

Numero unique de document : GT122013012
Date document 03012014
Direction : BIOVAC
Pôles : PSL et INNOV
Personnes en charge PSL : K. Boudjedir / E. Pouchol
Personnes en charge INNOV : J.O. Galdbart, O. Broca / S. Lucas

GT12 Receveurs de produits du corps humain – N° 1

Séance du 23 septembre 2013 de 10 h à 16 h en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si			
	Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
George ANDREU	membre	X		
Jacques BIENVENU	membre	X		
Monique CARLIER	membre	X		
Jean-Winoc DECOUSSER	membre	X		
Arianna DI STADIO	membre	X		
Christian DROUET	membre	X		
Guillaume FEVRE	membre	X		
Chantal GAUTREAU	membre	X		
Delphine TAVERNE-GORODETZKY	membre		X	
Bruno LAFEUILLADE	membre	X		
Patrick LAHARRAGUE	membre	X		
Victoire LOVI	membre	X		
Paul Michel MERTES	membre	X		
Philippe RENAUDIER	membre	X		
Pierre-Simon ROHRLICH	membre	X		
Pierre WEINBRECK	membre	X		
Elodie POUCHOL	secrétaire de séance	X		
Sophie LUCAS-SAMUEL	secrétaire de séance	X		
Raphael ADDA	évaluateur	X		
Karim BOUDJEDIR	évaluateur	X		
Ophélie BROCA	évaluateur	X		
Jacques-Olivier GALDBART	évaluateur	X		
Pascal MEGESSIER	inspecteur	X		
Nadra OUNNOUGHENE	évaluateur	X		
Mai-Phung VOMAI	évaluateur	X		

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction		
1.1	Présentation du règlement intérieur des GT	EP / SL	Pour information
1.2	Adoption de l'ordre du jour	EP / SL	Pour adoption
1.3	Organisation de l'hémovigilance	EP	Pour information
1.4	Organisation de la biovigilance	SL	Pour information
2.	Dossiers thématiques		
2.1	Hémovigilance	KB	Pour information
2.2	Biovigilance	JOG	Pour information
2.3	Thématiques et axes de travail du GT		Pour information et discussion
2.4	Modalités de fonctionnement du GT		Pour information et discussion
3.	Tour de Table		

1. Introduction

Il s'agit essentiellement d'une réunion d'informations et d'échanges sur le fonctionnement de ce groupe. La réunion a commencé par un tour de table des différents participants afin de faire connaissance.

1.1 Présentation du règlement intérieur des GT

Le projet de règlement intérieur de ce groupe de travail (GT) est commun à tous les groupes de travail de l'ANSM. Les experts ont été informés que les débats sont enregistrés. Les obligations en termes de déclaration de liens d'intérêts et de confidentialité des débats ont également été rappelées.

Le GT receveur a été créé par la décision ANSM du 11 Février 2013. Il comprend à ce jour 17 membres, dont 1 était en cours de nomination lors de la présente réunion et n'a donc pas assisté à cette dernière.

Le groupe est chargé de contribuer à l'élaboration d'outils d'aide à la déclaration, d'élaborer des documents servant à la prévention des risques et, pour l'hémovigilance, d'analyser les fiches d'effets indésirables receveurs (FEIR), et les incidents graves susceptibles d'entraîner un EIR.

A l'issue de la présentation, trois demandes de précisions ont été soulevées à propos des missions de ce GT par rapport aux autres GT existant pour les produits sanguins labiles (PSL).

Ainsi, il a été rappelé les missions respectives des trois groupes de travail : outre le GT receveurs, le GT sur les produits sanguins est en charge des dossiers d'évaluation des produits et le GT donneurs est en charge des problématiques liées au don et aux donneurs. Parmi les missions du GT receveurs, il y aura néanmoins l'analyse des incidents graves (IG) associés à un effet indésirable receveur (EIR) lié ou susceptible d'être lié à l'administration d'un PSL

1.2 Adoption de l'ordre du jour par les experts.

L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité par les experts.

