

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

Comité scientifique permanent « hémovigilance »

Séance du 23/11/2020 de 13h30 à 17h30 en Webconférence

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
1.	Introduction		
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Non
1.2	Adoption du CR du CSP HV du 15.09.20		Non
2.	Dossiers thématiques		
2.1	Restitution des résultats de l'enquête de satisfaction	Information / discussion	Non
2.2	Virus émergents et interaction avec la transfusion	Information / discussion	Non
2.3	Cas marquants	Information / discussion	Non
2.4	Inspection des activités de délivrance et de distribution	Information / discussion	Non
2.5	Planification du rapport hémovigilance 2020	Information / discussion	Non
2.6	COVID 19 : Actualités	Information / discussion	Non
2.7	Information sur les sujets présentés dans les autres instances de l'agence ou à l'union européenne	Information / discussion	Non
3	Tour de Table		

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
Françoise BERTRAND	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Loïk CONNAN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Victoire LOVI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe MARTINAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe MAS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Philippe CABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annic KAISLING	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Raphael ADDA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise FAIDHERBE - REYNAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Delphine GORODETZKY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale GRIVAUX CHATAIGNER	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"/>
Thierry SAPEY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Didier FAURY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle HERVE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Louis DUBOURDIEU	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"/>
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"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evelyne PIERRON	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marine LENZOTTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehdi BENKEBIL	Directeur Adjoint	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Claude HAAG	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyril STERN	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne BOULESTIN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gwenaëlle LEVACHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Amandine MESSINA	Intervenant extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe RODRIGUEZ	Intervenant extérieur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Déroulement de la séance

1. Introduction

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 15.09.2020

Le compte rendu du CSP d'hémovigilance du 15 septembre 2020 a été adopté à l'unanimité.

2. Dossiers thématiques

2.1 Restitution des résultats de l'enquête de satisfaction

Expert en charge	Amandine MESSINA
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Les résultats de l'enquête de satisfaction réalisée en 2019 ont été présentés. Les conclusions sont les suivantes :

Il est noté un fort taux de satisfaction globale pour cette première édition. Les Comités Scientifiques Permanents et Temporaires semblent bénéficier, dès leur instauration, d'un bon niveau de satisfaction global:

- Les deux tiers des participants à l'enquête attribuent en effet sur les différents items une note comprise entre 7 et 10 (sur une échelle de 0 à 10).
- Un taux d'autant plus important qu'ils s'expriment en priorité sur des items liés à l'écoute et au déroulement des comités (84% de notes entre 7 et 10), ainsi que ceux liés au contenu des comités (80%).

Il est constaté des perceptions très tranchées pour une partie d'entre eux, marqués par l'attribution de notes comprises entre 9 et 10 :

- 50% se déclarent particulièrement satisfaits de l'écoute et du déroulement des comités
- 40% se déclarent particulièrement satisfaits du contenu et de la prise de décisions au sein des comités.

Des points d'optimisation ont été identifiés pour renforcer cette satisfaction. En effet, si le déroulement des Comités Scientifiques Permanents et Temporaires est bien noté, leur organisation et leur suivi génèrent aujourd'hui de l'insatisfaction auprès de certains publics sur la question de l'organisation: 25% mettent une note entre 0 et 6 sur cette thématique. Si le taux est contenu, le risque est de le voir augmenter et créer un effet de lassitude/désintérêt global pour la démarche au fil du temps : il concerne en effet des éléments impactant directement la qualité de la participation (délais et consignes de préparation).

L'enquête 2020 sera envoyée à l'issue du comité, et les résultats seront présentés lors d'un prochain CSP.

2.2 Virus émergents et interaction avec la transfusion

Expert en charge	C. Rodriguez
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Un expert externe, responsable de la plateforme « Génomiques »IMRB/APHP au CHU Paris Mondor situé à Créteil, est venu présenter ses activités concernant les virus émergents.

Il est en effet constaté une augmentation constante des maladies émergentes, diffusées largement via les voyages. A noter que les zoonoses représentent une part prépondérante.

La surveillance de ces maladies émergentes se joue à trois niveaux : la surveillance des réservoirs animaux, la surveillance des réservoirs environnementaux, et la surveillance des populations humaines.

