Compte-rendu

Direction : Surveillance
Pôle : Pilotage
Personne en charge : Emilie ALLIEZ

COMITE SCIENTIFIQUE PERMANENT (CSP)

« HEMOVIGILANCE»

Séance du 25 mars 2025

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1	**Ordre du jour et gestion des liens d'intérêts**	
2	**Dossiers thématiques**	
2.1	DIAGAST et QWALYS : Retour d'information	Pour discussion
2.2	Actualités des autres instances nationales et internationales	Pour information
2.3	Cas marquant	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut *(modérateur, membre, évaluateur, …)*	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
MEMBRES				
BENAMARA Abdelhalim	Membre	☐	☒	☐
BOULANGER Emmanuelle	Membre	☐	☒	☐
CABRE Philippe	Membre	☐	☒	☐
CARLIER Monique	Membre	☒	☐	☐
CONNAN Loïk	Membre	☒	☐	☐
CORTEY-BOËNNEC Marie-Luce	Membre	☐	☒	☐
DUBOURDIEU Jean Louis	Membre	☐	☒	☐
FAURY Didier	Membre	☒	☐	☐
GORODETZKY Delphine	Membre	☒	☐	☐
HERVE Isabelle	Membre	☐	☒	☐
LOVI Victoire	Membre	☐	☒	☐
ORANGER Myriam	Membre	☒	☐	☐
PETIT Hélène	Membre	☐	☒	☐
PLESSIS Patrice	Membre	☐	☒	☐
SAILLIOL Anne	Membre	☐	☐	☒
SAPEY Thierry	Membre	☐	☒	☐
SOMME Sophie	Membre	☐	☒	☐
TAZEROUT Mahdi	Membre	☐	☒	☐
EXPERTS INVITES				
GIBAJA Valérie	CEIP-A	☐	☒	☐
HOMMAN Jalil	Correspondant Hémovigilance	☐	☒	☐

ANSM

DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☐	☐	☒
LAFOREST-BRUNEAUX Agnès	Directrice adjointe	☒	☐	☐
Pôle Pilotage – PP				
THERY Anne-Charlotte	Modératrice	☒	☐	☐
ALLIEZ Emilie	Evaluatrice	☒	☐	☐
Pôle Gestion du signal – PSG				
PIERRON Evelyne	Chef de pôle	☐	☐	☒
LENZOTTI Anne-Marine	Evaluatrice	☐	☒	☐
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
YOLDJIAN Isabelle	Directeur	☐	☐	☒
SAINTE-MARIE Isabelle	Directrice adjointe	☐	☐	☒
Pôle 3 – DMM1				
DELVILLE Marianne	Chef de pôle	☐	☒	☐
SANDID Imad	Evaluateur	☐	☐	☒
BOUDJEDIR Karim	Evaluateur	☐	☐	☒
DROUGARD Sixtine	Evaluatrice	☐	☒	☐
FREYCHE Chloé	Evaluatrice	☐	☒	☐
FROMAGE Muriel	Evaluatrice	☐	☐	☒
DIRECTION MEDICALE DISPOSITIFS MEDICAUX, ET DISPOSITIFS DE DIAGNOSTIC IN VITRO				
THOMAS Thierry	Directeur adjoint	☐	☐	☒
EVEN Gwennaelle	Directrice adjointe	☐	☐	☒
Pôle – DIALOG				
BRUYERE Hélène	Chef de pôle	☐	☐	☒
BOULESTIN Anne	Evaluatrice	☒	☐	☐

Introduction

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

La modératrice, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts : OUI

2.1. DIAGAST et QWALYS : Retour d'information

Numéro/type/nom du dossier	DIAGAST et QWALYS : Retour d'information
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale médicament concernée	DMDIV
Direction de la surveillance	NA
Expert(s)	A. Boulestin

Présentation du dossier

Deux problématiques ont été discutées :

