

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

Comité scientifique permanent « hémovigilance »

Séance du 15/06/2021 de 13h30 à 17h30 en visioconférence

| 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 16.03.21 | | Non |
| 2. | Dossiers thématiques | | |
| 2.1 | Formations e-FIT 2021 | Information / discussion | Non |
| 2.2 | Rapport hémovigilance | Information / discussion | Non |
| 2.3 | Plasma convalescent : état des lieux des EIR | Information / discussion | Non |
| 2.4 | Evaluation de l'efficacité du contrôle ultime de compatibilité ABO au lit du malade dans la prévention des transfusions de CGR ABO incompatibles : Point méthodologique sur la déclaration de ces presque incidents | Information / discussion | Non |
| 2.5 | Actualités internationales | Information / discussion | Non |
| 2.6 | Cas marquants | Information / discussion | Non |
| 2.7 | Allergie aux plasmas | Information / discussion | Non |
| 2.8 | Divers | | |

| Nom des participants | Statut (mentionner si modérateur, membre, évaluateur) | Statut | |
|----------------------|---|-------------------------------------|--------------------------|
| | | Présent | Absent /excusé |
| Françoise BERTRAND | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input 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 CABRE | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Philippe MAS | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Page 1 sur

| | | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Monique CARLIER | 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"/> |
| Isabelle HERVE | Membre | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Myriam ORANGER | 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"/> |
| Imad SANDID | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sixtine DROUGARD | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Isabelle SAINTE-MARIE | Directrice Adjointe | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Muriel FROMAGE | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Thanh Van DANG | Stagiaire évaluateur | <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"/> |
| Anne BOULESTIN | Evaluateur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pr MERTES | 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 16.03.21

Le compte rendu du CSP d'hémovigilance du 16 mars 2021 a été adopté à l'unanimité.

2. Dossiers thématiques

2.1 Formations e-FIT 2021

| | |
|-----------------------------|------------------------------|
| Direction produit concernée | Direction de la Surveillance |
| Expert en charge | AM LENZOTTI |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Les modalités et l'organisation des formations e-FIT ont été présentées. Il s'agit d'une formation gratuite, avec deux niveaux proposés. Le niveau 1 concerne les fonctionnalités de base, et le niveau 2 les fonctionnalités avancées ainsi que le module « Activité transfusionnelle ». Les formateurs ANSM interviendront en binôme. Il est prévu une journée par niveau de formation. Celle-ci se déroulera exclusivement à distance (zoom). Une attestation sera délivrée à l'issue de la formation.

Les sessions de niveau 1 auront lieu les 28 septembre, 5 octobre, 12 octobre et 19 octobre.

Les sessions de niveau 2 auront lieu les 29 septembre, 6 octobre, 13 octobre et 20 octobre.

Il est précisé que les différents profils de participants seront associés dans les mêmes sessions de formation.

Enfin, l'ANSM précise que les documents de formation seront envoyés en septembre après mise à jour et mis en ligne sur e-FIT.

A l'issue de la présentation, il est précisé que le site de formation est adapté aux déclarations des 4 processus et à la saisie manuelle des dénominateurs de l'Activité Transfusionnelle mais les données EFS et CTSA ne seront pas intégrées dans l'environnement de formation, ce qui diffère de l'environnement de production.

2.2 Rapport hémovigilance

| | |
|-----------------------------|------------------------------|
| Direction produit concernée | Direction de la Surveillance |
| Expert en charge | AM LENZOTTI |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Le planning concernant l'activité transfusionnelle, ainsi que le bilan de la saisie en production ont été présentés aux membres du CSP.

Les chiffres clés de l'activité transfusionnelle en 2020 sont les suivants ;

