ayant pas d'antécédent de réaction allergique grave (grade 3) à la transfusion plasmatique.

Concernant le déroulement du traitement par plasma de convalescents, la posologie recommandée est de 2 unités de PC de 200 à 240 mL chacune en IV à J8 +/- 2 du début des symptômes cliniques, puis 1 ou 2 autres unités de plasma 24h après.

Les règles de compatibilité ABO de la transfusion plasmatique doivent être respectées, idéalement en iso-groupe lorsque cela est possible, ou à défaut en groupe compatible selon la table ci-après.

Groupe Sanguin ABO du patient	Groupe sanguin ABO du PFCA-IA-CoV2 (Par ordre de priorité)
O	O, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB

Un débit faible de 200 mL/heure (soit 3,5 mL/mn) doit être respecté avec une surveillance rapprochée afin d'identifier au cours et à la suite de la transfusion tout signe de surcharge volémique ou autre effet indésirable, notamment une dégradation de l'inflammation pulmonaire ou systémique.

L'ANSM a présenté un suivi des essais de plasma de convalescents en France et à l'International.

En France, des difficultés de recrutement de patients sont rencontrées, comme pour les autres essais cliniques évaluant des traitements contre le COVID-19. Actuellement, de moins en moins de patients sont en réanimation et atteints de forme sévère du COVID-19.

- Concernant CORIPLASM (EFS) : 2 000 PC prélevés, 25 patients inclus dont 1 sorti volontairement de l'EC (inclusion prévue pour 60 patients). 3 effets indésirables ont été déclarés dans le contexte d'utilisation du PC. Aucun n'est fortement imputable à l'utilisation du PC (2 imputabilités 1, dyspnée non liée à un œdème pulmonaire et 1 réaction hypertensive).

Il n'y a pas d'information à ce jour concernant l'utilisation compassionnelle du PC.

- Concernant l'essai PlasCoSSA (CTSA), il n'y a pas d'inclusion à ce jour (inclusion prévue pour 60 patients). Cet essai présente au moins les différences suivantes par rapport à CORIPLASM :

- L'évaluation de l'efficacité du plasma de convalescents COVID-19 est comparée au plasma standard dans la prise en charge précoce des malades COVID-19 hors unité de réanimation.
- Seulement 2 poches de plasma de 200 mL seront administrées à chaque patient (versus jusqu'à 4 poches pour CORIPLASM).
- L'inclusion concernera des patients à un stade plus précoce de sévérité que CORIPLASM.

Il n'est pas prévu d'inclure des enfants dans cet essai.

Au niveau de l'International, voici les conclusions des essais cliniques ci-dessous :

- Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients_Michael J. Joyner et al.

Cette étude a inclus 5 000 adultes hospitalisés atteints de COVID-19 sévère ou menaçant le pronostic vital, avec 66% dans l'unité de soins intensifs,

Étant donné la nature potentiellement mortelle du COVID-19 et la grande population de patients gravement malades inclus dans ces analyses, le taux de mortalité ne semble pas excessif. Ces premiers indicateurs suggèrent que la transfusion de PC est sûre chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

- Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial_Cesare Perotti et al.

46 patients ont été traités par PC. La moyenne d'âge était de 63 ans, avec 61% d'hommes. 65% ont été sous CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) et 7 intubés. Les symptômes et la durée du SDRA étaient de 14 et 6 jours.

Cette étude montre que le plasma hyperimmun de convalescents COVID-19 présente des avantages prometteurs, à confirmer dans une étude contrôlée randomisée.

- Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19_A Randomized Clinical Trial_Ling Li et al._ JAMA Published online June 3, 2020 (1/2)

Concernant cette étude, sur 103 patients randomisés (âge médian, 70 ans; 60 [58,3%] hommes), 101 (98,1%) ont terminé l'étude.

Chez les patients atteints de COVID-19 sévère ou menaçant le pronostic vital, la thérapie par PC ajoutée au traitement standard, par rapport au traitement standard seul, n'a pas entraîné d'amélioration clinique statistiquement significative à 28 jours.

L'interprétation est limitée par l'arrêt prématuré de l'étude, ne permettant pas de détecter une différence cliniquement importante.

