

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)
Pôle greffe, thérapie cellulaire, transfusion, médicaments dérivés du plasma,
radio-pharmaceutiques, produits de contraste.

Personnes en charge : Isabelle Sainte-Marie - Muriel Fromage

CSP PSL-DS Séance du 17 mars 2022

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour.	Adoption
1.2	Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.3	Adoption du CR de la réunion N°2021-03 du CSP PSL-DS du 14 décembre 2021.	Adoption
2.	Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang	
2.1	Résultats de l'étude « Surveillance des effets indésirables graves cardiovasculaires chez les donneurs de sang »	Information/ Discussion
2.2	Retour sur l'analyse des données EIGDs cardiaques (2010 - 2021)	Information/ Discussion
2.3	Avis sur des déclarations d'EIGD (effets indésirables graves donneurs) : analyse de 5 cas déclarés sur e-Fit	Avis
3.	Bilan du suivi des receveurs de MCGST depuis la mise en place de la filière à l'EFS	Information/ Discussion
4.	Dossiers Produits Sanguins Labiles	
3.1	DM 2022.001 : Trima ACCEL : Modification du connecteur sur la ligne PAS des références 80483 et 82383 - TERUMO BCT	Information
3.2	DM 2022.002 : Utilisation d'un adaptateur femelle-femelle (Vygon, ref 892.00) pour la connexion des DMU 80483 et 82383 avec les poches de solution additive plaquettaire comportant connecteur Luer Lock mâle. - TERUMO BCT	Information
3.3	Retour sur l'utilisation du plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19	Information

Participants

L'ANSM indique que suite au contexte sanitaire (COVID-19), les membres du CSP PSL-DS ainsi que les agents de l'ANSM participant à cette séance se sont tous connectés par visioconférence. Mme M. Fromage est présente à l'agence.

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
Philippe CABRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Monique CARLIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norbert FERRE	Membre titulaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilles FOLLEA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stefano FONTANA	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michelle GUIBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle HERVE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Olivier JAVAUDIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe MARTINAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paul-Michel MERTES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thomas POUGET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie SOMME	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Richard TRAINAU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
Claire BOULAT	Invité (EFS)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
Mehdi BENKEBIL	Directeur-adjoint SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karim BOUDJEDIR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hélène DUVIGNAC	Chef d'équipe DMCDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine DROUGARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chloé FREYCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muriel FROMAGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Marine LENZOTTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caroline MATKO	Chef d'équipe pôle 3 DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal MEGESSIER	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline RICHEZ	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Directrice-adjointe DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imad SANDID	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Charlotte THERY	Chef de pôle SURV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle YOLDJIAN	Directrice DMM1	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1 Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour est adopté à l'unanimité.

1.2 Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

L'ANSM informe les membres du CSP qu'un contrôle interne a été effectué par le service de la déontologie sur les DPI et la gestion des conflits d'intérêt pour la séance du 17 juin 2021 du CSP PSL-DS.

Il est rappelé aux membres de compléter leur DPI de façon à ce que celle-ci corresponde avec ce qui est indiqué dans la base de données Transparence Santé renseignée par les industriels.

De plus, pour ceux qui sont membres du CA ou du bureau d'une société savante (ex : SFTS, SFVTT) ou qui sont représentants d'une association de patients, il est nécessaire de faire figurer sur la DPI l'ensemble des subventions/dons reçus par les industriels.

1.3 Adoption du CR de la séance du 14 décembre 2021

Le CR de la séance du 14 décembre 2021 a été adressé par mail le 17/01/22, pour commentaires et/ou corrections, aux dix membres participants.

La version finale du CR qui a été adressée à l'ensemble des membres du comité le 10/03/22 est adoptée à l'unanimité.

2. Dossiers thématiques hémovigilance des donneurs de sang

2.1 Etude Cardiodon 1 « Surveillance des effets indésirables graves cardiovasculaires chez les DS »

La nécessité d'explorer le lien entre risque cardiovasculaire (CV) et don du sang a été établie dès 2011. Dans le cadre d'une surveillance active des événements CV déclarés en EIGD, une fiche de recueil complémentaire a été élaborée en janvier 2013 puis revue en juin 2014 et en octobre 2015.