Les objectifs recherchés sont de développer des techniques permettant de surveiller toutes les maladies (ré)émergentes en même temps, de surveiller les pathogènes inconnus, et d'identifier les possibilités d'action sur ces pathogènes.

Les techniques existantes sont généralement dédiées au diagnostic des maladies les plus fréquemment rencontrées, et ne sont pas exhaustives. La métagénomique Shotgun (SMg), c'est-à-dire l'étude de la totalité du contenu génétique d'un échantillon par séquençage à haut débit, apparaît comme une option satisfaisante pour identifier un génome complet, quel que soit le type d'agent pathogène impliqué, qu'il soit déjà connu ou jamais identifié.

La surveillance des réservoirs humains peut faire intervenir 2 « sentinelles » : la surveillance des donneurs de sang, et la surveillance des patients zéro. Ceci peut permettre d'améliorer la sécurité en transfusion, mais également la sécurité sanitaire de manière générale en évitant l'émergence de nouveaux micro-organismes.

Au niveau de la surveillance chez les donneurs de sang, plusieurs études ont été menées, dont une réalisée sur 1200 individus qui a permis de classer 19 virus par prévalence. Une autre étude chinoise a poolé plus de 5000 échantillons en un seul, ce qui a permis de détecter des microorganismes avec une très bonne sensibilité. Ceci montre la capacité de détection à large échelle du pooling. Réalisé d'abord de manière rétrospective puis prospective, celui-ci pourrait être intégré dans un programme de surveillance à grande échelle. A ce jour, il n'y a pas d'exemple de mise en place en routine de cette méthode dans le monde.

Au niveau de la surveillance des patients zéro 0, une technique diagnostique opérationnelle est mise en place, ayant permis la détection de plusieurs virus nouveaux et réémergents.

Une des missions de la plateforme est en effet de dépister des patients présentant une maladie infectieuse qui n'a pas été étiquetée, essayer d'en faire un diagnostic et identifier des mesures de prévention. Ceci est réalisé à l'aide de la technique MetaMIC, allant de la réception des échantillons au rendu de résultats. Cette possibilité diagnostique, mise en place en routine au sein de la plateforme, est offerte à tout infectiologue se retrouvant dans une impasse diagnostique après avoir réalisé les tests classiques. Un rapport est produit dans les 5 jours, définissant le contenu en micro-organisme du prélèvement transmis. A noter que des validations rétrospectives ont été réalisées en amont afin de couvrir tout le champ de l'infectiologie.

Au-delà de cette technique, il n'y a cependant pas d'organisation territoriale à ce jour, ni dimensionnement pour une surveillance à large échelle.

A l'issue de cette présentation, l'ANSM indique qu'une collaboration au niveau national voire européen serait très intéressante. A ce jour cette technique n'est pas utilisée pour la qualification biologique des dons. La plus-value à appliquer ce séquençage haut débit dans cette application reste à discuter.

Les relations entre la plateforme et le CNR ont été précisées : les analyses sont réalisées en lien avec le CNR, qui prend le relais dès lors que la problématique ne s'avère pas émergente.

2.3 Cas marquants

Direction produit concernée

Direction des médicaments en oncologie, hématologie,

	transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et radiopharmaceutiques
Expert en charge	P. Grivaux-Chataigner, I. Hervé, P. Cabre
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

1^{er} cas marquant (P. Grivaux-Chataigner)

Le cas d'un incident grave (IG) à type d'ouverture induite d'une glacière d'entreposage, survenu en avril 2020 à l'occasion de la fermeture temporaire d'une antenne de l'établissement français du sang (EFS) a été présenté.

Cette antenne/site EFS où se trouve la maternité, la chirurgie gynécologique, la chirurgie pédiatrique, néonatalogie et réanimation pédiatrique avait été fermée pendant 11 semaines après décision concertée entre l'EFS et le CHU et information de l'ARS, du fait de la réduction de l'activité des chirurgies programmées dans le contexte COVID-19. Le recours à l'entreposage est donc devenu systématique pendant cette période. L'ANSM n'avait pas été informée de cette fermeture temporaire.