D'autres études sont nécessaires pour optimiser la sélection des patients et le moment du traitement par PC.

- Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched 1 control study_Sean T. H. Liu et al.

39 patients évaluable ont reçu du PC COVID-19. Cet essai montre que la transfusion de PC est une option de traitement potentiellement efficace pour les patients hospitalisés pour COVID-19; cependant, ces données suggèrent que les patients non-intubés pourraient bénéficier davantage que ceux nécessitant une ventilation mécanique.

D'autres études ont été menées concernant la détection de l'ARN viral du SARS-CoV-2 dans les PSL, qui ont démontré une détection de traces d'ARN viral. A ce jour, il n'y a pas d'information démontrant l'infectiosité de donneurs asymptomatiques. La dernière étude en date est une étude allemande qui a suivi 18 patients (2/3 hommes, 1/3 femmes) : 3 patients étaient asymptomatiques, 14 symptomatiques, et 1 avait besoin d'une ventilation mécanique en raison d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

A noter que 3 des 18 patients étaient éligibles au don de sang en Allemagne.

Des prélèvements oraux ou des expectorations des voies respiratoires inférieures ont été testés positifs par RT-PCR chez tous les patients. Mais, l'ARN n'a été détecté que sur 1 seul échantillon de sérum / plasma sur 8 prélevés, échantillon prélevé chez le patient atteint de SDRA.

Les conclusions sont les suivantes :

Parmi les 18 patients avec une infection par le SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR inclus dans l'étude, 1 individu gravement malade présentait de l'ARN viral détectable dans le sang.

Sur la base de ces données, bien que limitées, il n'y a pas de risque avéré de transmission du SARS-CoV-2 par les PSL issus d'individus asymptomatiques infectés par le SARS-CoV-2.

Étant donné qu'aucun cas de transmission dû à la transfusion de PSL n'a été signalé pour le SARS, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2, considérant que la sélection des donneurs de sang n'autorise pas le don de la part de ces personnes symptomatiques, et compte tenu de l'ensemble des données dont on

dispose, le risque de transmission de SARS-CoV-2 par transfusion est considéré à ce stade comme négligeable.

Cependant, des études plus poussées sont nécessaires pour exclure formellement le risque de transmission de SARS-CoV-2 par le sang.

Concernant les dons et la transfusion pendant la période de confinement, il a été observé un report des interventions chirurgicales non-urgentes conduisant à une diminution du nombre des prescriptions de PSL. Bien que dans de nombreux cas, les collectes de sang aient été exemptées de l'interdiction des rassemblements de masse, beaucoup ont dû être suspendues en raison de la fermeture des établissements scolaires, des universités et des entreprises. Néanmoins, le nombre de donateurs sur les sites de collecte s'est maintenu malgré les restrictions dues au confinement. Il n'y a pas eu de pénurie de PSL.

Alors que le dé-confinement est initié et que les interventions non-urgentes reprennent, une augmentation du nombre des prescriptions de PSL est attendue, et certains ES pourraient s'inquiéter de leurs approvisionnements. En réponse au besoin croissant de sang, certains ETS restent ouverts aux dons sur rendez-vous pour faciliter la distanciation physique.

Un **état des lieux des déclarations en hémovigilance** pendant cette période a été présenté :

- 19 EIR « infection virale COVID-19 » ont été déclarés dans un contexte transfusionnel. Aucun d'entre eux n'est d'imputabilité 1-2-3.
- 1 seul EIGD (malaise vagal immédiat) a été déclaré chez un donneur de plasma convalescent. Le donneur n'avait jamais donné son sang auparavant.
- En mars-avril 2020, 15 IG liés à la prise en charge de patients COVID-19 ont été déclarés sur e-FIT. Cela représente 13,5% de tous les IG déclarés au cours de cette période. Il s'agit principalement d'erreurs humaines de délivrance de PSL : erreur de patient destinataire de PSL à la délivrance (erreur de patient ou de service destinataire), erreur de groupe sanguin du PSL délivré ou erreur de type de PSL délivré. Ces IG sont principalement causés par des délocalisations des services de soins COVID-19 pour s'adapter aux situations d'urgence. En revanche, de nombreuses informations post-don (IPD) ont été rapportées en lien avec le SARS-CoV-2 chez les donateurs de sang.