Produits sanguins labiles (PSL) cédés = 2 975 851

Taux de traçabilité = 99,1 %

PSL transfusés = 2 807 229

Prélèvements = 2 805 904

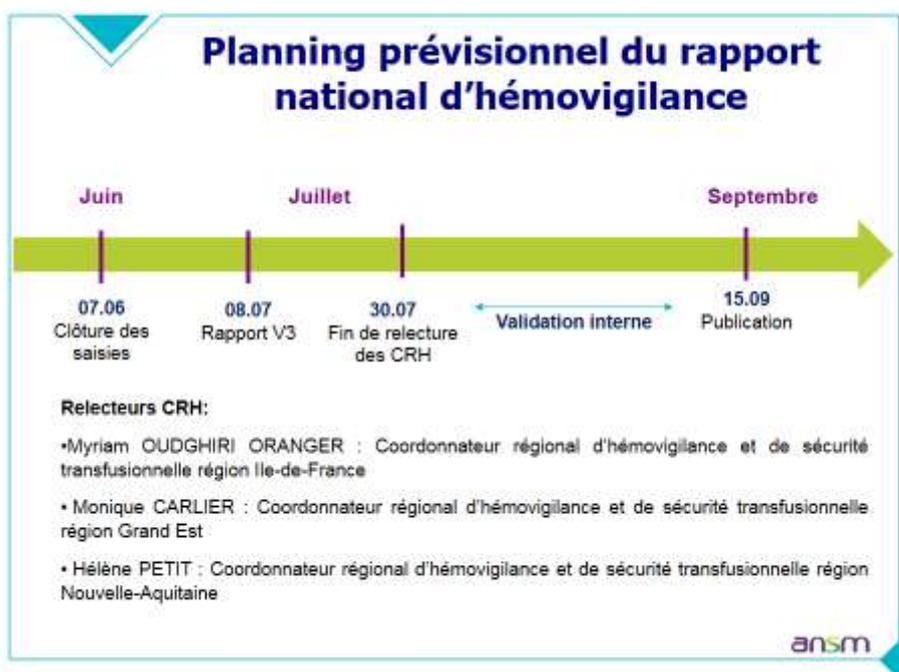
Dons = 2 790 369

Donneurs = 1 618 632

Patients transfusés = 522 298

Taux de patients transfusés = 7.7 pour 1 000 habitants

Les prochaines étapes de réalisation du rapport d'hémovigilance sont présentées ci-dessous :



2.3 Plasma convalescent : état des lieux des EIR (Effets Indésirables Receveur)

| | |
|-----------------------------|---|
| Direction produit concernée | Direction médicale Médicaments 1 (DMM1) |
| Expert en charge | K.BOUDJEDIR |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Un bilan des EIR au 11 juin 2021 a été réalisé.

La première inclusion de patients a eu lieu le 15 avril 2020, dans le cadre d'un essai clinique (EC CORIMUNO-19 bras CORIPLASM) et dans le cadre d'un PUT (Protocole d'usage thérapeutique) soit un usage compassionnel

La qualification du PSL est Ac COVID positif + VHE négatif (EC) et Ac COVID positif (PUT).

La première FEIR a été déclarée le 29/04/2020. Il est noté 61 déclarations au 11/06/2021.

Répartition des EIR par imputabilité (n=61)

| Imputabilité | 0 | 1 | 2 | 3 | NE |
|--------------|----|----|----|---|----|
| N | 11 | 24 | 20 | 1 | 5 |

Répartition des EIR par grade (n=50) en excluant les EIR d'imputabilité 0 (exclue-improbable)

| Grade | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------|----|----|----|---|
| n | 25 | 14 | 11 | 0 |

La répartition des EIR selon le sexe/âge (n=46) est la suivante :

- M = 25 ; F = 21
- ≥ 50 ans, n=36 (72%)
- < 50 ans, n=10 (28%) (87 ans, 27 ans)

La répartition des EIR par diagnostic (n=50) est la suivante

| Diagnostic | n |
|--|----|
| ALLERGIE | 11 |
| TACO | 10 |
| Dyspnée non liée à un œdème pulmonaire | 7 |
| TRALI | 4 |
| Diagnostic non listé | 6 |
| RFNH | 6 |
| Réaction hypertensive | 4 |
| Réaction hypotensive | 1 |
| Diagnostic non précisé | 1 |

TACO : œdème pulmonaire de surcharge ; TRALI : œdème pulmonaire lésionnel ; Diagnostic non listé : diagnostic ne se trouvant pas dans le thésaurus des diagnostics dans e-FIT ; diagnostic non précisé : diagnostic inconnu.

Concernant l'allergie, les données sont les suivantes :

- n = 11 (10 patients dont 1 patient ayant présenté 2 EIR)
- G3 (n = 1) ; G2 (n = 3) ; G1 (n = 7)
- I 2 (n = 10) ; I 1 (n = 1)

* G : gravité ; G1 : gravité non-sévère ; G2 : gravité sévère ; G3 : menace vitale immédiate.
I : niveau d'imputabilité ; I 1 : imputabilité possible ; I 2 : imputabilité probable ; NE : non évaluable.

