

Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)
Pôle Pilotage et sécurisation des métiers, des processus et pharmacopée
Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

CSP Sécurité et Qualité des Médicaments Formation restreinte sécurité virale et sécurité microbiologique

Ordre du jour de la séance du 14 septembre 2020
09h00-13H00 TC/Audioconférence

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
AUBIN Jean-Thierry	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERINGUE Vincent	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE ROUGEMONT Alexis	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPERCHE Syria	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAYAN Christopher	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLLARD Hélène	Association patients	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAN DER WERF Sylvie	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POZZETTO Bruno	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LINA Bruno	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUALIKENE-GONIN Wahiba	ANSM / Référent Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEAULIEUX Frédéric	ANSM / Evalueur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLIARD Guillaume	ANSM / Evalueur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROBIN Maëva	ANSM / Evalueur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAINTE-MARIE Isabelle	ANSM / Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELIGNEVILLE Laure	ANSM / Evalueur Qualité Biologique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHARLIER-BRET Natacha	ANSM / Evalueur Pharmacopée	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GALPERINE Tatiana	GFTF/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARBUT Frédéric	GFTF/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOKOL Harry	GFTF/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le GOFF Jérôme	GFTF/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIMIAGUE Madeleine	Maat Pharma /audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCHWINTER Carole	Maat Pharma /audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVAST Benoît	Maat Pharma /audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Approbation du compte-rendu de la séance du 22 Juillet 2020	Pour avis
II- Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
<p>III- Dossier Thématique Sécurisation de la transplantation de microbiote fécal dans le contexte COVID-19 :</p> <p><u>Partie I :</u> (~9H15 -10h)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Contexte 2- Données de la littérature SRAS-CoV-2/fèces (virus infectieux, risques potentiels ou avérés) 3- Données publiées obtenues sur les tests (PCR SRAS-CoV-2 sur fèces) <p><u>Partie II :</u> (~10h -11h30)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4- Audition de GFTF 5- Audition de MAAT Pharma <p>→Retrait des auditionnés</p> <p><u>Partie III :</u> (~11h30 -13H)</p> <ol style="list-style-type: none"> 6- Retours d'expériences (données de terrain) d'experts du CSP 7- Etat des lieux, discussion sur les tests PCR utilisables pour la sécurisation /fréquence/modalités. 8- Apport potentiels ou avérés d'autres tests pour la sécurisation du microbiote fécal (techniques, échantillons/fréquences/modalités (dont RT PCR nasopharyngée et sérologies). 	Pour discussion et avis

1. Introduction

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

-Le modérateur, 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 conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard du dossier à l'ordre du jour.

-L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité.

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

Dossiers

Dossier 1

Nom du dossier:	Sécurisation de la transplantation de microbiote fécal dans le contexte Covid-19
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

L'ANSM a souhaité une réflexion collégiale sur le sujet de la transplantation de microbiote fécal dans le contexte de la pandémie de COVID -19.

L'encadrement de cette pratique par des recommandations nationales répond, selon l'ANSM, à un enjeu de santé publique permettant notamment de garantir la sécurité des patients concernés.

L'objectif de la séance est de discuter de la minimisation du risque associé à la transplantation de microbiote fécal au regard du SARS-CoV-2 (COVID-19) virus pour lequel les connaissances évoluent rapidement.

Question posée	Les dispositions mises en œuvre actuellement pour la sécurisation de la transplantation de microbiote fécal au regard du SARS-CoV2 doivent-elles évoluer?
-----------------------	---

Préambule:

La séance s'est déroulée en 3 temps:

- 1-Partie I : Rappel du contexte, présentation du dossier et des données de la littérature par l'ANSM
- 2-Partie II : Auditions et échanges avec les experts
→GFTF
→MaaT Pharma
Le GFTF et Maat Pharma quittent la séance à 11h00
- 3- Partie III : Discussion avec les experts et décision collégiale.

Les parties auditionnées ont présenté leur stratégie de sécurisation et échangé avec les experts. Elles n'ont pas participé à l'avis final donné par le GT sur le sujet.

I- INTRODUCTION

1- Contexte et Historique :

Mars 2020

Dans le contexte épidémique actuel de COVID-19 et en raison du potentiel risque de transmission du coronavirus SARS-CoV-2 par la transplantation de microbiote fécal (TMF), l'ANSM a pris plusieurs mesures de restriction via des décisions de police sanitaire (DPS) concernant les collectes de selles destinées à ces transplantations, les essais cliniques portant sur le microbiote fécal, ainsi que la réalisation et dispensation des préparations magistrales et hospitalières réalisées à base de microbiote.