1) **Réactif I-Mag Screen – risque de RAI faussement négatives**

En décembre 2023 : Une action corrective est mise en œuvre par la société Diagast suite à une baisse de sensibilité du réactif I-Mag Screen à partir d'un lot identifié, mise en évidence par des contrôles qualité interne (CQI) Anti-FYA non conformes (CQI positifs faibles sortis négatifs) et des RAI faussement négatives (cas non déclarés à l'ANSM).
Le risque en cas de RAI faussement négative est un effet indésirable receveur transfusionnel, pouvant entraîner le décès du patient ou en contexte obstétrical, un risque de maladie hémolytique du nouveau-né ou d'anémie fœtale.
La cause du défaut de sensibilité, non connue, est toujours en cours d'investigation à ce stade.
Les mesures de contournement proposées par le laboratoire Diagast sont :
✓ L'ajout d'un CQI anti-FYA par série au lieu d'un CQI en début et en fin de journée
✓ En cas de CQI Anti-FYA négatif, de ne pas valider la série, qui devra être refaite.

En janvier 2024, une augmentation du nombre de cas de RAI faussement négatives en présence de CQI conformes préoccupe fortement les biologistes utilisateurs qui sont également confrontés à un nombre important de séries invalidées et devant être refaites. Ces éléments, en particulier l'observation de RAI faussement négatives en

présence de CQI conformes, questionnent sur l'adéquation des mesures mises en place par Diagast, et la nécessité de mesures complémentaires.
Des réunions entre les parties prenantes, en présence de biologistes utilisateurs (LABM, EFS), ont été organisées.
Par ailleurs, la société Diagast est également confrontée à des problèmes de fabrication du réactif I-Mag Screen, avec un risque de rupture d'approvisionnement, finalement évitée.
Des investigations sont toujours en cours pour rechercher la cause.

Fin février 2024 : une action corrective complémentaire a été émise par la société Diagast. Elle précise la notion de « série », à savoir l'ensemble d'échantillons chargés simultanément sur l'automate QWALYS et rappelle la nécessité d'homogénéiser les flacons de NanoLys (solution biphasique dont l'homogénéisation avant chargement ou après arrêt de l'automate est indispensable).

Début mars 2024 : Une information-recommandation a été diffusée par l'ANSM rappelant que les investigations sont toujours en cours pour rechercher la cause, et donnant des recommandations basées sur les mesures mises en place par les biologistes pour limiter le risque de résultat faux négatif :
- ✓ Homogénéisation du réactif NanoLys
- ✓ Attention particulière lors du contrôle visuel de chaque puits, contrôle du résultat par une autre technique en cas de doute, y compris pour un score de 0
- ✓ Contrôle par une autre technique de tout résultat dont le score est supérieur à 0 et inférieur à 20
- ✓ RAI d'identification pour tout score >20
- ✓ En cas d'antériorité de RAI positive ou connue du patient, RAI d'identification d'emblée ou contrôle par une autre technique en cas de RAI de dépistage négative.

Entre Mai et Juillet 2024 : La société Diagast déclare arrêter ses investigations, les recommandations qu'elle a émises pour limiter le risque de résultat faux négatif suite au défaut de sensibilité du réactif sont maintenues. L'ANSM ajuste alors ses recommandations après 3 mois de recul :
- ✓ Attention particulière des biologistes lors du contrôle visuel de chaque puits pour les scores compris entre 0 et 20 ; contrôle par une autre technique en cas de doute
- ✓ RAI d'identification pour tout score >20
- ✓ En cas d'antériorité de RAI positive ou connue du patient, réalisation d'une RAI d'identification d'emblée ou contrôle par une autre technique en cas de RAI de dépistage négative.