Ce cas marquant démontre que même dans un contexte préparé (convention d'entreposage préexistante) et concerté (accord EFS, CHU, ARS) tout changement comporte un risque accru d'erreur de pratique.

A l'issue de la présentation de ce cas, il est noté une demande de l'EFS de pouvoir transférer, en dernier recours, ses activités vers un autre site de l'EFS et par conséquent d'envisager un dispositif dérogatoire temporaire d'entreposage dans les établissements de santé (ES) dans le contexte sanitaire actuel. Toutefois, en lien avec l'antenne susmentionnée, il a été observé que cette antenne avait également fermé au mois d'août pour des raisons de réduction de l'effectif du personnel en période estivale sans que la raison de fermeture soit en lien avec la situation sanitaire. Il en ressort une crainte de généralisation des entreposages, avec transfert de responsabilité, ce qui est risqué car non maîtrisé surtout par les ES qui n'ont pas l'habitude de gérer cette activité. L'ANSM précise qu'elle doit être informée de cette situation par l'EFS. Par ailleurs, si des CRH-ST sont informés de ce type de situation, ils pourraient informer l'ANSM en parallèle.

2nd cas marquant (I. Hervé, P. Cabre)

Il s'agit en réalité de 3 cas marquants concernant la possibilité de seconde délivrance d'un concentré de globules rouges (CGR) dans un dépôt relais, et les problématiques pouvant en découler.

Pour rappel, dans le cadre de l'autorisation d'un dépôt relais, la convention type établie entre l'EFS et l'ES prévoit la possibilité de seconde délivrance d'un CGR non utilisé. Cette seconde délivrance n'est possible qu'avec l'accord du site EFS de référence, concernant le PSL choisi par le personnel du dépôt, en tenant compte du statut immuno-hématologique (IH) du patient et de la prescription (notamment qualification des produits sanguins labiles (PSL)). En effet le personnel d'un dépôt relais n'est pas habilité à faire la délivrance des PSL mais uniquement le transfert vers les services des soins concernés de PSL déjà délivrés par l'EFS pour les patients concernés.

La présentation de ces cas a mis en évidence que les procédures occasionnelles sont sources de danger de manière générale, et que celle en question est à risque aussi bien au niveau de l'EFS que dans l'ES (choix du PSL à réattribuer, identification des PSL réattribués dans les stocks des dépôts ...). De plus, il apparaît qu'une habilitation des techniciens de laboratoire (TL) s'avère nécessaire (avec éventuellement un personnel dédié). Par ailleurs, la pertinence de définir des créneaux pour autoriser cette pratique est soulevée. Enfin, est mis en avant l'intérêt de l'édition d'une fiche de 2^{nde} délivrance à l'EFS, mentionnant uniquement l'identité du patient effectivement destinataire qui :

- permettrait une alerte informatique de la délivrance incompatible à l'EFS
- resterait solidaire du PSL réattribué au sein de l'ES, évitant des erreurs de choix de PSL déjà délivré par l'EFS.
- permettrait de réaliser la traçabilité sans réédition d'un document de transfert par le dépôt de sang ; le receveur effectif étant bien le bon destinataire du PSL.

A l'issue de la discussion, la Direction de l'inspection prévoit d'explorer particulièrement cette problématique de la réattribution. Les CRH-ST souhaiteraient être impliqués lors des mises à jour de cette procédure. Enfin, les membres issus des ES insistent sur le fait que peu de temps est dédié pour l'activité de dépôt alors qu'il s'agit d'une activité à part entière.

2.4 Inspection des activités de délivrance et de distribution

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

A la demande des CRH-ST, un focus concernant la conservation des PSL a été réalisé par la Direction de l'Inspection de l'ANSM.

La conservation des PSL est un procédé caractérisé notamment par deux aspects principaux : l'enceinte de conservation et la surveillance des températures.