Il n'existe pas de résultats consensuels dans la littérature scientifique. Néanmoins, quelques publications suggèrent une association entre le don du sang et la survenue d'événements CV.

Les chiffres clés en France du 18^{ème} rapport national d'Hémovigilance (données de l'année 2020) recensent environ 25% de déclarations d'EIGD (FEIGD) de gravité sévère. On observe au total 20 FEIGD CV d'imputabilité 1, 2, 3 ou non-évaluable (soit une incidence de 0,7 événement pour 100 000 prélèvements) : douze FEIGD l'ont été dans un contexte de prélèvement de sang total (0,5 événement pour 100 000 prélèvements) et huit dans un contexte de prélèvement par aphérèse (2,0 événement pour 100 000 prélèvements).

Les différents diagnostics sont les suivants : thrombophlébite, trouble du rythme, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu.

Les objectifs de l'étude rétrospective Cardiodon 1 (01/01/2011 - 31/12/2016) étaient les suivants :

- Comparer les taux d'incidence des événements indésirables de type CV déclarés chez les donneurs de sang avec ceux survenant dans la population générale,
- Déterminer les facteurs de risques de survenue d'un événement de type cardiovasculaire au décours d'un don de sang survenu dans un délai maximal de 48 heures après don.

Une valorisation de l'étude dans une revue scientifique est prévue. Les propositions du CSP seront intégrées.

Il est également prévu :

- de poursuivre sur une période plus longue,
- de converger avec les travaux relatifs à la revue des déclarations d'EIGD de type cardiaque sur la période 2010-2021 (voir présentation suivante),
- de confronter les résultats à ceux des études en cours à l'EFS.

2.2 EIGD cardiaques (2010-2021) : point sur l'étude en cours

Contexte

Cette présentation est un point d'étape concernant le travail qui a été initié il y a un peu plus d'un an sur les événements cardiaques déclarés en EIGD (divisés en deux grands groupes : pathologies coronariennes et troubles du rythme) survenus au cours ou au décours d'un don du sang ou par aphérèse. Ces événements aux conséquences majeures pour les donneurs (grade 3 et 4) sont des événements rares (0,18 à 0,28% des EIGD déclarés en France selon l'année considérée et 0,46% dans l'UE en 2018). Les déclarations de ces événements ne sont pas homogènes. On note des problèmes concernant le diagnostic et l'imputabilité. De plus, la fiche complémentaire reste mal exploitée.

Objectifs de l'étude descriptive rétrospective

- Analyser les données, identifier des facteurs de risque et, selon les résultats, définir un profil de donneur de sang à risque de présenter des EIGD cardiaques suite à un don
- En fonction des résultats, émettre des recommandations afin de prévenir la survenue de ces événements à l'occasion d'un don.
- Vérifier l'applicabilité des niveaux d'imputabilité de la décision du 10/06/2010 pour les EIGDC, et si nécessaire proposer leur adaptation, à évaluer dans le cadre de l'étude.
- Publier l'étude dans une revue scientifique.

2.3 Avis sur des déclarations d'EIGD (Effets Indésirables Graves Donneurs) : analyse de 5 cas déclarés sur e-Fit

Cinq déclarations d'EIGD ont été présentées et discutées en réunion.

3. Suivi des receveurs de concentrés de granulocytes (EFS)

L'EFS compare les deux dernières années (2020-2021) durant lesquelles les concentrés de granulocytes (CG) délivrés sont des « MCGST » (mélange de concentré de granulocytes issus de sang total) avec les deux années précédentes (2018-2019) pour lesquelles les CG étaient uniquement des « CGA » (concentré de granulocyte d'aphérèse). Le passage des CGA aux MCGST en 2020 n'a pas entraîné une flambée des demandes (environ 50 patients/an). De plus, l'âge médian (2021 : 48 ans), le poids médian (2021 : 62 Kg) et la répartition géographique (majorité en Ile-de France et Lyon/Grenoble) des receveurs restent stables.