2) Réactifs de groupage ABO-RH-KEL1 - Risque d'erreur de groupage/phénotypage érythrocytaire

La société Diagast a constaté une défaillance de la luminosité au niveau de l'imagerie (caméra) permettant la détection de puits vides sur une de ses lignes de production entre le 29.09.2023 et le 23.02.2024 soit 5 mois. L'ensemble des lots de réactifs produits sur cette ligne pendant cette période est concerné. L'incidence de puits vides

a été estimée à 0,4% des microplaques. Dans le cas d'un puits vide, la réaction d'agglutination ne pourra pas se produire en raison de l'absence d'anticorps, ce qui entraînerait potentiellement une réaction faussement négative. La société a mis à l'arrêt la ligne de fabrication concernée

Les réactifs concernés sont :

- Le réactif DuoLys : groupage/phénotypage ABO, RH (D, C, E, c, e) et KEL1
- Le réactif ABD-Lys : groupage/ phénotypage ABO-RH1 (antigène D)
- Le réactif DC-Lys : test direct à l'antiglobuline (Test de Coombs)
- Le réactif Groupa II Lys : groupage/ phénotypage ABO-RH1 avec 2 clones pour l'antigène D (P3X61 et HM10)
- Le réactif Groupa D VI Lys : groupage/ phénotypage ABO-RH1 avec 2 clones pour le RH1 dont un des clones permet l'identification du variant D VI (D partiel) - P3X61 et P3X21223B10, spécifique du D VI

Le risque en cas de résultat faux négatif varie selon les réactifs :

- Concernant les réactifs de groupage /phénotypage ABO-RH-KEL1
  - ✓ Risque critique côté donneur avec risque pour le receveur de transfusion ABO incompatible, ces réactifs étant commercialisés dans de nombreux pays du monde, où ils sont utilisés pour le groupage et le phénotypage des donneurs de sang
  - ✓ Risque faible côté receveur, concerne surtout les receveurs pour lesquels une seule détermination a été effectuée
  - ✓ Nécessité d'avertir les biologistes pour la gestion des antériorités et éventuelles discordances entre les résultats des différentes déterminations
- Réactif DC-Lys (Test de Coombs)
  - ✓ Risque critique côté receveur avec risque de transfusion incompatible – risque d'accident transfusionnel (effet indésirable receveur), avec risque de décès du patient

Les actions correctives auprès des utilisateurs sont les suivantes :

✓ Rappel de l'ensemble des lots incriminés pour le réactif DC-Lys
✓ Réactifs de groupage/ phénotypage ABO-RH-KEL1 : information des utilisateurs et recommandations spécifiques en fonction de l'utilisation pour le groupage ou le phénotypage des donneurs ou des receveurs
✓ Absence de rappel des réactifs de groupage/ phénotypage ABO-RH-KEL1 pour assurer la continuité d'approvisionnement

Les mesures correctives apportées au procédé de fabrication sont les suivantes :

✓ Mise à l'arrêt de la ligne concernée
  - ✓ Fabrication des réactifs sur une autre ligne dans l'attente du redémarrage, avec impossibilité pour la ligne de secours de produire des volumes suffisants pour remplacer les volumes produits sur la ligne défectueuse pour les réactifs de groupage /phénotypage ABO-RH-KEL1
  - ✓ Poursuite de l'utilisation et de la commercialisation des lots incriminés avec les recommandations pour assurer la continuité d'approvisionnement

- ✓ Réparation de la caméra et redémarrage de la ligne après requalification de la caméra

Les recommandations figurant dans les courriers émis par la société Diagast restent en vigueur jusqu'à la péremption des lots incriminés.

Références documentaires
Présentation de l'ANSM

Discussion des membres du CSP

A l'issue de la présentation, il est indiqué que la date de péremption des derniers lots de réactifs de groupage / phénotypage ABO-RH-KEL1 concernés par le défaut de fabrication est mars 2025.
Il est rappelé que ces produits sont des DMDIV et sont donc soumis à un marquage CE. L'ANSM intervient uniquement après la mise sur le marché, dans le cadre de la vigilance et du contrôle du marché. Les réactifs figurant sur les Annexes II Liste A et B pour les réactifs mis sur le marché conformément à la directive 98/79/CE ou classés en A stérile, B, C et D nécessitent un certificat de conformité délivré par un organisme notifié (ON).