Pour mémoire, seules les IPD concernant les PSL déjà transfusés et/ou délivrés et/ou distribués par les ETS sont déclarées sur e-FIT. Lorsque l'IPD a permis le blocage des PSL dans l'ETS, cette IPD n'est pas déclarée sur e-FIT, mais elle est tracée/enregistrée par l'ETS.

Au 8 juin 2020, toute IPD faisant mention d'une symptomatologie clinique évocatrice d'une infection COVID-19, confirmée biologiquement ou non, ou d'un contact étroit avec une personne COVID-19, est prise en compte par l'EFS, quel que soit le délai entre la date d'apparition des symptômes, ou celle du contact, et la date du don.) . 10 cas d'IPD « COVID-19 avéré » (ie confirmé biologiquement), 25 cas « suspicion COVID-19 » (tous symptomatiques), et 0 cas « Contact COVID » ont été déclarés à cette date.

Les enquêtes descendantes d'intérêt menées ont été présentées (elles ne concernent que des CGR, l'atténuation des pathogènes par amotosalen + UVA des plaquettes ayant été décrite comme efficace sur les coronavirus dans la littérature, et les plasmas étant systématiquement envoyés à la plasmathèque), et plus particulièrement celles de 2 cas avérés survenus dans les régions Hauts de France et Normandie.

Le premier cas concerne un donneur confirmé positif (par RT-PCR naso-pharyngée) 3 jours après son don de sang. L'enquête d'hémovigilance a porté sur le CGR. Le receveur (une femme de 59 ans atteinte de myélome IgG k, traitée par autogreffe de CSH) est resté asymptomatique dans le mois suivant la

transfusion du CGR. 29 jours après la transfusion, la RT-PCR SARS-CoV-2 naso-pharyngée est négative chez le receveur du CGR, ainsi que le prélèvement sanguin pour sérologie (2 techniques ELISA). A 53 jours de la transfusion, ce statut SARS-CoV-2-négatif est confirmé, à la fois par RT-PCR sang et sérologie.

Cette IPD plaide en faveur d'une absence de risque de transmission du SARS-CoV-2 par voie transfusionnelle. Ceci reste à conforter par des études séro-épidémiologiques de plus grande échelle. A noter que le résultat de la RT-PCR SARS-CoV-2 sur l'échantillon cryoconservé issu du don de plasma est revenu négatif.

Le second cas concerne une suspicion d'infection COVID-19, du fait de l'absence de confirmation biologique, survenue le lendemain de son don de sang mais signalé à l'ETS 16 jours après l'apparition des symptômes. A 13 jours de la transfusion, les RT-PCR naso-pharyngée, urine et sang ont été trouvées négatives (sérologie en attente, *post CSP HV : sérologie revenue négative*) chez la receveuse de CGR.

L'analyse de la paillette du don a montré un résultat positif (SARS-CoV-2-) (*Correction post CSP HV : erreur de document lié à la FIPD : la paillette du don est revenue négative*).

Ce cas montre les limites de la gestion des IPD COVID-19 sur appel de la part des donneurs de sang, malgré leur sensibilisation lors du don de sang.

Les documents récemment publiés sont rappelés aux membres du CSP :

- **EDQM** : <https://www.edqm.eu/fr> : 20ème édition en version anglaise du Guide de l'EDQM relatif à la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des PSL (blood components)
- **ECDC** : <https://www.ecdc.europa.eu/en>

Recommandations pour faciliter la continuité de la collecte de sang tout en garantissant les circuits, la qualité et la sécurité du personnel des ETS et des associations des donneurs de sang, des donneurs de sang et des dons ainsi que des dons et donneurs d'organes, tissus et cellules.

Mise à jour de l'évaluation rapide du risque COVID-19 dans l'Union Européenne

- **Commission européenne** : Guidance on convalescent plasma"
https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/covid-19_en
- **HCSP** : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>

Enfin, l'ANSM annonce aux membres du CSP qu'après avoir réalisé en 2019 une enquête de satisfaction qualitative, une **enquête qualitative** va être menée en 2020 **chez des acteurs du réseau d'hémovigilance**.