En ce qui concerne les produits transfusés, l'effectif annuel reste globalement stable (2020 : 305, 2021 : 271) ainsi que la médiane par patient égale à 4 CG. Le nombre minimum transfusé est toujours de un CG et le maximum est de 25 en 2020 et 19 en 2021.

En ce qui concerne les pathologies initiales, on note une grosse cohorte de leucémies aiguës (surtout LAM). Les granulomatoses septiques chroniques (GSC) sont au nombre de trois pour la période 2018-2019 et pour la période 2020-2021.

En ce qui concerne les infections, on observe toujours une majorité de cellulites (nombreuses cellulites périnéales, quelques cellulites de la face et sur cathéter). Le nombre d'infections fongiques est stable (5/an) et on note une légère augmentation des infections digestives (iléite du neutropénique avec de petits épisodes transfusionnels très courts).

Suivi des patients et événements indésirables :

En ce qui concerne le suivi des receveurs, l'EFS signale une grande difficulté à obtenir des renseignements à distance de la part des services prescripteurs.

Environ 10% des patients sont décédés rapidement (moins de 7 jours après la 1^{ère} transfusion) soit de leur infection, soit de leur maladie hématologique.
Très peu d'EIR sont déclarés.

L'EFS interroge l'ANSM sur la nécessité de poursuivre le suivi des receveurs de CG qui est très chronophage et qui jusqu'à maintenant n'a pas montré de modification sensible dans la survie des patients.

4. Dossiers Produits Sanguins Labiles

Nom du dossier : Trima ACCEL : Modification du connecteur sur la ligne PAS des références 80483 et 82383

Numéro de dossier	DM 2022.001
Demandeur	TERUMO BCT
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Modification à apporter en urgence à la ligne d'ajout de la solution additive plaquettaire des deux DMU utilisés sur le Trima Accel : DMU 80483 (CPA/plasma/CGR) et DMU 82383 (CPA/plasma).

Le connecteur actuellement présent sur cette ligne est un luer-lock mâle. Il doit être remplacé par un luer-lock femelle car les connecteurs adoptés par les fournisseurs de solution additive plaquettaire sont des luer-lock mâles.

S'agissant d'une modification mineure qui n'a pas d'impact sur la qualité des CPA collectés, ni sur la sécurité des donneurs, les documents fournis par Terumo BCT nous ont conduit à donner un avis favorable à ce changement.

Absence de discussion et de vote sur ce dossier présenté pour information.

Conclusions du CSP

Question posée : néant

Votes

Nombre de votants	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis favorable notifié à TERUMO BCT le 31/01/2022

Références documentaires

Dossier Industriel demandeur

Nom du dossier : Utilisation d'un adaptateur femelle-femelle (Vygon, ref 892.00) pour la connexion des DMU 80483 et 82383 avec les poches de solution additive plaquettaire comportant connecteur Luer Lock mâle

Numéro de dossier	DM 2022.002
Demandeur	TERUMO BCT
Direction concernée	DMM1
Expert en charge	-

Présentation du dossier

Contexte : Ce dossier est lié au dossier précédent (DM 2022.001).

Les poches de solution additive plaquettaire (PAS) utilisées par les opérateurs sont équipées d'un Luer Lock femelle qui se connecte avec le Luer Lock mâle de la ligne PAS des DMU 80483 et 82383.

Sachant que la « bascule » vers la nouvelle connectique qui concerne tous les types d'aphérèse interviendra le 1^{er} mars à l'EFS et qu'il est fort probable que les nouveaux DMU 80483 et 82383 avec un Luer Lock femelle (Cf dossier DM 2022.001) ne soient pas encore disponibles à cette date, Terumo propose l'utilisation temporaire d'un adaptateur femelle-femelle (Vygon, ref 892.00) permettant de connecter les DMU 80483 et 82383 actuels (Luer Lock mâle sur la ligne PAS) avec nouvelles poches de solution additive plaquettaire comportant un connecteur Luer Lock mâle.