1. L'enceinte de conservation :

La qualification de l'enceinte est une partie fondamentale de la validation du procédé. La validation est une démarche globale qui comprend la qualification (chapitre 4.3.1.1 des Bonnes Pratiques Transfusionnelles (BPT)). Son fonctionnement doit être évalué périodiquement, après les maintenances et après les réparations (4.4.1.6., 4.4.4.1. et 4.4.4.2 des BPT) pour démontrer avec des preuves qu'il demeure valide. Ces opérations doivent être conduites selon des protocoles écrits (4.4.3.3. et 4.4.4.5 des BPT) et documentés dans des rapports. Ces opérations sont organisées dans le PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION (4.3.2.3 des BPT). L'enceinte doit également être entretenue, nettoyée, décontaminée (4.1.17 des BPT et Ligne Directrice stockage I.1.3.)

- La qualification (4.4.)

Il s'agit d'une démarche qui comprend les étapes successives : suivantes

- Cahier des charges de l'utilisateur : ce sont les spécifications de l'équipement définies par l'utilisateur (4.3.4.2. des BPT)
- Qualification de conception (4.3.4.3 des BPT.) : c'est la démonstration de la conformité aux bonnes pratiques
- Qualification d'installation (4.3.4.5.2 des BPT.): c'est la vérification de l'installation correcte au regard de critères définis,
- Qualification opérationnelle (4.3.4.6. des BPT): principalement fondée sur la cartographie à vide. Cette qualification est fondée sur une cartographie des températures obtenue à l'aide d'une série de capteurs étalonnés. Les conditions d'expérience de la cartographie, le nombre et l'emplacement des capteurs, l'interprétation des résultats sont fournis dans la norme NF X 15-140.
- Qualification de (4.3.4.7 des BPT): principalement fondée sur la cartographie en charge

En pratique, les inspecteurs examinent surtout les deux dernières qualifications.

Concernant la cartographie, des capteurs de températures sont placés en 9 points (15 pour une enceinte de plus de 2m3). Ces capteurs sont étalonnés (raccordés aux étalons nationaux). Ils enregistrent les températures en régime établi pendant plus d'un cycle (au moins 30 mesures pendant au moins 30 mn). La moyenne et l'écart type de chacune des 9 (15) séries de mesures est calculée. Ces mesures sont réalisées dans les conditions précises qu'indique la norme.

L'interprétation de la cartographie est réalisée comme suit :

- La répartition des températures : l'enceinte est déclarée conforme si les moyennes des mesures de chaque capteur et leurs incertitudes élargies sont dans la zone de conformité (2°C-6°C pour une enceinte CGR).
- L'écart de consigne : C'est la correction que l'on doit apporter à la valeur de consigne pour obtenir la répartition des températures désirée autour de la moyenne spécifiée (4°C pour une

enceinte CGR). Si la valeur de consigne a dû être corrigée (modification de l'écart de consigne), il faut recommencer une cartographie et cette opération doit figurer au rapport.

- L'erreur d'indication : C'est la différence entre la moyenne des températures mesurées au moyen des neuf sondes étalonnées lors de la cartographie et l'indication de la sonde de température qui équipe l'enceinte en permanence et qui est reliée à l'enregistrement et à l'alarme. Il faut tenir compte de cet écart pour interpréter les enregistrements de température et la fixation des seuils d'alarme.

Les contrôles effectués sont listés ci-dessous :

- Présence d'une cartographie se référant à la norme NF X 15-140 avec date et l'identification de l'enceinte,
- Identification de l'intervenant,
- Présence des copies des neuf certificats d'étalonnage (vérification des dates et des identifications des sondes qui correspondent à la cartographie),
- Disponibilité des résultats de mesures, incluant les incertitudes élargies Vérification que les moyennes des mesures de chaque capteur et leurs incertitudes élargies sont bien dans la zone de conformité,
- Consignation, le cas échéant, des réglages effectués,
- Indication de l'écart de consigne, le cas échéant, et de l'écart d'indication.

La différence entre la cartographie et la qualification est précisée. La cartographie est établie et signée par le service biomédical ou les services techniques ou un prestataire spécialisé. Elle présente des résultats de mesure, mais ne s'engage pas sur l'autorisation d'utiliser l'enceinte ou l'autorisation de passer de la qualification opérationnelle à la qualification de performance.

La qualification est un document qui engage le responsable de la conservation des PSL, il est signé par lui ou son représentant. Il se fonde sur la cartographie et prend la responsabilité de déclarer que l'enceinte est utilisable pour la conservation des PSL (4.3.3.9 des BPT.). Le cas échéant, les zones de non-conformité de l'enceinte sont clairement identifiées et interdites à l'utilisation.