Concernant les TACO, les données sont les suivantes :

- n = 10
- G3 (n = 1) ; G2 (n = 6) ; G1 (n = 3)
- I 2 (n = 5) ; I 1 (n = 5)

- F (n = 5) ; M (n = 5)
- 7/10 ≥ 73 ans (57, 81)

Concernant les dyspnées non liées à un œdème pulmonaire (DNOP), les données sont les suivantes :

- n = 7
- G3, n = 2 ; G2, n = 2 ; G1, n = 3
- I 1, n = 5 ; NE, n = 2
- Diagnostic différentiel : aggravation de l'état respiratoire en lien avec l'infection Covid 19

Concernant les TRALI, les données sont les suivantes :

- n = 4 (3 patients dont 1 patient ayant présenté 2 EIR)
- G3 (n = 2) ; G2 (n = 2)
- I 1 (n = 3) ; NE (n = 1)
- Bilan HLA/HNA négatif
- Diagnostic différentiel :
 - DNOP
 - Aggravation de l'état respiratoire en lien avec l'infection COVID- 19

Concernant les Diagnostics non listé, les données sont les suivantes :

- n = 6
- G3 (n = 4) ; G2 (n = 1) ; G1 (n = 1)
- I 2 (n = 3), I3, (n = 1); NE (n = 2)
- Pour les imputabilités fortes, les déclarants parlent de majoration des symptômes respiratoires pouvant être liée à la rencontre entre le virus présent dans les poumons et entre les Ac anti-COVID-19 du plasma (Ag-Ac).
- Réaction inflammatoire causée par l'apport massif d'Ac anti SarsCov2.
- Pour les cas d'imputabilité NE, une insuffisance rénale aiguë et douleur au niveau du sacrum ont été décrites

A l'issue de la discussion, le CRH-ST de l'Ile de France confirme l'hypothèse de l'aggravation de la maladie initiale par l'apport d'anticorps qui est à l'étude au niveau régional.

Il est précisé que 57 patients sont inclus dans l'essai CORIPLASM et environ 400 dans le cadre du PUT. La fréquence de FEIR déclarées pour les patients qui ont reçu des transfusions de plasma de convalescents COVID-19 dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2 est plus élevée par rapport à ce que l'on voit en transfusion plasmatique standard.

Il est remarqué que certains des EIR non listés semblent similaires à des EI décrits dans le cadre de la vaccination SARS-CoV-2. Une expertise en vaccinovigilance semblerait pertinente. Le CRH-ST Ile de France précise que ces déclarations vont être évaluées et les membres du CSP Hémovigilance seront informés de ce qui sera réalisé au niveau régional.

Concernant le protocole d'utilisation thérapeutique, les CRH-ST font part des difficultés de l'EFS à récupérer de la part des cliniciens les analyses complémentaires demandées. Celles-ci sont prises en charge dans le cadre hospitalier pour le patient et par l'EFS pour le produit, via une convention de facturation. L'ANSM confirme avoir été informée de cette difficulté de retour d'information.

2.4 Evaluation de l'efficacité du contrôle ultime de compatibilité ABO au lit du malade dans la prévention des transfusions de CGR ABO incompatibles : Point méthodologique sur la déclaration de ces presque incidents

| | |
|-----------------------------|---|
| Direction produit concernée | Direction médicale Médicaments 1 (DMM1) |
| Expert en charge | I.SANDID |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Il s'agit de la suite de l'étude réalisée en partenariat avec l'autorité compétente allemande dans le cadre du consortium international BEST (Biomedical Excellence for Safer Transfusion)

Le contrôle de compatibilité entre le groupe sanguin ABO du patient et celui du CGR à l'aide de réactifs au lit du patient est réalisé dans une minorité de pays (France, Allemagne...). Dans les pays où le contrôle ultime n'est pas réalisé, d'autres mesures sécuritaires sont mises en place, comme le cross match systématique. La fréquence des cas d'incompatibilité ABO ne semble pas significativement supérieure mais n'est jamais comparée de façon précise.

L'objectif de l'étude est d'avoir une approche objective de l'efficacité de cette barrière de sécurité transfusionnelle. Cette étude s'articule en 2 volets : l'analyse des cas de transfusion de CGR ABO incompatibles (EIR), et l'analyse des presque-incidents arrêtés par le seul contrôle de compatibilité ABO ultime au lit du malade (CULM ABO).