Concernant la problématique de la caméra (réactifs de groupage/ phénotypage ABO-RH-KEL1), l'ANSM précise que le fabricant a désormais prévu des contrôles périodiques sur la caméra afin d'en vérifier le fonctionnement et déceler d'éventuelles nouvelles défaillances.

Concernant la problématique I-Mag Screen, pour laquelle la société Diagast a recommandé d'inclure un contrôle de qualité Anti-FYA de titre faible dans chaque série, l'ANSM indique que l'éventail de pratiques est très large, avec des tailles de séries variables en fonction des laboratoires et qui dépendent pour l'essentiel du volume d'activité du laboratoire. Il est rappelé que la définition d'une série, basée sur une analyse de risque, doit théoriquement être établie par chaque laboratoire de biologie médicale. Il est demandé si des alternatives existent. L'ANSM répond que la technique de magnétisation utilisée par la société Diagast lui est propre et qu'aucun autre fabricant ne l'utilise. Aucun autre réactif que ceux de la société Diagast ne pouvant être utilisé avec cet automate, la seule alternative à l'heure actuelle serait de recourir à un automate concurrent, et donc que les laboratoires concernés changent d'automate, ce qui est une procédure longue.
Avec un an de recul, les mesures prises semblent être efficaces, et aucun cas de RAI faussement négatif non détecté avant rendu du résultat n'a été identifié depuis.

La problématique de double détermination pour les groupages ABO réalisée dans le même laboratoire, à partir d'échantillons sanguins prélevés à très peu d'intervalle de temps, avec une seule et même technique est discutée. Une vigilance supplémentaire des biologistes devrait être envisagée. L'ANSM indique que cela relève de la pratique et n'entre donc pas dans son champ de compétence.

L'ANSM indique par ailleurs qu'il n'y a pas de risque pour le patient avec un résultat faussement négatif pour les antigènes détectés par les réactifs de phénotypage ABO-RH-KEL, le patient étant transfusé avec des concentrés érythrocytaires ne contenant pas l'antigène non détecté. Le risque potentiel se situe en cas de résultat faux négatif chez un donneur de sang : en effet, le risque est alors d'apporter à un receveur un antigène correspondant à un anticorps présent chez le receveur et donc d'un accident transfusionnel (effet indésirable receveur), particulièrement grave en cas d'incompatibilité érythrocytaire ABO.
Le risque lié à la situation de quasi-monopole du fabricant Diagast pour l'immuno-hématologie est discuté, notamment au sujet des dispositifs de contrôle ultime pré-transfusionnel de compatibilité ABO au lit du patient.
Il apparait que la volumétrie réelle des incidents à ce sujet est sous-estimée car les incidents ne remontent pas suffisamment, malgré de nombreuses problématiques rencontrées sur le terrain. Des propositions visant à faciliter ces remontées sont évoquées, telles que solliciter le réseau des hémovigilants afin d'obtenir des données qui ne seraient pas signalées via les Fiches d'Incident Grave (FIG).

Conclusions du CSP

Conclusions
En cas de besoin, ce sujet sera mis à l'ordre du jour d'un prochain CSP.

2.2. Actualités des autres instances nationales et internationales

Numéro/type/nom du dossier	Actualités des autres instances nationales et internationales
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Direction de la surveillance	NA
Expert(s)	S.Drougard/ C.Freyche

Présentation du dossier

Un point d'actualité des instances européennes a été réalisé.