A l'issue de toutes ces présentations concernant le COVID-19, il est discuté de l'accroissement de la part de l'inactivation par amotosalen dans le futur, afin d'anticiper de futures crises sanitaires.

Enfin les membres regrettent qu'il n'y ait pas eu plus de sollicitations dans le cadre du CSP hémovigilance. L'ANSM précise que i) des experts du CSP PSL-DS ont été sollicités de manière très urgente et ii) les membres du CSP ont été régulièrement informés des discussions nationales et internationales, surtout via la diffusion des avis et des recommandations publiés.

Concernant les IPD sans transfusion, l'ANSM estime leur nombre à 600 environ. Ceux-ci font l'objet d'une enquête avec rappel des donneurs. Des analyses biologiques seront réalisées au CNR pour savoir la proportion de donneurs porteurs du virus au moment de leur don.

2.2 Grille d'évaluation vis-à-vis des bonnes pratiques

Direction produit concernée	Direction de l'inspection
Expert en charge	J.C.Haag
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

La Direction de l'inspection est venue en séance concernant les Bonnes Pratiques Transfusionnelles. Les CRH-ST souhaiteraient en effet partager les grilles d'inspection pour s'assurer que les exigences sont les mêmes au niveau des dépôts et de l'EFS.

Les inspecteurs de l'ANSM ne sont pas unanimes pour partager ces données. Des aide-mémoires sont utilisés par les inspecteurs, sur la base d'un tronc commun, mais avec une variabilité en fonction des inspecteurs et du contexte de l'inspection.

Un exemple de fiche mémoire a été présenté, avec notamment :

- un chapitre concernant les locaux,
- un chapitre concernant le management de la qualité et la gestion des risques,
- un chapitre concernant le personnel (organisation du conseil transfusionnel, nombre, définition de fonction, remplacement, formation etc.),
- un chapitre concernant les équipements de conservation des PSL, le système centralisé de température s'il y en a un, les moyens de communication (fax , téléphone), les décongérateurs, les traceurs de température dans les colis, les systèmes d'alarme etc... tout cela devant faire l'objet de qualification, d'entretien et de maintenance et d'étalonnage pour les équipements de mesure. L'ensemble de la gestion de ce matériel s'organise à l'intérieur d'un plan directeur de validation.

Il est rappelé que le responsable du dépôt doit s'assurer que le responsable du matériel a réalisé ses missions de maintenance régulièrement. La question de la validation de ces documents par le responsable de dépôt est discutée, ceci pouvant être considéré comme dépassant les fonctions et le rôle du responsable de dépôt. Cela peut être très contraignant et peut décourager les postulants au poste de responsable de dépôt.

L'ANSM précise que le service biomédical est uniquement en charge des mesures de l'équipement au regard de la réquisition de la norme, mais qu'il ne confirme pas si l'équipement est utilisable pour l'usage qui en est fait. La responsabilité en incombe au responsable du dépôt, qui a pour mission de confirmer que l'équipement aux normes (selon les vérifications du service biomédical) est utilisable.

Les CRH-ST estiment que les exigences sont moindres au niveau des responsables de dépôt au sein des ES qu'au sein de l'EFS.

- un chapitre concernant la délivrance par ordonnance, et la manière dont est contrôlé le produit avant la délivrance du produit au guichet de délivrance. La gestion des urgences, les modalités de gestion de stock, et la traçabilité sont évaluées.

Il est noté que toutes les problématiques liées aux transports et aux activités sous-traitées sont également revues.

2.3 Transmission des réponses de l'EFS suite à des inspections

Direction produit concernée	Direction de l'inspection
Expert en charge	J.C.Haag
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

La possibilité de transmettre aux CRH-ST les réponses de l'EFS suite à des inspections a été évoquée. Le Direction de l'Inspection n'est pas favorable à transmettre ces informations sans l'accord de l'EFS. Les CRH-ST pourraient adresser une demande à l'EFS.