- Evaluation Périodique

L'enceinte doit être évaluée périodiquement. Cette évaluation est prévue dans le Plan Directeur de Validation. Celui-ci prévoit les contrôles réalisés en continu, la fréquence des qualifications de performance (minimum tous les 5 ans), les contrôles ou vérifications après maintenance préventive mineure, les contrôles, vérifications ou qualification après maintenance majeure ou réparation, ainsi que ce que l'on entend par « maintenances mineures » et « maintenances majeures ».

- Entretien, nettoyage et décontamination

Les opérations à réaliser font l'objet de modes opératoires. Les opérations réalisées font l'objet d'enregistrements (4.1.17 des BPT et Ligne directrice stockage...I.3.)

Une procédure de décontamination doit donc être envisagée et des prélèvements de surface peuvent être réalisés.

- Autres points à vérifier

Les autres points à vérifier sont listés ci-dessous:

- Les PSL doivent être correctement rangés et séparés par catégorie (3.5.1., 3.5.4 des BPT)
- Une zone de quarantaine doit être prévue (3.5.1., 3.5.5 des BPT)
- L'enceinte doit être propre (3.5.3., 3.5.5 des BPT)
- Une solution doit être prévue en cas de panne (3.5.2 des BPT)

2. La surveillance des températures :

- Mesures et enregistrements

Un capteur de température, solidaire de l'enceinte est relié à un système d'enregistrement. Ce capteur est étalonné (raccordé aux étalons nationaux) ou bien l'erreur d'indication par rapport à la moyenne des températures de la cartographie datant de moins d'un an est connue. Les enregistrements sont immédiatement disponibles et sont archivés. Toutes les périodes antérieures sont consultables (Ligne directrice stockage 1.2.1.).

- Alarme

Les seuils de déclenchement de l'alarme correspondent aux limites réglementaires de conservation. L'alarme est en permanence audible par une personne qui peut réagir immédiatement. La temporisation de l'alarme ne doit être ni trop longue (elle garantit la température de conservation du produit) ni trop courte (elle ne doit pas générer de fausses alertes (déclenchement lors de l'ouverture de la porte). Le journal des alarmes est disponible, les déclenchements et les acquittements peuvent être expliqués et justifiés.

A l'issue de la présentation, la qualification des décongélateurs à plasma a été précisée. Il est mesuré le temps de décongélation, et la température pendant cette décongélation, en vérifiant que la température est maintenue à 37°C avec intervalle de tolérance. Il est également vérifié qu'une alarme positionnée autour de 38,5°C est bien en place. Ceci est réalisé de manière annuelle.

Le responsable de dépôt doit observer une éventuelle dérive de la température moyenne de l'enceinte (+/- 1°C) ; en cas d'écart identifié et après résolution du problème, une qualification de performance doit être réalisée.

L'ANSM précise que la cartographie de performance doit être privilégiée par rapport à la cartographie à vide. En effet, la rhéologie peut différer et il est préférable de se référer à la situation réelle.

L'écart d'indication dans le cadre par exemple des enceintes vieillissantes a été évoqué. Dans ce cas, une cartographie en charge et une vérification de la sonde de mesure sont recommandées plus fréquemment.

2.5 Planification du rapport hémovigilance 2020

Direction produit concernée	Direction de la Surveillance
Expert en charge	A.M. Lenzotti
Traitement des DPI	Pas de conflit d'intérêt

Le planning prévisionnel concernant l'élaboration du rapport d'hémovigilance 2020 a été présenté et figure ci-dessous :

PLANNING PREVISIONNEL

04.01 : Initialisation de l'année

Janvier	Février	Mars	Avril	Mai
Pré-recette	Recette	Production		
19.01 Réception des données (EFS+CTSA)	09.02 Réception des données (EFS+CTSA)	09.03 Livraison des données		A partir de mai Analyse des données, poursuite rédaction rapport HV
25.01 Retour ANSM (Tableau de bord)	10.02 – 18.02 Intégration des données	10.03 – 23.03 Intégration des données		
	18.02 – 26.02 Tests Participation des CRH	24.03 – 26.04 Saisie des données par les ES, visa par les CRH		
	01.03 Retour ANSM		30.04 Clôture des saisies	

Concernant le contrôle qualité des fiches de déclaration, il est proposé d'envoyer début décembre 2020 aux CRH-ST la liste des déclarations dont l'enquête n'est pas « en cours », mais présentant des incohérences, et celles dont l'enquête est « en cours ».