Les documents fournis à l'appui de la demande sont les suivants :

- fiche technique, certificat CE, déclaration de conformité et mode opératoire de l'adaptateur.
- résultats de l'étude de faisabilité et de performance réalisée sur 5 dons de plasma/plaquettes (DMU 82383) par l'EFS PACC qui montre que le volume final dans la poche et le rapport plasma/PAS ne sont pas affectés par l'utilisation de l'adaptateur.
- analyse de risque : 1/ contamination bactérienne due à une manipulation non stérile lors de l'ajout de l'adaptateur mais présence filtre stérilisant sur la ligne PAS, 2/ connexion d'une poche d'anticoagulant sur la ligne PAS => impossible car les poches d'anticoagulant ont un connecteur femelle de type correct-connect incompatible avec un luer mâle ou femelle.

Les données fournies nous ont conduits à donner un avis favorable à l'utilisation temporaire de l'adaptateur femelle-femelle (Vygon, ref 892.00). Toutefois, il est attendu que l'EFS :

- informe l'ANSM lors de la mise en place de cette mesure transitoire et lors du passage aux nouveaux DMU 80483 et 82383 dans lieux de collecte
- fournisse les supports d'information/formation à destination du personnel de collecte

Absence de discussion et de vote sur ce dossier présenté pour information. Néanmoins, un membre du CSP indique qu'il est nécessaire de préciser que ce raccordement doit être effectué dans le respect des règles d'hygiène.

Conclusions du CSP

Question posée : néant

Votes

Nombre de votants	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Avis favorable notifié à TERUMO BCT le 11/02/22

Références documentaires

Dossier industriel demandeur

Nom du dossier : Utilisation du plasma de convalescents dans le traitement de la COVID-19

Le prélèvement de plasma de convalescents Covid-19 (PCC) par plasmaphérèse a débuté dès avril 2020 afin de fournir des unités de PCC pour les patients inclus dans les essais cliniques CORIPLASM (AP-HP/EFS) et PlasCoSSA (DCSSA/CTSA). En parallèle, l'ANSM a encadré l'utilisation à titre exceptionnel et temporaire du PCC en dehors des essais cliniques (décision DG ANSM en date du 29/04/2020). Cette décision s'accompagnait d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT).

CORIPLASM s'est achevé en avril 2021 et l'essai PlasCoSSA a été stoppé en juin 2021 faute d'inclusions. Des patients sont toujours traités par PCC dans le cadre du PUT (1401 patients au 09/02/2022), en particulier suite à la vague Omicron qui a conduit à reprise importante des demandes.

Dans ce contexte, au vu de l'évolution des connaissances et des résultats globalement non significatifs rapportés dans la littérature pour le PCC, tant sur la mortalité que sur l'amélioration clinique des patients hospitalisés quel que soit le stade de la maladie, une réévaluation du rapport bénéfice/risque du PCC et une actualisation du PUT (en particulier les critères de sélection des donneurs, de qualification du PCC et d'éligibilité des patients COVID-19 au PCC) ont été jugées nécessaires.

Le Comité scientifique permanent Produits sanguins labiles - Donneurs de sang de l'ANSM (CSP PSL-DS) a été saisi sur ce sujet afin de mener une réflexion sur la base des données de la littérature, des recommandations internationales, des résultats de l'essai CORIPLASM et des données de suivi des patients traités dans le cadre du PUT.

Une première réunion a eu lieu le 22 février, avec les membres du CSP (à l'exception de ceux ayant un lien d'intérêt avec les opérateurs qui n'ont pas été convoqués) et quatre experts ponctuels externes spécialisés en immunologie, virologie et maladies infectieuses, au cours de laquelle ont été auditionnés : l'EFS (CORIPLASM, PUT, évolution des caractéristiques du PCC), le Pr F Ader (pilote de la réunion de concertation pluridisciplinaire de la région Auvergne Rhône-Alpes) ainsi que le Pr Tattevin en tant que représentant de la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

L'objet de cette présentation est de faire un retour aux membres qui n'ont pas pu participer à la réunion du 22 février. Une deuxième réunion du CSP PSL-DS dédiée au PCC est prévue le 21 mars pour finaliser la révision du PUT.