2.4 Cessation d'activité de certains sites EFS

Direction produit concernée	Direction de la Surveillance/ Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques/ Direction de l'inspection
Expert en charge	I.Hervé
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Lors du CSP HémoVigilance du 10 mars 2020, a été présenté le projet de fermeture par l'EFS HFNO, du site de délivrance de Dunkerque et ses répercussions multiples sur les ES approvisionnés par ce site.

Il a donc été proposé que le bureau de la CNCRH recense sur ce sujet les problématiques régionales, afin d'anticiper les potentielles difficultés à venir.

La possibilité de connaître en amont les prévisions de l'EFS concernant ces fermetures de sites, et les alternatives possibles pour éviter certaines fermetures doivent être étudiées en parallèle.

Une synthèse a été réalisée à partir d'une grille adressée à tous les CRH-ST en avril 2020 par le bureau de la CNCRH, listant les items à renseigner pour chaque fermeture de site ou passage du personnel en astreinte. 16 grilles ont été retournées pour 17 régions (il n'y a pas de CRH en Guadeloupe mais pas de fermeture envisagée a priori).

L'analyse de ces grilles montre que **8 régions** (ARA, GE, HDF, IDF, Normandie, NA, Occitanie, PDL) sont concernées par au moins une fermeture de site ou un passage du personnel en astreinte (2), soit **13 sites EFS**. Pour 7 sites, les CRH-ST n'ont pas été informés par l'EFS. L'établissement de santé (ES) principal est informé mais les ES satellites le sont parfois de façon décalée.

Parmi ces sites, 2 sites délivrent plus de 10 000 PSL par an, et 3 sites délivrent plus de 500 CP par an. La majorité des sites concernés approvisionnent en PSL entre 2 et 5 ES. Un des sites approvisionne 31 ES. Pratiquement tous les sites approvisionnent des dépôts de sang qui devront changer de site référent. Les informations fournies suggèrent la création à venir d'environ 27 dépôts de sang dont 19 dépôts de délivrance. Ces créations de dépôts sont justifiées par l'activité des ES concernés, notamment la chirurgie (44 services concernés), les urgences (30 services concernés) et l'obstétrique (29 services concernés).

Un certain nombre de difficultés susceptibles de mettre en cause la sécurité transfusionnelle sont pointées par les CRH-ST dont : l'accès aux PSL (organisation des circuits, délais d'acheminement, organisation des transports), la difficulté d'identifier du personnel formé et habilité pour le fonctionnement d'un futur dépôt de sang, en particulier s'il s'agit d'un dépôt de délivrance.

Parallèlement, il faut noter les répercussions en termes de coût pour les ES.

A l'issue de la discussion, il apparaît que la sécurité transfusionnelle au sens large est remise en cause dans ce contexte car il y aura une perte de l'historique transfusionnel lors de la création de ces dépôts de délivrance. Une anticipation des problèmes à venir semble nécessaire.

Toutes les questions relatives à cette problématique doivent être remontées à l'EFS. Le bureau de la CNCRH pourrait saisir la DGS afin de l'informer de la situation et de l'inquiétude suscitée par ces fermetures de sites et les futures créations de dépôts de sang qui en résulteraient.

2.5 Rapport annuel d'hémovigilance 2019

Direction produit concernée	Direction de la surveillance
Expert en charge	F. Marquant
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Un point d'information a été réalisé par l'ANSM concernant le rapport annuel d'hémovigilance 2019.

La saisie de données d'activité transfusionnelle a été clôturée le 19 mai 2020. Environ 95.2% des données d'activité transfusionnelle 2019 ont été visées par les CRH-ST (94.3% pour les données 2018) Les données n'ont pas été renseignées pour 11 dépôts.

La livraison de la version 3 du rapport est prévue pour le 16 juin 2020.

La relecture par les CRH-ST volontaires est prévue du 17 juin au 29 juin 2020 (9 jours ouvrés).

Les commentaires seront pris en compte du 30 juin au 1er juillet 2020.