L'idéal est de sensibiliser les correspondants afin qu'ils déclarent avant le 31 décembre 2020 tous les événements survenus en 2020.

Le planning présenté est prévisionnel. Il risque d'être modifié après présentation à l'EFS et au CTSA. Les CRH-ST seront informés du planning définitif validé.

L'étape de RECETTE (test) des données d'activité transfusionnelle 2020 est prévue entre le 18 et 26 février 2021 (Date de retour à l'ANSM).

Un contrôle macroscopique des données régionales agrégées (Nb de dons et de donneurs, Nb de PSL cédés, de PSL transfusés, de patients transfusés) doit être réalisé. Par ailleurs, les données d'activité transfusionnelle doivent être implémentées pour tous les ES actifs transfuseurs de la région.

Pour l'étape de vérification en environnement de production, les dates prévisionnelles sont entre le 24 mars et le 26 avril 2021. Il s'agit de la consolidation des données de cession de PSL, et de la vérification par les CRH-ST et/ou les assistants CRH-ST des données d'activité transfusionnelle globale des ES.

Des documents seront à diffuser aux établissements de santé via les CRH-ST :

- Guide d'utilisation du module « activité transfusionnelle ».
- Formulaire pour compléter les données des dépôts (une fiche par dépôt).
- Formulaire pour compléter les données de cession de PSL.

Ces documents seront transmis en décembre.

Enfin, les étapes suivantes sont prévues comme suit :

- Livraison de la version 3 du rapport : 9 juin 2021
- Relecture par les CRH : du 10 au 21 juin 2021. Dans ce cadre, un appel à candidature est lancé afin de désigner les relecteurs du rapport. Les commentaires sont attendus sur une version unique issue de la coordination entre CRH-ST.
- Commentaires pris en compte du 22 au 25 juin 2021

A l'issue de la discussion, les CRH-ST proposent que l'EFS soit sensibilisée concernant l'approbation des fiches car nombreuses sont celles en attente d'approbation.

Par ailleurs, l'ANSM indique qu'une liste mise à jour des établissements de santé est en cours, en lien avec les EFS régionaux et les CRH-ST. Cette liste sera envoyée à l'EFS national.

Les CRH-ST font état de leur souhait de recevoir des chiffres par région ARS. L'ANSM précise que c'est une évolution prévue et budgétisée, mais qu'il n'a pas été possible de la mettre en place cette année directement sur e-FIT. Cela sera probablement effectif en vue du rapport d'hémovigilance 2021. Toutefois, les CRH-ST recevront de l'ANSM leurs données par région ARS, chacun en ce qui le concerne.

Concernant l'étape de relecture du rapport 2021 (données de 2020), les CRH-ST de la région Hauts-de-France se portent volontaires.

2.6 COVID 19 : Actualités

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

- **COVID-19 Convalescent Plasma (CCP) en Europe**

Une présentation concernant le Plasma convalescent (CCP) en Europe a été réalisée. Il est noté 95 ETS, issus de 21 Etats Membres, enregistrés sur la plateforme européenne de collecte de CCP, dont 78 ayant renseigné la plateforme européenne. 8112 dons/13117 plasmas de convalescents sont répertoriés dans la plateforme. 60 ETS réalisent actuellement des collectes de CCP, 13 sont planifiées et 4 en cours de réflexion.

Les donneurs de CPP ont été confirmés PCR négatifs sur prélèvement nasopharyngé pour 80% des ETS impliqués dans le programme de collecte de CCP. A noter que 96% des ETS impliqués dans le programme de collecte de CCP autorisent de multiples dons de CCP. Le délai entre la fin des symptômes et le prélèvement du CCP est de 14 jours pour 37/78 ETS impliqués dans le programme de collecte de CCP. 3 ETS appliquent un délai de 21 jours. Les autres ETS appliquent un délai \geq 28 jours. Concernant le profil des donneurs, il s'agit à 82% d'hommes, âgés entre 21 et 70 ans.