- **Analyse des cas de transfusion de CGR ABO incompatibles (EIR) 2009 – 2019**

Il est recensé 48 EIR incompatibilité ABO sur CGR déclarées (imputabilité 2 et 3) parmi lesquels:

- 8 incompatibilités non détectables au CULM ABO (incompatibilités de type A1 dans A2 avec anti-A1; transfusion ABO compatible mais Ac produits par un greffon O)
- 40 incompatibilités détectables au CULM ABO, parmi lesquelles 37 accidents pour lesquels le CULM ABO et documentaire a été réalisé (il est recensé 3 accidents pour lesquels l'information quant à la réalisation du CULM est manquante (enquêtes en cours ou non réalisables car délai trop long entre la survenue de l'incident et sa découverte) :
 - o 9 CULM ABO mal réalisés (5 mauvaises réalisations techniques ; 4 bonnes réalisations techniques mais à distance physique ou temporelle de la transfusion)
 - o 24 CULM ABO mal interprétés
 - o 4 CULM ABO mal réalisés et mal interprétés

ANALYSE DES CAS DE TRANSFUSION DE CGR ABO INCOMPATIBLES (EIR) 2009 - 2019

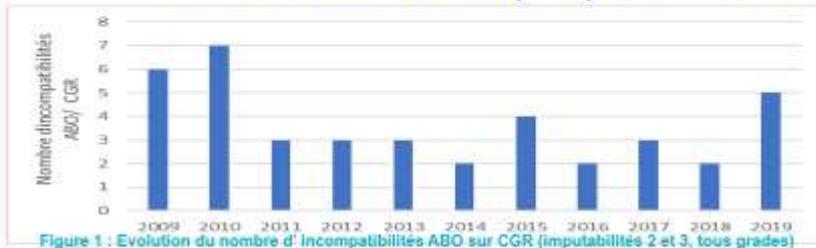


Figure 1 : Evolution du nombre d'incompatibilités ABO sur CGR (imcompatibilités 2 et 3, tous grades)

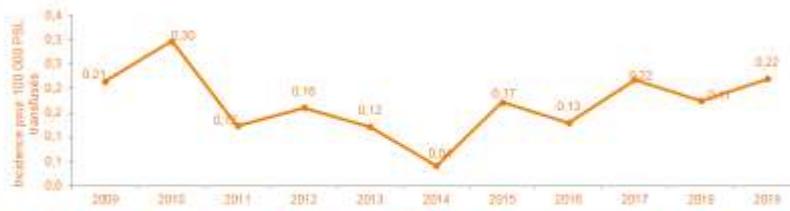


Figure 2 : Evolution de l'incidence des incompatibilités ABO sur CGR (imcompatibilités 2 et 3, tous grades)
Rapport Hémovigilance 2019

ansm

ANALYSE DES CAS DE TRANSFUSION DE CGR ABO INCOMPATIBLES (EIR) 2009 - 2019

Focus sur les 40 transfusions de CGR ABO incompatibles détectables au CULM (2009 – 2019) : Table 1 : Patient demographics and ABO-incompatible RBC transfusions

| Description | Total |
|---|-------|
| ABO incompatible transfusion reported to the French Authorities | 40 |
| Patient ABO type | |
| O | 32 |
| A | 3 |
| B | 5 |
| Number of ABO incompatible units transfused | |
| ≤1 | 38 |
| 3 | 1 |
| 20 | 1 |
| Patient RBC unit ABO mismatch | |
| O/A | 24 |
| O/B | 8 |
| B/A | 4 |
| A/AB | 2 |
| B/AB | 1 |
| A/B | 1 |
| Clinical location | |
| Intensive care Unit | 1 |
| Operating room | 3 |
| Emergency department | 5 |
| Inpatient Unit | 29 |
| Outpatient Unit | 2 |

ansm

ANALYSE DES CAS DE TRANSFUSION DE CGR ABO INCOMPATIBLES (EIR) 2009 - 2019

Focus sur les 40 transfusions de CGR ABO incompatibles détectables au CULM (2009 - 2019) : Table 2 : Location and primary cause identified in mistransfusion (in addition to the wrongly performed ABO Bedside check)