1.3 Organisation de l'hémovigilance

Une présentation de l'organisation de l'hémovigilance a été faite en séance par la chef d'équipe PSL.

Il a été rappelé l'évolution de champ d'application de l'hémovigilance : Loi 93-5 du 4 janvier 1993 (effets indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des PSL ou EIR), Loi 2004-806 du 9 août 2004 (ajout des informations sur les incidents graves survenus chez les donneurs (EIGD), Ordonnance du 1^{er} septembre 2005 (art L1221-13 du CSP) avec l'ajout des incidents de la chaîne transfusionnelle (IG).

Après un rappel des définitions des 4 processus déclaratifs en hémovigilance (EIR, EIGD, IG, information post don (IPD)), les données principales de l'activité déclarative de 2012 ont été présentées. Le rôle des

différents acteurs du réseau d'hémovigilance (niveau local, régional, national) a été détaillé. L'outil de télé-déclaration e-Fit a été présenté.

1.4 Organisation de la biovigilance

Une présentation de l'organisation de la biovigilance a été faite en séance par la chef d'équipe Innov.

A l'issue de la présentation, quatre demandes de précisions ont été soulevées :

- clarification des missions de ce GT par rapport aux autorisations des essais cliniques. Réponse : l'évaluation des demandes d'autorisations d'essais cliniques est faite par les évaluateurs internes de l'ANSM et fait, en tant que de besoin, l'objet d'un passage devant un autre GT, le GT de Thérapie Innovante
- clarification des modalités de déclaration en biovigilance. Réponse : il n'y a pas de système électronique comme en hémovigilance avec l'outil e-fit. Les déclarations se font par mail sur la boîte biovigilance@ansm.sante.fr, par fax 01.55.87.34.92, voire par courrier.
- clarification des champs de la biovigilance, de la matériovigilance et de la PMA vigilance, notamment pour les produits thérapeutiques annexes (PTA). Réponses : les produits entrant en contact avec des tissus, cellules, organes ou gamètes peuvent avoir différents statuts et notamment soit celui de PTA soit celui de dispositif médical (DM). Dans le premier cas, les EI/incidents sont déclarés en biovigilance, dans l'autre cas ils le sont en matériovigilance. Les produits utilisés dans le cadre de la procréation médicalement assistée (PMA) sont majoritairement aujourd'hui des DM. Lorsque les demandeurs se trompent de système de vigilance, il y a des échanges en interne à l'ANSM entre la biovigilance et la matériovigilance et en externe avec l'ABM qui est en charge de la PMA vigilance, afin de réorienter les déclarations vers la vigilance qui les prendra en charge.
- clarification sur la surveillance des plasmas riches en plaquettes (PRP). Réponse : lorsque le PRP est préparé dans le même temps opératoire, il entre dans le cadre des actes de soins et la vigilance est la même que pour les autres actes de soins. Lorsque le PRP est préparé en dehors du champ opératoire, il a le statut de médicament et c'est la pharmacovigilance qui s'applique

2. **Dossiers thématiques**

2.1 Hémovigilance

L'évaluateur en charge des EIR a décrit le corpus documentaire de l'hémovigilance en mentionnant les différentes fiches techniques (FT) et complémentaires (FC) à la disposition du réseau.

Pour mémoire, des fiches techniques (FT) spécifiques ont été établies pour certains types d'EIR afin d'homogénéiser la déclaration de ces derniers et de les rendre cohérents avec les données de la littérature.

