

Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques Département de l'Evaluation des Produits Biologiques

Cellule de Biovigilance

Dossier sulvi par : Karine MARTINIERE

Tél. +33 (0)1 55 87 35 16 Fax.: +33 (0)1 55 87 34 92

Assistante : Chantal VERRECCHIA (p. 35 66) E-mail : karine.martiniere@afssaps.sante.fr

N/Réf.: PBET2006 48

## Destinataires:

- · Responsables des Centres de Cytaphérèse
- Responsables des Unités de Thérapie Cellula
- Responsables des Services Greffeurs

Saint-Denis, le

1 9 AVR. 2006

Objet : Biovigilance des cellules souches hématopoïétiques

P.J.: Questionnaire d'investigations complémentaires relatif aux effets indésirables graves immédiats (Version V1.3)

Par courrier daté du 24 juin 2005, je vous informais de la mise en place à l'Afssaps d'un groupe de travail sur la biovigilance des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cette mise en place faisait suite à des déclarations d'effets indésirables graves (EIG) immédiats, de type neurologique notamment, survenus dans le cadre de greffes de CSH autologues.

Très rapidement, il s'est avéré que la survenue de ces EIG était d'origine plurifactorielle. Les différents paramètres alors identifiés par les experts comme pouvant avoir un rôle dans la survenue de ces EIG ont été repris sous forme d'un questionnaire d'investigations complémentaires. Je vous avais transmis la dernière version validée de ce questionnaire (version v1.2) en vous précisant que ce document serait à renseigner par tout correspondant local de biovigilance ayant déclaré un EIG immédiat survenu dans le cadre d'une greffe de CSH, en collaboration avec l'équipe de greffe et l'unité de thérapie cellulaire impliquées.

Aujourd'hui, je vous transmets la version actualisée de ce document (version v1.3).

De plus, à la lumière d'une part de l'ensemble des questionnaires retournés à la cellule de biovigilance et relatifs à des greffes de CSH autologues et d'autre part d'enquêtes rétrospectives réalisées au sein de quelques unités de thérapie cellulaire à partir de greffons de CSH autologues également, je suis en mesure de vous préciser les points suivants.

La contamination des prélèvements d'aphérèse en cellules de la lignée granuleuse apparaît comme un facteur causal très vraisemblable dans la survenue des effets indésirables graves immédiats de type neurologique. Cette contamination serait conditionnée par différents paramètres notamment la nature de la mobilisation chez le patient, le paramétrage du séparateur de cellules pendant la procédure (en particulier le débit de la pompe à collecte pour un paramétrage manuel) et la nécessité de prélever de multiples produits d'aphérèse pour obtenir un nombre suffisant de progéniteurs CD34\* comme cela est le cas chez les patients qualifiés de « mauvais mobilisateurs ».

Par conséquent, une attention toute particulière méritera d'être apportée au cours des séances d'aphérèse afin de réduire au maximum cette contamination, et ce dans la mesure du possible compte-tenu des multiples contraintes imposées par le prélèvement. Le pourcentage de cellules de la lignée granuleuse dans

les prélèvements d'aphérèse pourrait être utilisé comme un indicateur de qualité de ces mêmes prélèvements.

Les mécanismes physiologiques par lesquels les cellules granuleuses, particulièrement sensibles aux étapes de congélation-décongélation, induiraient les effets indésirables graves immédiats de type neurologique sont méconnus. Une des hypothèses soulevées lors des réunions du groupe de travail concerne la libération de cytokines neurotoxiques par les polynucléaires lysés lors du processus de congélation-décongélation. Cette hypothèse est en cours d'investigation par le groupe de travail.

Si malgré les précautions prises lors des prélèvements d'aphérèse, la concentration en cellules de la lignée granuleuse des greffons reste importante, les équipes de greffe devront être particulièrement vigilantes sur les modalités d'administration de ces mêmes greffons « à risque ». Une injection fractionnée pourrait notamment être envisagée. La vigilance des personnels médicaux et para-médicaux responsables de la réinjection du greffon doit être attirée d'une part sur la nécessité de ne pas augmenter les débits de perfusion de la préparation de thérapie cellulaire au delà de 8 à 10 ml/min et d'autre part sur la surveillance des signes précurseurs de toxicité conduisant à ralentir le débit de perfusion ou à avoir recours à un traitement approprié. Dans un souci d'homogénéité des pratiques, la procédure disponible au sein de chaque service greffeur et relative à la greffe de CSH pourrait être amendée en ce sens.

Enfin, je vous rappelle que tout effet indésirable survenu chez un receveur de CSH devra être signalé sans délai, par le professionnel de santé qui en a connaissance, au correspondant local de biovigilance de l'établissement qui se chargera dans un second temps d'en faire la déclaration à la cellule de biovigilance de l'Afssaps (Art.R.1211-46 du Code de la santé publique).

Je vous prie de bien vouloir transmettre ces informations à l'ensemble des professionnels de santé concernés au sein de votre équipe et vous informe que le réseau national des correspondants locaux de biovigilance va également être destinataire de ces informations qui pourront être actualisées au regard des déclarations de biovigilance transmises et de l'état d'avancement des connaissances.

La cellule de biovigilance reste à votre disposition pour toute précision utile.

Vous remerciant pour votre collaboration, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

pour le Directeur Général et par délégation le Directeur de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques

Pr Jean-Hugues TROUVIN

Copie: Mr Jean CASTEX – Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins Mr Patrick HERVE – Président de l'Etablissement français du sang Mme Carine CAMBY – Directrice générale de l'Agence de la biomédecine SFGM-TC SFBCT