| Location | Type | Primary attributed cause | Total |
|--|------------------------------|--|-----------|
| Clinical service | Administration | Wrong unit transfused – 2 patients mixed-up | 2 |
| | Component issue | Wrong label used to request blood | 2 |
| | Transportation of blood unit | Wrong unit – 2 patients mixed-up | 1 |
| Subtotal | | | 5 |
| Hospital Blood Bank (HBB) issuing department (Dépôt de sang) | Component issue | Wrong component issued | 2 |
| | | Component issued for the wrong patient | 2 |
| Blood Establishment (BE) issuing department (EFS/CTSA) | Component issue | Component issued for the wrong patient | 1 |
| | | Component issued for the right patient, sent to the wrong clinical service | 1 |
| | | Component issued for the right patient, sent to another patient | 1 |
| Subtotal | | | 7 |
| Laboratory (EFS) | Blood typing | Blood type saved in wrong patient file | 1 |
| Laboratory (other) | Blood typing | Error in blood typing | 1 |
| Subtotal | | | 2 |
| Unknown | Unknown | Unknown | 1 |
| Subtotal | | | 1 |
| Total | | | 40 |

L'évaluation de l'efficacité du dispositif est la suivante :

- La comparaison des données françaises avec celles d'autres pays réalisant le CULM ABO, tels que l'Allemagne
- Comparaison des données françaises et allemande avec celles de pays ne réalisant pas le CULM ABO, tels que l'Angleterre (Cf. données du **Serious Hazard Of Transfusion (SHOT)**) et les USA (Cf. données de la **Food and Drug Administration (FDA)**)
- A l'ANSM/EFS, analyse des causes qui ont fait que les CULM ABO n'ont pas arrêté les transfusions incompatibles
- Comparaison des raisons pour lesquelles les CULM ABO n'ont pas arrêté les transfusions incompatibles ANSM/EFS avec celles d'autres pays réalisant le CULM ABO

En prospectif, il est proposé une surveillance et une analyse des cas d'incompatibilités Immunologiques ABO sur transfusion de CGR.

- **Analyse des Presque-Incidents (déclarations IG) arrêtés par le contrôle de compatibilité ABO au lit du malade**

Les objectifs sont de quantifier le nombre de presque-incidents arrêtés par le CULM ABO (réactif) et d'identifier les principales causes de ces presque-incidents

Les déclarations sur e-FIT ne sont pas organisées pour recueillir ces données de manière automatiquement exploitable (difficulté à la compilation des cas de presque-incidents car multitude de causes racines). L'analyse rétrospective est compliquée et non exhaustive.

Une analyse prospective est proposée, sur une période d'étude de 1 an (01/07/2021 – 01/07/2022) avec éventuellement une rétroactivité, dans toute la mesure du possible, jusqu'à mai 2021.

Il s'agit d'un travail collaboratif concernant l'ensemble du réseau d'hémovigilance (hémovigilants ES ; hémovigilants ETS ; EFS Siège ; CRH-ST ; ANSM)

Des mots clés seront utilisés pour identifier ces presque-incidents. Il est proposé de communiquer les informations suivantes aux correspondants des ES

- 1.3: Nature de l'incident ayant motivé la déclaration : « ETS OU/ET ES »/ « Non Transfusion »/ « Autre précisez » avec précisions : « *Incompatibilité ABO détectée par le contrôle ultime de compatibilité ABO au lit du malade* »

- 2.2: Motifs de déclaration : « Autre » et préciser « *Incompatibilité détectée par contrôle ABO au lit du malade* »
- 2.3: Enquête initiale (chronologie des principales causes, conséquences potentielles) : Débuter le commentaire libre par : « *Presque-incident : incompatibilité ABO sur CGR découverte par le contrôle ultime de compatibilité ABO au lit du malade* »

Le rôle des Hémovigilants ES et ETS est de déclarer l'incident dans e-FIT en suivant les recommandations de mots-clefs données

Le rôle de l'ANSM/DM de l'EFS Siège est d'extraire la base de données e-FIT à la date de fin d'étude.

L'évaluation de l'efficacité du dispositif est la suivante :

- Analyse des causes des presque-incidents arrêtés par le CULM ABO
- Comparaison des données françaises avec celles d'autres pays réalisant le CULM ABO : l'Allemagne par exemple
- Comparaison des données françaises avec celles de pays ne réalisant pas le CULM ABO.

A l'issue de la discussion, il est précisé que la problématique de contrôle de concordance d'identité ne fait pas partie de cette étude.

Il semble nécessaire de préciser qu'il s'agit du contrôle ultime **de compatibilité ABO**.

Il serait intéressant de connaître le nombre de transfusions incorrectes et non arrêtées par le CULM ABO.

Par ailleurs la possibilité de faire un focus sur le type de dispositif utilisé est évoquée car peut-être que le dispositif a son rôle dans l'efficacité.

