

Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques  
Département de l'Évaluation des Produits Biologiques  
Cellule de Biovigilance

## Commission nationale de biovigilance

Compte rendu de la réunion du 29 janvier 2010

### PRESENCE

#### **Membres de droit**

*Représentant du Directeur général de l'Afssaps*

Mme Zorzi

*Représentants du Directeur général de l'Agence de la biomédecine*

M. Creusvaux (membre titulaire)

#### **Membres nommés en raison de leurs compétences**

*Experts de l'Établissement français du sang*

Mme Desbois (membre suppléant)

*Cliniciens*

M. Dantal (membre titulaire)

M. Delbosc (membre titulaire)

M. Samuel (membre titulaire et président de la commission)

*Personnes compétentes dans le domaine de la conservation, de la transformation, de la distribution et de la cession des tissus ou des cellules ou des produits de thérapie cellulaire*

Mme Barnouin (membre titulaire)

M. Chabannon (membre titulaire et vice-président de la commission)

*Personnes compétentes dans le domaine des prélèvements*

Mme Chatelut (membre titulaire)

Mme Gruffeille (membre titulaire)

*Personnes compétentes en immunologie, en infectiologie ou en virologie*

Mme Sanson-Lepors (membre suppléant)

*Personnes compétentes en épidémiologie*

M. Chapuis (membre titulaire)

*Correspondant local de biovigilance*

Mme Agulles (membre titulaire)

Mme Brunot (membre titulaire)

*Médecin ou pharmacien inspecteur de santé publique*

M. Debatisse (membre titulaire)

*Représentant des associations d'usagers du système de santé*

Mme Chevy (membre suppléant)

**Représentants de l'Afssaps**

M. Galdbart

Mme Lucas-Samuel

Mme Maisonneuve

Mme Panterne

Mme Pouchol

M. Teskrat

## **GESTION DES CONFLITS D'INTERET**

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation des membres et des experts de la Commission, aux débats et aux délibérations, n'a été relevé ou déclaré au cours de la séance de la Commission nationale de Biovigilance du 29 janvier 2010.

## **TABLE DES MATIERES**

- 1. APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 28 MAI 2009**
- 2. PRESENTATION DU PROJET DES PROCHAINES BONNES PRATIQUES TISSUS-CELLULES**
- 3. POINT D'INFORMATION CONCERNANT LES GREFFES DEROGATOIRES**
- 4. PRESENTATION CONCERNANT LES ALERTES SANITAIRES ET LE RETOUR D'EXPERIENCE DU QUESTIONNAIRE BIOVIGILANCE ET MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB)**
- 5. POINT D'INFORMATION SUR LE COMITE D'ANIMATION DU SYSTEME DES AGENCES (CHANTIER CASA)**
- 6. PRESENTATION DE L'ETAT D'AVANCEMENT DE LA NOUVELLE FICHE DE BIOVIGILANCE**
- 7. PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE CONCERNANT LES RAPPORTS ANNUELS DE SYNTHESE**
- 8. ACTUALITES**
  - Cas des immunisations allergiques transmises par les greffons
  - Rencontres décentralisées autour de la biovigilance
- 9. CLOTURE**

Après vérification du quorum, le Président de la commission nationale de biovigilance ouvre la séance et, s'agissant de la dernière réunion de l'actuelle mandature, remercie avec le vice-président l'ensemble des membres pour leur participation active durant ces trois années où de nombreux travaux ont permis à la fois la mise en place et l'organisation de la biovigilance ainsi que l'établissement de recommandations (guide d'aide à la mise en place de la biovigilance dans les établissements de santé, recommandations relatives aux risques d'effets indésirables de type neurologique lors de l'administration de CSH, enquête sur les sortie tardives d'aplasie, ...).

## **1 – APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 28 MAI 2009**

Les données concernant le point d'information sur les protocoles dérogatoires de greffes n'étant pas définitives, une remarque est émise en ce sens afin que cette précision apparaisse dans le compte-rendu.