Concernant les caractéristiques du CPP, 41% des ETS concernés utilisent des techniques d'inactivation des pathogènes pour le plasma. Une minorité des ETS applique la quarantaine. 59% font le titrage des AC neutralisants anti-SARS-CoV-2. 59% collectent le CCP par plasmaphérèse. 22 ETS ont renseigné sur la plateforme UE les caractéristiques de leurs CCP. La majorité des plasmas d'aphérèse est subdivisée en plusieurs unités.

Les patients traités par CPP l'ont été en Allemagne, Bulgarie et Italie. 44% l'ont été dans le cadre d'essais cliniques. Le Diagnostic par RT PCR et scanner bronchopulmonaire a été réalisé dans 93% des cas (la majorité par RT PCR). 62% sont des hommes, âgés entre 31 et 90 ans (grande majorité 51- 80 ans), 71% présentant des comorbidités. Une très grande majorité de phénotype A ou O est observée, avec un nombre similaire entre les deux phénotypes.

Sur les 57 patients traités correspondant à 72 transfusions, on observe une très grande majorité de grades 4-5-6 de l'échelle de l'OMS, avec une prédominance de grade 5. Le Volume de l'unité de CCP est majoritairement de 300 mL.

Une semaine après la 1ère transfusion par CCP, l'évaluation de la RT-PCR montre 42% de RT-PCR négative, 38% de RT-PCR positive et 20% non-déterminée.

La durée d'hospitalisation est de 10-50 jours à chaque fois pour 1 patient, 12 jours pour 2 patients, 13 jours pour 2 patients, 14 jours pour 5 patients. La durée est non renseignée pour les autres patients.

Les essais cliniques/traitements par CCP dans l'Union européenne sont indiqués dans le tableau ci-dessous (état des lieux à la mi-septembre 2020 à partir des états membres qui ont répondu à l'enquête) :

EM	Identification de l'EC	Nb de patients prévus	Nb de patients inclus
Allemagne	CAPSID	120	En attente d'inclusion
	RECOVER	174	En attente d'inclusion
Danemark		1100	3
Espagne		278	81 (pas encore d'évaluation. EC arrêté à l'été. Repris à l'automne)
GB/Australie		2000	128 (GB) + 8 (Australie)
GB	RECOVERY	5000	490
Italie	Hyperimmune plasma for critical patients with COVID-19	49	49
	TSUNAMI	474	19
	LIFESAVER	182	En attente d'inclusion
France	CORIPLASM	60 (30 CCP + 30 dans le bras contrôle)	23 CCP + autant dans le bras contrôle
	PLASCOSSA	80 (40 CCP + 40 dans le bras contrôle)	10
	PUT	SO	96 patients traités

Concernant spécifiquement les patients traités par CCP dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT), il s'agit de 96 patients traités dans 11 régions (dont 55% en Ile de France), avec 87 % d'hommes âgés de plus de 40 ans, et 53 % de plus de 60 ans. 43% des patients présentent un phénotype de groupe O, et 37% de patients un phénotype de groupe A.

Des comorbidités sont associées (Immunosuppression, diabète, HTA, maladie auto-immune, hémopathie maligne).

• **Bilan des déclarations d'IPD COVID-19**

Une actualisation du bilan des déclarations d'IPD (Information Post-Don) COVID-19 a été réalisée.

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 ceci quel que soit le délai entre les symptômes, ou le contact et le don.

Le CTSA appliquait un délai de 15 jours entre les symptômes et le don. Une mise à jour a été effectuée fin Aout pour l'EFS et début octobre pour le CTSA sur ces conduites à tenir. Désormais, le délai appliqué entre les symptômes et le don est de 48h. Pour le contact du donneur avec un cas COVID positif, il est de 15 jours.

Pour rappel, les items e-FIT créés en mars 2020 sont les suivants :

- Coronavirus / COVID-19 : infection COVID-19 avérée (test RT-PCR NP nasopharyngée ou sérologie (de rattrapage) SARS-CoV-2 positive chez le donneur, ou paillette positive a posteriori)
- Risque Coronavirus (exposition) /
 - Suspicion COVID-19 : suspicion COVID-19 (cas non confirmé biologiquement),
 - Contact COVID-19 : donneur en contact avec personne COVID-19.