La notion de presque-incidents est nouvelle en hémovigilance mais il est rappelé qu'elle couvre déjà d'autres vigilances.

2.5 Actualités internationales

| | |
|-----------------------------|---|
| Direction produit concernée | Direction médicale Médicaments 1 (DMM1) |
| Expert en charge | I.SANDID |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Les informations sur les sujets présentés dans les autres instances de l'agence ou à l'Union Européenne ont été présentées.

- **Plasma de convalescents COVID-19 - Commission européenne/ECDC**

Un document concernant les donneurs vaccinés est paru le 3 juin 2021.

Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin_Technical Report ECDC_3 juin 2021

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/suspected-adverse-reactions-covid-19-vaccination-and-safety-substances-human>

- **Projet GAPP (Facilitating the Authorisation of Preparation Process for Blood, Tissues and Cells)**

L'évaluation du risque de l'application de l'EuroGTPII risk assessment a été adaptée au Sang.

L'outil, élaboré pour les tissus et adapté au sang, a été testé fin mars par plusieurs ETS et autorités compétentes européennes. Une nouvelle version prenant en compte les retours sera testée à nouveau.

Le livrable pour l'évaluation de la qualité et de la sécurité pour le sang est en phase de lecture par le Comité de lecture nommé par la Commission européenne.

Un e-learning fin juin et en visio fin septembre 2021 ont été prévus afin de former les évaluateurs et les inspecteurs. Il s'agit d'une formation pour 100 personnes (2 par Etat-membre).

- **Travaux sur l'hémovigilance**

- VES (*Vigilance Expert Subgroup*) de la Commission Européenne : contribution aux travaux de la Commission Européenne concernant les vigilances des substances d'origine humaine dans le cadre de la révision de la législation européenne. Un sous-groupe commun Vigilances-Inspections a été créé.
- IHN (*International Haemovigilance Network*) : poursuite des travaux de la « Task Force ». Un questionnaire d'enquête internationale concernant les systèmes nationaux d'hémovigilance a été élaboré.

- **Révision de la législation européenne sang-tissus-cellules (STC)**

Des ateliers se sont déroulés du 5 mai au 9 juin 2021 :

- L'objectif est d'affiner la portée de la législation. Il est prévu de présenter la synthèse par DG Santé les 21 (sang) et 22 juin (TC)
- Définitions clés - Améliorations et ajouts : Besoin d'harmonisation entre les secteurs pour que les définitions soient les mêmes quand les termes utilisés désignent la même chose – se baser sur des définitions internationales lorsqu'elles existent notamment celles de l'OMS
- Renforcement de la protection des donneurs de STC
- Principes éthiques, dons volontaires non-rémunérés
- Renforcement de la surveillance (inspection, autorisation et vigilance)
- Autoriser les nouveaux STC
- Produits frontières : classification, interactions
- Utilisation clinique des STC

- Autosuffisance en STC : l'UE est vulnérable aux interruptions d'approvisionnement surtout pour certains TC (sang autosuffisance en général) => obligation de préparer un plan de continuité d'activité (PCA) à inscrire dans la directive
- Systèmes de surveillance - Cartographie des outils et systèmes numériques existants de l'interopérabilité future - Taxonomies, ontologies et qualité des données
- Outils numériques de l'UE pour soutenir l'autorisation de nouveaux STC
- Registres cliniques : points clés
- Validation des résultats de l'étude de faisabilité.

- **Symposium du Serious Hazard Of Transfusion (SHOT)**

Le symposium du SHOT est prévu les 14 et 15 juillet 2021.

2.6 Cas marquants

| | |
|-----------------------------|--------------------------|
| Direction produit concernée | CRH-ST |
| Expert en charge | I.HERVE |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Trois cas marquants concernant des allergies au plasma ont été présentés.

Le **premier cas marquant** concerne une patiente de 28 ans prise en charge en urgence chirurgicale pour une aspiration endo-utérine. Devant une hypotension et tachycardie, il a été décidé de transfuser 2 CGR et 2 PFC sécurisés d'aphérèse. 10 minutes après le 2ème PFC, une réaction anaphylactique est apparue. L'épisode a été résolutif avec 100 µg d'adrénaline et 100mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

La patiente a été transférée en réanimation pour surveillance, avec une sortie à J2 avec une gradation de l'EIR en grade 3.

L'analyse de l'EIR à travers la fiche de recueil complémentaire et une consultation d'allergologie ont conclu à une réaction anaphylactique probablement IgE médiée liée au plasma.