Il avait ainsi notamment été demandé de* :

- suspendre les collectes de selles jusqu'à nouvel ordre,
- mettre en quarantaine les collectes effectuées à compter du 30 janvier 2020,
- ne procéder qu'aux transplantations urgentes (patients présentant des critères de gravité clinique sans alternative thérapeutique), en utilisant en priorité les stocks préparés avec des dons collectés avant le 30 janvier 2020.
- Par ailleurs, concernant les essais cliniques en cours, l'ANSM a notamment suspendu les inclusions de patients, ainsi que les initiations de traitement.

*Site internet de l'ANSM

<https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decision-du-16-03-2020-fixant-des-conditions-particulieres-de-collecte-des-selles-de-realisation-et-d-utilisation-des-preparations-magistrales-et-hospitalieres-de-microbiote-fecal-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-COVID-19-coronavirus-SARS-COV2>

Août 2020

Afin de reconstituer des stocks suffisants de produits à base de microbiote fécal, pour lesquels il existe des besoins cliniques importants, l'ANSM a autorisé la reprise de la collecte de selles et de la réalisation des préparations/médicaments à base de microbiote fécal à compter du 20 août 2020 et sous certaines conditions § :

- sélectionner les donneurs (interrogatoire et examen clinique)
- vérifier l'absence de SARS-CoV-2 par PCR (écouvillonnage nasal lors de la sélection et contrôle de selles lors du don)
- placer en quarantaine les selles collectées, les préparations et médicaments fabriqués à partir de ces selles, dans l'attente de la validation des modalités de sécurisation des dons de selles vis-à-vis du risque SARS-CoV-2 en concertation avec les experts du domaine

§Site internet de l'ANSM

<https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Injonctions-decisions-de-police-sanitaire-sanctions-financieres-interdictions-de-publicite-Decision-du-20-08-2020-Fixant-Des-conditions-particulieres-de-collecte-des-selles-de-realisation-des-preparations-magistrales-et-hospitalieres-et-de-fabrication-des-medicaments-y-compris-experimentaux-a-partir-de-microbiote-fecal-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-covid-19-virus-SARS-CoV2>

2- Objectif :

L'objectif principal de cette séance était de déterminer si les dispositions mises en œuvre actuellement pour la sécurisation de la transplantation du microbiote fécal au regard du SARS-CoV-2 listées dans la DPS du 20 août 2020 devraient évoluer ou être complétées dans le but de minimiser le risque de transmission possible du SARS-CoV-2 par le microbiote fécal.

3- Données bibliographiques :

La synthèse bibliographique à ce jour montre que :

- Des patients atteints de COVID-19 présentent des symptômes digestifs (diarrhées, nausées, vomissements)
- L'ARN viral est détectable dans les selles.
 - La durée de détection de l'ARN viral dans les selles peut varier de 1 à au moins 26 jours après le début des symptômes.
 - Des patients peuvent présenter un résultat positif par RT-PCR dans leurs selles après avoir montré des résultats négatifs dans les échantillons respiratoires.
- Le virus se réplique dans le tractus gastro-intestinal (cf biopsies).

Ces données suggèrent que le caractère infectieux des selles et donc le risque de transmission via une transplantation de microbiote fécal ne peuvent être écartés

- A l'instar de l'ANSM, les agences de santé de plusieurs pays ont pris des mesures restrictives concernant les transplantations de microbiote fécal dans le contexte Covid-19.

- FDA/USA : suspension des collectes après le 1^{er} décembre 2019. Dans le cas où l'utilisation clinique est indispensable, des conditions restrictives ont été définies[#].
[#https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-additional-safety-protections](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-additional-safety-protections)
- Bfarm/Allemagne : Suspension des collectes après le 31 décembre 2019. Aucune utilisation de TMF sauf en cas d'infection à *C.difficile* réfractaire à tous les autres traitements (dans ce cas, selles récoltées avant le 01/01/20). Les discussions reprendront quand des méthodes de détection validées et suffisamment sensibles pour le SARS-CoV-2 dans les selles seront disponibles[§].
[§:https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-FMT.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2020/RI-FMT.html)

II- AUDITIONS

Deux entités ont été auditionnées car intéressées à différents titres par ce sujet.

-Le Groupe Français de Transplantation Fécale (GFTF): regroupant les professionnels de santé activement impliqués dans la pratique et/ou la recherche sur la TMF

-MaaT Pharma : société créée fin 2014 dont l'objectif est le traitement des dysbioses iatrogéniques par TMF.

Les auditionnés ont présenté leur propositions de stratégies de sécurisation.

III- DISCUSSION ET CONCLUSIONS

-Sélection des donneurs:

➤ Questionnaire, examen clinique et critères d'exclusion

Il est proposé de prendre en considération les recommandations pour les organes, tissus, cellules et donc de recommander une exclusion des donneurs positifs en RT-PCR nasopharyngée, symptomatiques ou non pour 28 jours après le prélèvement ayant conduit au test positif. Il est également recommandé d'exclure les donneurs pour 28 jours après contact avec un cas avéré documenté.