2.6 Proposition de changement du périmètre de déclaration des EIR

Direction produit concernée	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques
Expert en charge	K.Boudjedir
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Avec pour appui des avis émanant de différents horizons (Enquête de satisfaction auprès des usagers des services de l'ANSM (décembre 2019), Rapport d'audit interne HV/MV 2017, Rapport de l'enquête de la Cour des Comptes 2019, Décret n° 2019-1306 du 6 décembre 2019 sur les vigilances relatives aux produits de santé et les événements indésirables associés aux soins), l'ANSM soumet pour avis du CSP HV une proposition d'adaptation du périmètre de déclaration des EIR.

Il est à noter qu'aucun système d'hémovigilance (européen ou international) ne capture les déclarations n'ayant pas de lien avec la transfusion (imputabilité exclue/improbable=0).

Les données 2010-2019 montrent que les déclarations, tous grades confondus et d'imputabilité = 0 représentent 13 % de toutes les déclarations. De plus, les déclarations de grade 1 et d'imputabilité = 0 représentent 83% des déclarations d'imputabilité = 0 et 11% de l'ensemble des déclarations.

Les mêmes données sur la période 2000-2009 les déclarations de grade 1 et d'imputabilité = 0 représentent 88% des déclarations d'imputabilité = 0, et 20% de l'ensemble des déclarations.

Il est donc remarqué une baisse de déclaration des G1 I0 dans les 10 dernières années par rapport à la première décennie du 21^{ème} siècle. Les correspondants d'hémovigilance semblent s'être adaptés.

Une proposition de rédaction de la décision FEIR est présentée aux membres du comité, pour discussion.

Cette proposition n'a pas d'impact sur la procédure de signalement, ni sur la procédure de déclaration des imputabilités 1 à 3 ou non évaluable. De même, la procédure de déclarations de grade 2, 3, ou 4, quelle que soit l'imputabilité, reste inchangée.

La modification concerne les déclarations G1 et imputabilité = 0. Celles-ci seraient évaluées au niveau locorégional en accord avec le CRH-ST. Un bilan au CSTH pourrait être réalisé.

Il est proposé la mise en place d'un groupe de travail afin de travailler sur la faisabilité de cette proposition et la mise à jour le cas échéant de la procédure de traitement des signaux.

A l'issue de la discussion, les CRH-ST craignent que ces déclarations ne soient pas réalisées si cela n'est pas fait immédiatement ; les exclure a posteriori le cas échéant semblerait une meilleure option pour éviter ce biais.

Il est pointé que cela changerait fondamentalement la manière d'appréhender la déclaration pour les correspondants, avec un risque à long terme de sous-déclaration. La crainte de décourager les correspondants d'hémovigilance est évoquée.

L'ANSM précise qu'il n'y aurait pas de changement dans le mode de signalement. Le travail du correspondant d'hémovigilance ne serait pas allégé pour l'enquête mais potentiellement au niveau de la saisie sur e-FIT. Les EIR de grade 1 ne seraient déclarés qu'en cas d'imputabilité supérieure à 0. Aux CRH-ST qui pointent qu'ils auraient moins de visibilité sur les cas, l'ANSM rappelle que le correspondant d'hémovigilance devrait valider la déclaration ou non de ces cas avec le CRH-ST, selon des modalités à définir dans le groupe de travail.

Dans cette démarche de revue de la déclaration, certains CHV-ST souhaitent que le formulaire de déclaration des FEIR soit simplifié dans le cadre des allo-immunisations. Cette demande étant hors du périmètre de la discussion sur les FEIR G1 imputabilité 0, pourrait être abordée dans le cadre du groupe de suivi des évolutions e-FIT.

En conclusion, ce sujet qui vise à soulager le réseau local entraîne de nombreuses réticences. Certains CRH-ST précisent qu'il s'agit surtout de craintes en termes de suivi de déclaration.

3. Tour de table

Un cas marquant a été présenté concernant un cas d'urgence pré-hospitalière avec dysfonctionnement des liens intra hospitaliers et extra hospitaliers, mettant en évidence notamment des manques de procédures et de coordination dans la préparation de l'accueil des hémorragies massives.

Les mesures correctives ont concerné la structuration des engagements avec PSL, la structuration des renforts PSL en pré-hosp, l'organisation de la coordination pré et intra-hospitalière, et enfin le suivi et l'évaluation des différentes situations.

Le prochain CSP aura lieu le 15 septembre 2020.