A la suite de cela, des consignes au niveau de l'EFS ont été mises en place:

- CGR déplasmatisés/CP déplasmatisés hors urgence vitale
- Pas de PSL issus d'un de ces 2 donneurs
- Si transfusion de plasma indispensable : mélange de plasma IA

Les mesures mises en place au niveau de l'établissement de santé sont les suivantes:

- Transfusion de plasma à éviter et si indispensable : mélange de plasma IA
- Prémédication avant toute transfusion (antihistaminiques)
- Disponibilité plasma SD (organisation à mettre en place car il n'y en a pas actuellement)

A l'issue de ce cas, la question de savoir s'il s'agit d'une allergie au plasma d'un des 2 donneurs seulement ou au plasma en général se pose.

Une exploration plus poussée chez cette femme jeune avec avenir transfusionnel potentiel est souhaitable.

La fiche technique allergie mentionne la réalisation d'explorations à 6 semaines pour les EIR de grade 3. La fiche de recueil complémentaire demande les résultats des tests cutanées et des tests d'activation des basophiles en cytométrie de flux. Cependant, la procédure mentionnant les modalités de réalisation n'est pas disponible.

Le **second cas marquant** concerne une patiente prise en charge dans un contexte de choc hémorragique sur rupture de grossesse extra utérine.

Un choc anaphylactique de grade 3 est survenu suite à la transfusion de 4 PFC et 4 CGR.

Les examens complémentaires ont conclu à une Imputabilité probable de la transfusion.

Il est noté l'intérêt du test d'activation des basophiles qui pourrait éliminer le rôle du plasma.

Enfin, **le dernier cas** concerne un patient transfusé pour hémorragie digestive sur cirrhose avec TP bas, sans antécédents transfusionnels avec EIR connu.

5 mn après le début de la transfusion du 1er plasma thérapeutique, il est noté l'apparition d'un prurit généralisé suivi d'une hypotension avec bronchospasme. Le bilan allergologique montre une augmentation de la tryptase et de l'histamine sériques. Il est alors décidé de transfuser le 2ème plasma (accord EFS, donneur différent). La même réaction allergique est observée (les résultats allergologiques ne sont pas disponibles en raison d'un problème de délais d'acheminement des tubes au laboratoire)

Cela montre que changer de donneur ne règle pas tous les problèmes.

A l'issue de la présentation de ces 3 cas marquants, se pose la question de la nécessité de réaliser les explorations préconisées dans la fiche technique ; si oui, pour quels patients (avenir transfusionnel, âge...), par quelle méthode (tests d'activation des basophiles en cytométrie de flux...) et dans quel laboratoire (centralisation, recensement par région...).

A à ce jour, la procédure mentionnant les modalités de réalisation n'est pas disponible.

Ainsi, une mise en cohérence entre la fiche technique allergie et la fiche de recueil complémentaire semble primordiale. Une réflexion, via un groupe de travail ou autre canal, semble nécessaire concernant notamment

- les analyses à réaliser,
- les critères de mise en œuvre pour optimiser la sécurité des patients,
- les laboratoires habilités pour réaliser ces analyses,
- les modalités de prise en charge

A l'issue de la discussion, il a été précisé que la dégranulation des basophiles est une procédure très longue et doit être appliquée de manière retardée. Il est difficile de trouver un laboratoire réalisant cette activité.

L'ANSM confirme qu'il n'y a pas de procédure nationale telle que mentionnée dans la fiche technique à ce jour, les missions de l'ANSM ne permettant pas de prendre la main sur celle-ci. Ceci entre en effet dans le champ de la HAS.

2.7 Allergie aux plasmas

| | |
|-----------------------------|---|
| Direction produit concernée | Direction médicale Médicaments 1 (DMM1) |
| Expert en charge | Pr P.M MERTES |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Une présentation concernant les réactions transfusionnelles de Type Allergique Associées aux Transfusions Sanguines a été réalisée par le Pr Mertes.

Les données épidémiologiques ainsi que les outils diagnostics ont été détaillés. Les mécanismes physiopathologiques ont été évoqués :

- Mécanismes dépendants du receveur

Le receveur présente des anticorps qui vont réagir avec un allergène contenu dans le PSL.