Les fiches complémentaires servent quant à elles à fournir des données supplémentaires sur l'EIR ne pouvant être saisies sur la fiche de déclaration. Ces différentes fiches sont accessibles sur le site internet de l'ANSM avec le lien suivant :

[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/Obligation-de-declaration-des-correspondants-locaux-et-regionaux/\(offset\)/2#paragraph_35643](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/Obligation-de-declaration-des-correspondants-locaux-et-regionaux/(offset)/2#paragraph_35643)

Une question a été soulevée sur l'existence d'une FC en cas d'accident ABO. Cette FC a été mise à la disposition du réseau en mai 2004 puis retirée en mars 2010 en vue de son actualisation par l'un des GT rattachées à l'ex-Commission Nationale d'Hémovigilance. Compte-tenu de la réorganisation des GT et commissions de l'ANSM, cette nouvelle version n'a pas fait l'objet d'une validation finale lui permettant d'être diffusée au réseau d'hémovigilance.

L'évaluateur en charge des EIR a présenté les principales données du rapport d'hémovigilance 2012. Ce dernier est accessible avec le site internet de l'ANSM avec le lien suivant :

<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-Bilans-et-rapports-d-activite>

A l'issue de la présentation de ces données, deux demandes de précisions ont été soulevées par les experts :

- le nombre de FEIR d'imputabilité non évaluable est de 73, soit 0.9 % des déclarations ;
- les 5 infections classées en « autres » correspondent à 1 cas de paludisme déjà identifié dans le rapport, les 4 autres EIR correspondent à l'issue de l'enquête à une infection intercurrente chez le

receveur. Pour ces 4 dernières, la transfusion n'étant pas en cause, elles auraient du être déclarées en imputabilité exclue, c'est-à-dire égale à = 0.

Par ailleurs, une discussion s'est engagée sur la thématique des EIR allergiques d'une part, et des TRALI d'autre part.

Problématiques des EIR Allergiques

La fréquence des EIR allergiques peut effectivement être liée à la pathologie sous-jacente du receveur, mais également au type de PSL transfusé. En effet, les patients réagissent différemment en fonction de leur statut immunitaire. De même, le déclenchement des réactions allergiques peut dépendre notamment du mode et de la durée de conservation de certains PSL. C'est le cas en particulier des plaquettes qui n'ont pas le même risque allergique, transfusées à J0 ou à J 5 du fait de l'activation des polyphosphates activateurs de la phase de contact au cours de la conservation.

Un travail va se poursuivre à propos de ces EIR allergiques liées aux plaquettes. Toutefois, il nécessite une analyse approfondie par type de concentrés de plaquettes sur une période suffisamment longue en tenant compte de l'hétérogénéité liée à la déclaration sachant que le déploiement régional des produits n'est pas équivalent entre les régions. Un recul de 5 ans est nécessaire pour disposer d'un effectif suffisamment robuste pour l'analyse.

Problématique des TRALI

Un expert a souhaité savoir si un travail avait été mené pour évaluer l'impact de la mesure d'exclusion des donneuses multipares et /ou celles ayant des Ac anti HLA. Ce travail mérite effectivement d'être mené.

Par ailleurs suite à l'information selon laquelle il existe dans certains EFS, une mesure contre indiquant définitivement les donneuses lorsqu'un PSL a été à l'origine d'un TRALI immunologique, il pourrait être intéressant d'analyser l'impact d'une telle mesure sur la réduction du risque résiduel de TRALI immunologique (CGR, MCPS) au regard de la disponibilité des PSL.

Enfin, pour démarrer le travail sur l'analyse d'impact des mesures d'éviction des donneuses à risque sur la survenue des TRALI immunologiques, il a été souligné la nécessité de comparer le niveau de déclaration du TRALI en France à celui des autres pays européens dans la mesure où il pourrait exister une sous déclaration des TRALI en France . Un retour d'information vers le groupe sera effectué dès que l'information aura été restituée au niveau européen.