➤ Apport de la RT-PCR nasopharyngée

Il est rappelé que le test RT-PCR sur écouvillon nasopharyngé est le test de référence et que c'est le test pour lequel tous les laboratoires ont le plus d'expérience. De plus, c'est le test le plus standardisé. Il est décidé de faire des RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés pour recherche de SARS-CoV-2 chez les donneurs toutes les 2 semaines pendant les campagnes de collecte. Un premier test en début de campagne permet d'exclure les sujets asymptomatiques qui pourraient être négatifs par le test RT-PCR dans les selles à J0 mais excréter faiblement du virus dans les selles plus tard. Ce premier test devra être réalisé dans l'idéal 24h avant le 1er don. Le test devra être réalisé en début de campagne, tous les 15 jours, et en fin de campagne.

Cela permettra de diminuer les risques de non détection de donneurs asymptomatiques qui auraient des excréctions courtes ou limitées de SARS-CoV-2 dans les selles.

➤ Apport de la sérologie

Dans le cas du SARS-CoV-2, les tests sérologiques n'auraient d'intérêt que s'ils étaient quantitatifs. Par ailleurs, la séroconversion n'est pas toujours facilement identifiable, et il existe des personnes qui ont des anticorps anti-N et pas anti-S et vice versa. De plus, l'apparition des IgM est souvent concomitante des IgG, et les IgM peuvent être détectables pendant plusieurs semaines. Ces IgM ne donnent donc aucune information sur le caractère récent ou non d'une infection. Enfin, les tests IgM n'ont pas, pour la plupart d'entre eux, de bonnes performances. Au mieux, la sérologie pourrait donc permettre d'éliminer de rares donneurs asymptomatiques, négatifs en RT-PCR nasopharyngée et dans les selles, qui auraient séroconverti en fin de campagne : ce serait une élimination a posteriori. Enfin les tests sérologiques peuvent être pris en défaut, notamment en cas d'infection asymptomatique ou paucisymptomatiques et chez les sujets jeunes.

Au vu de tous ces éléments, et de la sécurisation par RT-PCR nasopharyngée (cf ci-dessus), il est considéré que l'apport de la sérologie à ce jour n'est pas assez évident pour l'imposer en routine sur les donneurs.

-Tests PCR sur la matière première : les selles

Les caractéristiques de la PCR décrites dans l'Article 3 de la DPS du 20 août 2020 sur ce point restent d'actualité. Cependant, les tests PCR sur selles doivent être réalisées a minima toutes les semaines, avec une technique dûment validée avant la mise en service, avec détermination des performances dont la limite de détection. En effet, même chez des patients dont l'infection est avérée, la détection de l'ARN dans les selles peut fluctuer au cours du temps avec des périodes où l'ARN est détectable et d'autres où il ne l'est plus. C'est pour cela qu'une recherche hebdomadaire dans les selles est nécessaire.

-Elargissement des indications :

Avec le schéma de sélection et de test des donneurs préconisé, il peut être considéré que la sécurisation des dons de microbiote fécal sera bien assurée, selon l'état de l'art actuel. Les indications peuvent donc être élargies aux cas pour lesquels la détermination du bénéfice risque est en faveur d'une administration.

Ces recommandations pourraient être reconsidérées dans le futur en fonction des retours d'expériences et de l'évolution des connaissances sur le virus et ses méthodes de détection.

Conclusions du CSP

En conclusion, les ajouts suivants à la DPS du 20 août 2020 sont proposées par le CSP :

- Critères de sélection des donneurs :
 - o Les critères d'exclusion des donneurs sont révisés pour exclure les donneurs positifs en RT-PCR nasopharyngée, symptomatiques ou non pour 28 jours après le prélèvement ayant conduit au test positif. Il est également recommandé d'exclure les donneurs pour 28 jours après contact avec un cas avéré documenté.
- Tests et exclusions des donneurs en cours de campagne de collecte :
 - o Une RT-PCR nasopharyngée validée CE-IVD devra être faite chez les donneurs toutes les deux semaines. Le test devra donc être réalisé en début de campagne, tous les 15 jours, et en fin de campagne.
 - o Une RT-PCR validée utilisant une trousse d'extraction validée CE-IVD pour les selles devra être réalisée toutes les semaines.

Question posée :

Votes	
Nombre de votants	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	Voir Discussion/ Conclusion ci-dessus
Nombre d'abstention	
Explication des votes	
Avis majoritaires	Voir Discussion/Conclusion ci-dessus.
Avis minoritaires	

Conclusions

Références documentaires