Commission européenne

- **Règlement SoHO**
  - SCB (SoHO Coordination Board) -

Les représentants France sont l'ANSM (1 titulaire, 1 remplaçant) et la DGS (1 titulaire, 1 remplaçant)

- Sous-groupes
  - ✓ Enregistrement entités et autorisations établissement SoHO
  - ✓ Autorisations préparations SoHO
  - ✓ Inspection établissements SoHO
  - ✓ Questions réglementaires
  - ✓ Vigilance et traçabilité
  - ✓ Supply

Les nominations des membres ont été transmises à la Commission Européenne (CE) mi-mars 2025.
Les prochaines réunions sont prévues dès début avril jusqu'à fin juin (2 par sous-groupes).

- Une réunion SCB a eu lieu le 24/01/2025 :
  - Discussion et adoption du règlement intérieur
  - Etat des lieux concernant l'avancement des travaux liés au règlement (plateforme SoHO, ECDC, EDQM, projets EU4Health, Joint Actions, sous-groupes…)

- Les réunions SCB suivantes ont eu lieu les 10 et 11/02/2025 :
  - Election du co-chair du SCB
  - Préparation mise en place des sous-groupes SCB
  - Enquête en cours : cartographie responsabilités des autorités compétentes régionales et nationales au moment application du règlement
  - Enregistrement des entités SoHO
    - ✓ Présentation des avancées de la plateforme
    - ✓ Guideline pour les hôpitaux en cours de développement (objet d'un projet européen), à prévoir pour les autres entités
  - Le sous-groupe en lien avec les Autorisations des préparations SoHO n'est pas urgent (GAPP PRO en cours avec l'implication de l'ANSM et ABM en France)
  - Implementing Act EU SoHO Platform : draft discuté
  - SoHO critiques et entités SoHO critiques : les critères seront définis par le SCB pour aider leur classement pour les différents Etats Membres
  - Le Compendium Questions&Answers est repris par le sous-groupe des questions réglementaires
  - Implémentation règlement SoHO : exemples présentés par certains pays, une aide européenne est prévue avec un projet européen pour aider les états membres à implémenter ce règlement
  - EDQM : travaux sur l'harmonisation des données d'activités

- La prochaine réunion aura lieu le 06/05/2025

VES (Vigilance Expert Subgroup)

- Réunion du 21/01/2025
  - Point d'information de la CE sur les suites données pour l'application du règlement SoHO : mise en place du SCB et planification de ses groupes de travail.
  - Point d'information sur la plateforme SoHO UE
  - Point d'information sur les activités de l'ECDC
  - Point d'information sur les activités de l'EDQM, notamment présentation préliminaire des données d'activité européenne pour le sang et la transfusion en 2023 :
    - ✓ Environ 20,8 millions de PSL délivrés/distribués (73% CGR, 12% CP, 11% plasma, 2% ST). 16,2 millions transfusés (77% CGR, 11% CP, 10% plasma, 2% ST). 2,9 millions de patients transfusés.
    - ✓ 3170 EIR d'imputabilité 1-3 dont 1490 d'imputabilité 2-3. 21 décès (5 incompatibilités ABO, 4 TACO, 4 hyper-hémolyses, 3 IBTT, 3 TRALI, 2 diagnostics non précisés)
    - ✓ 2294 IG (16% conservation, 15% délivrance de PSL, 8% sélection de donneurs, 8% collecte ST, 6% QBD, 4% préparation, 3% tests de compatibilité au laboratoire, 2% collecte aphérèse et 37% AUTRES)
    - ✓ 3534 EIGD (80% RVV, 6% blessure nerveuse, 3% réaction au citrate, 1% événement cardio-vasculaire, 10% diagnostic non précisé)
  - Travaux Vigilance/Inspection sur le chapitre Vigilance du Guide de l'inspection, notamment la checklist pour les inspecteurs.