Information sur les déclarations d'infection post-transfusionnelle

L'ANSM a informé les experts de la problématique actuelle posée par les cas d'hépatites E post-transfusionnelles et l'existence d'un comité scientifique spécialisé temporaire dédié à cette problématique. Ces cas font l'objet d'un article spécifique dans le bulletin des vigilances de l'ANSM de juillet 2013, accessible avec le lien suivant :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4d1eeb1ad852b7e4b89fed7f07095c8f.pdf

Par ailleurs, un cas exceptionnel de paludisme post-transfusionnel déclaré en 2012 a fait l'objet d'une présentation spécifique. Ce cas est également décrit dans le bulletin des vigilances de l'ANSM de mars 2013, accessible avec le lien suivant :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d2598f49629869786dbf52d974b00c33.pdf

2.2 Biovigilance

Le corpus documentaire de la biovigilance a été présenté aux experts..

Points de discussion :

- disponibilité d'un certain nombre de données de biovigilance à l'Agence de la Biomédecine (ABM). Réponse : le champ des deux agences a été clarifié. L'ABM a notamment des missions de répartitions/attributions des greffons et d'élaboration de recommandations pour les activités qui la concerne. L'ANSM est chargée de la biovigilance pour les organes, les tissus, les cellules et les PTA. Des échanges d'informations entre les deux agences ont lieu mensuellement, l'ABM ayant notamment des bases de données comme CRISTAL avec des informations précises sur les donneurs et receveurs d'organes. Les échanges entre l'ABM et l'ANSM concernant la biovigilance sont du même ordre que ceux établis avec l'EFS concernant l'hémovigilance. Il s'agit donc d'un partenariat privilégié désormais encadré par le biais d'une convention.

- typologies des EI attendus ou inattendus. Réponse : leur élaboration est en cours par type de produits entrant dans le champ de la biovigilance. Le travail a déjà été fait pour les cornées et est au programme de l'année 2014 pour les cellules souches hématopoïétiques.
- les moyens disponibles pour la biovigilance. Réponses : les moyens sont beaucoup plus limités que pour l'hémovigilance notamment en raison de l'absence d'outil équivalent à effet, d'échelon régional et de temps dédié à cette activité pour la majorité des correspondants locaux.
- Comment s'organise la remontée des informations (vers l'opérateur ou vers l'évaluateur ?). Réponse : Les données issues de l'évaluation menée conjointement par le correspondant local de biovigilance (CLB) déclarant et par l'ANSM sont communiquées à l'ensemble des intervenants par le biais d'échanges de courriels. Pour les cas les plus instructifs, une communication spécifique peut être effectuée via divers outils (bulletin des vigilances, mises au point, rapport annuel de biovigilance...).
- Quel est le calendrier pour accéder à CRISTAL et passer à un outil plus performant que le fichier Excel ? Réponse : la Base CRISTAL est un outil développé par l'ABM dans le cadre de ses missions sur les ORGANES, cette base a été modifiée pour y faire figurer des informations de vigilance (CRISTAL GREEN), une demande d'accès a été faite par l'ANSM, à ce jour sans succès, mais des discussions sont en cours entre les deux agences pour améliorer les échanges d'informations. Concernant les outils internes à l'ANSM, une réflexion est en cours concernant les vigilances ne disposant pas encore d'un système d'information performant.
- Comment pourra se positionner le travail du GT alors que toutes les informations déclarées à l'ANSM ne sont pas exhaustives ? Réponse : le travail de ce GT se fera sur la base de thématiques identifiées pour lesquelles l'ANSM récupérera les informations nécessaires auprès des professionnels de santé, des CLB, de l'ABM. C'est ce qui a été fait jusqu'à présent pour les thématiques gérées en biovigilance. Le manque d'exhaustivité est un problème récurrent concernant toutes les vigilances et il est à noter, concernant la biovigilance, une amélioration constante des notifications se traduisant par un gain de l'ordre de 20% de déclarations supplémentaires chaque année. .

2.3 Thématiques et axes de travail du GT

Hémovigilance

Le présent GT a été composé pour tenir compte des différentes thématiques qui étaient jusqu'alors traitées par des GT spécifiques (TACO-TRALI, Allergie, IBTT).

Il a été convenu que les experts du groupe pourraient être sollicités pour l'analyse de certaines fiches de déclaration selon des modalités encore à préciser.