En cas de contrôle positif d'un donneur cas contact, celui-ci sera classé cas COVID 19 avéré.

Une analyse des données entre la première vague et la seconde vague de l'épidémie a été réalisée. Il est noté une majorité d'IPD Suspicion COVID lors de la première vague, ce qui apparait cohérent puisque les tests RT-PCR dans la population générale sont arrivés plus tardivement. A contrario, à partir de fin aout plus de cas confirmés ont été déclarés, en lien avec la mise disposition de ces tests. Peu de cas contact sont recensés.

Par rapport au dernier bilan réalisé et présenté lors du dernier CSP, il a été déclaré, entre le 28 août et le 22 novembre 2020, 50 FIPD COVID-19 avérées, 4 suspicions COVID-19, et 5 Contact COVID-19

Concernant la 1ère vague :

- 12 IPD COVID-19 avérées ont été déclarées. 10 paillettes ont été contrôlées à ce jour. 8 sont revenues négatives, 2 positives et 2 sont en attente
- 32 suspicions COVID-19. 26 paillettes ont été contrôlées négatives et 6 restent en attente.

Concernant la seconde vague :

- 50 IPD COVID-19 avérées ont été déclarées. 25 paillettes ont été contrôlées à ce jour. 23 sont revenues négatives, 2 positives et 25 sont en attente
- 2 suspicions COVID-19. 1 paillette a été contrôlée négative et 1 reste en attente.
- 5 cas contact : les résultats des paillettes sont en attente

Par ailleurs les résultats des enquêtes descendantes receveurs concernant les CGR ont été présentés. 37 CGR ont été transfusés dont 25 issus de don dont le délai entre le don et les symptômes, test du donneur, résultat de la paillette est inférieur à 7 jours.

Aucune transmission transfusionnelle du SARS-CoV-2 n'a été mise en évidence à ce jour.

2.7 COVID 19 : Information sur les sujets présentés dans les autres instances de l'agence ou à l'union européenne (UE)

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

Un retour de la réunion Commission Européenne Autorités compétentes sang ayant eu lieu le 15 octobre 2020 a été réalisé.

- **EMA**

Une réflexion est en cours au sein de l'EMA concernant les critères de sélection des donneurs et notamment la contre-indication des donneurs HSH de sang, plasma pour la fabrication des médicaments dérivés du plasma, afin de faire évoluer celle-ci vers une contre-indication temporaire. La publication est attendue pour fin 2020/début 2021. Il n'y a pas de consensus entre les Etats-membres, il y aura probablement un report sur les législations nationales

Un travail est à venir sur d'autres critères concernant les percings et les tatouages

L'EMA a également recommandé de modifier la durée de quarantaine du plasma (fractionneurs) à 45 jours (au lieu de 60 jours).

- **GAPP WP7 (PPA partie clinique)**

Des travaux d'harmonisation sont menés au niveau européen pour la mise en place d'autorisations Process Produit. Un outil a été développé (EuroGTPII risk assessment) pour l'évaluation clinique des tissus et cellules. Un travail est amorcé afin de pouvoir l'utiliser pour le secteur sang, et éventuellement tester cette méthode sur l'évaluation du plasma convalescent.

- **ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)**

Une mise à jour du risk assessment COVID et produits issus du corps humain est actuellement en cours. Les commentaires des autorités compétentes sont attendus pour fin novembre 2020.

- **Règlement des Dispositifs médicaux**

La mise en application est reportée d'un an (mai 2021).

- **Blood Supply Contingency and Emergency Plan (B-SCEP)**

La problématique de la coordination des approvisionnements en urgence au niveau européen est en cours de discussion. Un questionnaire est attendu prochainement à ce sujet. L'analyse des réponses est prévue pour janvier 2021, et un rapport en découlant est attendu en mars 2021.

- **Travaux EDQM**

Les travaux de l'EDQM sont accessibles au niveau de leur site internet : <https://www.edqm.eu/en/projects>.

3. Tour de table