ECDC

- Guideline prévention de la transmission du VIH par les SoHO

Examen par les stakeholders extérieurs (liste tenue par CE) terminée (date limite : 14/03/2025)

- Guidelines prévention de la transmission du VHC, du VHB par les SoHO

L'examen est en cours par SoHO-Net et les autorités compétentes nationales
Consultation jusqu'au 6 mai 2025

Références documentaires
Présentation de l'ANSM

Discussion des membres du CSP

A l'issue de la présentation, il est demandé si l'actualité internationale actuelle (notamment le retrait des Etats-Unis au niveau de l'OMS) aurait des conséquences sanitaires au niveau européen.
Il est difficile de se prononcer à ce stade, cependant il semble que l'impact le plus immédiat se situera au niveau de l'innovation. Un impact épidémiologique est possible à plus long terme, mais plutôt auprès des populations plus exposées (Afrique, Amérique du Sud) qui bénéficient actuellement des financements de l'OMS en termes de prévention et dépistage.

Conclusions du CSP

Conclusions
Les prochaines actualités nationales et internationales seront présentées à laprochaine séance.

2.3. Cas marquant

Numéro/type/nom du dossier	
Laboratoire(s)	NA
Direction médicale médicament concernée	DMM1
Direction de la surveillance	NA
Expert(s)	M.Carlier/V.Gibaja/J.Homman

Présentation du dossier

Un cas d'hémolyse inexpliquée a été présenté par le correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé concerné, en partenariat avec le CRH-ST et la représentante du Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de la région concernée.

Le cas marquant concerne un patient, porteur de la maladie de Crohn et traité par adalimumab, admis aux services des urgences pour anémie sévère et qui a fait l'objet de 2 effets indésirables receveur (EIR) après transfusion.

L'hypothèse retenue est une hémolyse post transfusionnelle sur carence profonde en Vitamine B12. La question d'une majoration du déficit en Vitamine B12 et/ou de l'inefficacité de celle-ci par la consommation éventuelle de protoxyde d'azote se pose devant un comportement addictif envers le Cannabis.

Le protocole transfusionnel a été adapté. Des CGR déplasmatisés ont été transfusés, avec anxiolyse préventive par du diazépam en intraveineuse, l'anxiété étant connue chez ce patient consommateur de cannabis. A noter que la possibilité d'allergie transfusionnelle a été soulevée mais n'a pas pu être établie (Taux sérique de tryptase normal au décours l'EIR).

La représentante du CEIP-A a notamment présenté les données d'addictovigilance, les risques en lien avec la consommation de protoxyde d'azote, et les actions locales et régionales mises en place. L'évolution de la réglementation a également été rappelée. L'ANSM précise qu'au vu des résultats des enquêtes de toxicovigilance et d'addictovigilance menées à son initiative, une communication en partenariat avec l'ANSES et SPF est prévue, afin de sensibiliser sur les risques liés à cette consommation et actualiser la fiche d'aide au diagnostic pour les professionnels de santé.

Références documentaires
Présentations du correspondant d'hémovigilance et du CEIP-A

Discussion des membres du CSP

A l'issue de la présentation, il est indiqué que les hémolyses liées à une carence en B12 sont connues, et qu'une transfusion ne doit en principe être réalisée qu'exceptionnellement, en cas de mauvaise tolérance du syndrome anémique par exemple. En effet, les patients s'immunisent très facilement. Une revue de pertinence du recours à la transfusion (de nuit) en urgence dans cette situation est recommandée. Il est par ailleurs indiqué qu'avoir associé simultanément l'utilisation d'un produit sanguin déplasmatisé et celle d'un anxiolytique a empêché de caractériser l'intérêt de la déplasmatisation.

Le protocole transfusionnel du patient a été modifié : transfusion de CGR phénotypés et surveillance accrue lors des transfusions. Il a également été demandé chez ce patient un dosage des IgA sériques, un dépistage d'Ac anti-IgA et d'Ac anti-HLA et une recherche d'allo-immunisation vis-à-vis de l'adalimumab.

Conclusions du CSP

Conclusions
De manière générale, l'analyse de la pertinence du recours aux transfusions en urgence, et notamment de nuit, est encouragée.