Les experts seront également sollicités pour l'actualisation de certaines fiches. Ce travail devra être mené dans un premier temps pour les IBTT (FT et circulaire), le TRALI (remplacer la mise au point actuelle par une FT et actualiser la FC), et la RFNH (FT). Il est aussi nécessaire d'élaborer de nouvelles FT, notamment sur l'hémolyse drépanocytaire en collaboration avec le Docteur Claire Rieux et sur les infections virales. Pour l'actualisation de la circulaire IBTT, les experts du GT receveur seront particulièrement impliqués dans la partie relative au cahier des charges de laboratoires en charge de l'exploration des IBTT. Les experts ont émis le souhait de pouvoir rencontrer des CHv et certains biologistes afin d'échanger sur la faisabilité des propositions qui seront faites. Cette consultation large sera vraisemblablement difficile à organiser pour des questions logistiques. Aussi, une consultation du réseau par l'intermédiaire des CRH dans le cadre du comité technique d'hémovigilance apparaît un compromis plus réalisable.

Les travaux découlant de l'analyse de la base pourraient être les suivants :

- Allergies liées aux plaquettes sur une période de 5 ans (cf paragraphe 2.1) ;
- Analyse des cas de déficit en IgA déclarées au 31-12-2013 ;
- Analyse de l'impact de la mesure d'éviction des donneuses à risque de TRALI
- Poursuite du travail sur les dysfonctionnements graves de la chaîne transfusionnelle (problématique « erreur de destinataire de PSL »), travail déjà abouti à 80 %.

Biovigilance

Proposition de travailler sur la thématique CSH et de faire des fiches d'aides à la déclaration (création de thésaurus).

2.4 Modalités de fonctionnement du GT

Hémovigilance

Les fiches de déclaration devant être expertisées seront transmises, analysées et discutées par mail avant la réunion du GT. Celles qui poseront problèmes seront discutées spécifiquement en séance.

En raison de l'hétérogénéité des thématiques traitées dans ce GT et des compétences des différents experts, ces derniers ont été consultés pour savoir s'ils voulaient recevoir l'intégralité des fiches soumises à expertise ou uniquement celles correspondantes à leur compétence ou centre d'intérêt. Il ressort de la discussion que les fiches seront adressées aux experts en fonction de leur expertise ou centre d'intérêt.

Ce fonctionnement en sous-groupes sera également retenu pour l'élaboration-actualisation des FT et FC et pour les travaux sur la base de données. Toutefois, pour ces travaux spécifiques, les autres membres seront informés de l'avancée des travaux et pourront s'ils le souhaitent y contribuer.

Pour les thématiques identifiées, différents sous-groupes se dégagent :

Thématique infection bactérienne transmise par transfusion (IBTT) :

Pierre WEINBRECK, Jean-Winoc DECOUSSER, Bruno LAFEUILLADE, Delphine TAVERNE-GORODETZKY, Monique CARLIER, Philippe RENAUDIER, George ANDREU, Victoire LOVI.

Thématique Allergie :

Guillaume FEVRE, Arianna DI STADIO, Philippe RENAUDIER, George ANDREU, Victoire LOVI, Paul Michel MERTES, Christian DROUET, Jacques BIENVENU, Monique CARLIER.

Thématique TRALI/TACO :

Guillaume FEVRE, Philippe RENAUDIER, George ANDREU, Victoire LOVI, Chantal GAUTREAU, Paul Michel MERTES, Christian DROUET, Jacques BIENVENU, Monique CARLIER.

Biovigilance

De la même manière, un sous-groupe se dégage pour aborder les problématiques de la biovigilance.

Thématique Biovigilance :

Arianna DI STADIO, Chantal GAUTREAU, Jean-Winoc DECOUSSER, Philippe RENAUDIER, Monique CARLIER, Pierre-Simon ROHRLICH, Patrick LAHARRAGUE.