- Anticorps anti-protéines érythrocytaires (Chido, Rodgers),
- Anticorps anti-IgA chez un patient ayant un déficit en IgA,
- Anticorps anti-haptoglobine chez un patient ayant un déficit en haptoglobine,
- Anticorps anti-Facteur VIII,
- Anticorps anti-C3, anti-C4, anti-albumine, anti-fibrinogène,
- Anticorps anti-oxyde d'éthylène, anti-hexaméthyl-diisocyanate, ou dirigés contre d'autres composés provenant des dispositifs de prélèvement ou de transfusion,
- Anticorps dirigés contre des protéines plasmatiques d'un allotype différent,
- Anticorps dirigés contre des molécules libres ou portées par des protéines plasmatiques (ex anticorps anti-pénicilline chez un patient receveur d'un PSL contenant des β lactamines).

- Mécanismes dépendants du donneur

Le PSL transfusé contient des anticorps ou des lymphocytes provenant d'un donneur sensibilisé, qui vont déclencher une réaction chez le receveur.

Transfusion d'un PSL contenant des anticorps IgE spécifiques à un patient porteur du composant correspondant :

- Cas de la « transfusion » d'IgE spécifiques provenant d'un donneur allergique à des aliments récemment consommés par le receveur.
- Cas de la transfusion d'un PSL contenant des anticorps anti-pénicilline, provenant d'un donneur allergique à la pénicilline, à un receveur traité par cet antibiotique.

- Mécanismes dépendants du PSL

Le PSL peut contenir des médiateurs accumulés au cours de sa conservation, susceptibles de déclencher une réaction chez le receveur.

- Histamine, dont le taux est proportionnel à la durée de conservation du PSL.
- Bradykinines, sérotonine.
- Complément activé (C3a, C5a).
- Cytokines, chimiokines et autres médiateurs (Platelet Facteur-4, β thromboglobuline, Rantes, MIP-1 α , INF γ ...).

Le PSL peut contenir des allergènes exogènes susceptibles de déclencher une réaction chez le receveur.

Enfin, les différentes pistes de prévention ont été présentées. Parmi elles, on note que le choix de produits pourrait avoir un intérêt, les plasmas SD présentant un moindre risque.

La question d'arrêter les transfusions en cas d'évènement mineur ou la continuer sous contrôle est évoquée, car le rapport B/R pourrait être bénéfique.

En conclusion, ces évènements sont rares. La surveillance épidémiologique reste primordiale, et le développement de nouveaux outils diagnostic pour sélectionner les produits serait bénéfique.

A l'issue de la présentation, l'origine allergique avec un taux d'histamine-tryptase normale est discutée. 40% des réactions surgissent sans que le produit en cause soit identifié mais il est difficile d'occulter l'observation clinique qui n'est pas toujours associée à un taux élevé d'histamine-tryptase. L'intérêt de mélanger les plasmas est discuté, apparaissant comme une bonne solution.

Enfin, dans le cadre de polytransfusions, il est rappelé que l'association contemporaine reste aléatoire car il peut y avoir des mécanismes d'allergie retardés.

2.8 Divers

| | |
|-----------------------------|---|
| Direction produit concernée | Direction médicale Médicaments 1 (DMM1) |
| Traitement des DPI | Pas de conflit d'intérêt |

Un point concernant l'abrogation de la décision de police sanitaire (DPS) relative à des dispositifs de la société Haemonetics a été réalisé par la Direction Médicale Médicament 1 de l'ANSM.

Une décision de police sanitaire avait été prise en 2018 avec des dispositifs médicaux à usage unique (DMU) de la société Haemonetics suite à des signalements de matériovigilance.

De nombreuses investigations ont été menées par le fabricant mais également par l'ANSM en lien avec l'EFS. Les analyses ont montré que les particules incriminées étaient de nature biologique. Le site de fabrication du fabricant a par ailleurs été inspecté. De nombreux échanges avec les homologues européens ont également eu lieu, sans signal particulier identifié.

Un plan d'action a été demandé à Haemonetics pour améliorer leur process, de nouveaux contrôles ont été mis en place. Le fabricant s'est également engagé à mettre en place un protocole de surveillance spécifique encadré. Un bilan sera envoyé à l'ANSM sur au moins 10 000 procédures d'aphérèse, au moins deux centres de prélèvement, et sur des DMU qui auront été fabriqués suite à la mise en place des actions correctives au niveau du site de fabrication.

L'ensemble de ces éléments ont permis de lever la décision de police sanitaire du 12 septembre 2018. Une décision d'abrogation en date du 3 juin 2021 a été mise en ligne sur le site de l'ANSM.

3. Tour de table

Néant