Sous réserve de la prise en compte de cette remarque, le compte rendu de la séance du 28 mai 2009 a été adopté à l'unanimité des membres présents.

## **2 – PRESENTATION DU PROJET DES PROCHAINES BONNES PRATIQUES TISSUS-CELLULES**

Les articles 4 à 9 de l'ordonnance n°2005-1087 du 1<sup>er</sup> septembre 2005 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine ont octroyé un certain nombre de compétences à l'Afssaps notamment celles relatives à l'élaboration de bonnes pratiques (BP) concernant la préparation, la conservation, la distribution, le transport et l'utilisation des tissus et des préparations de thérapie cellulaire après avis de l'Agence de la biomédecine (ABM). Actuellement les BP tissulaires et cellulaires sont régies par deux textes distincts (Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques et Arrêté du 29 décembre 1998, portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques) qui seront réunis et feront l'objet d'une décision du Directeur général de l'Afssaps dans le cadre de leur révision.

La rédaction de bonnes pratiques fusionnées « tissus-cellules » a été initiée dans le but de transposer la directive 2004/23/CE du 31 mars 2004 et ses directives techniques associées, d'intégrer le retour d'expérience des inspections de banques de tissus et cellules réalisées depuis 1999 et de tenir compte de l'évolution des pratiques et des normes applicables à ces activités en allégeant certaines dispositions non adaptées aux pratiques actuelles. Cette révision des textes permettra également d'éliminer certaines incohérences ou discordances présentes entre les deux textes de 1998, de renforcer certaines dispositions pour avoir plus d'impact sur la sécurité et la qualité des produits et enfin d'élargir leur champ d'application vis-à-vis de domaines actuellement non réglementés (ex : cellules autres que les cellules souches hématopoïétiques). C'est notamment cette raison qui a conduit l'Afssaps à faire une présentation de ces bonnes pratiques au sein de la CNBV.

Les prochaines BP contiendront une nouvelle architecture du texte avec trois grands chapitres (management de la qualité, locaux, activités) et apporteront des précisions sur les rôles, missions et qualifications des différents intervenants au sein de l'établissement ou organisme.

Ces BP n'aborderont pas la thématique du prélèvement. Les dispositions de l'arrêté du 16 décembre 1998 relatives à l'activité de prélèvement des produits cellulaires et l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 1997 relatif au prélèvement des tissus restent applicables. La révision des dispositions relatives au prélèvement interviendra ultérieurement. La Commission fait remarquer qu'il sera nécessaire de mettre très rapidement ce chantier en œuvre pour éviter qu'un décalage trop flagrant ne survienne entre le prélèvement et les autres activités.

Ce projet de nouvelles BP a été soumis à enquête publique en décembre 2009. La Commission fait remarquer que la diffusion de ce projet à l'ensemble des personnes concernées n'a pas fait l'objet de suffisamment de publicité bien qu'il ait été disponible sur le site internet de l'Afssaps et ait fait l'objet d'une diffusion aux principales instances. Une remarque est également émise concernant le nombre de personnes responsables qui ne semble pas en adéquation avec les contraintes locales ainsi que sur les

possibilités de mutualisation des moyens concernant les établissements multi-sites. Plus globalement, la Commission souligne le progrès significatif du texte notamment en ce qui concerne l'harmonisation des pratiques.

Le délai pour leur mise en œuvre après publication est posé et la Commission propose la mise en place d'une période transitoire.

### **3 – POINT D'INFORMATION SUR LES PROTOCOLES DEROGATOIRES DE GREFFE**

Conformément aux exigences du décret n° 2005-1618 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain, l'Afssaps a remis le 23 décembre 2009 au ministre chargé de la santé un rapport d'évaluation des greffes dérogatoires encadrées réalisées depuis décembre 2005. Ce rapport présente les conclusions de l'Afssaps au vu des études d'évaluation des protocoles de greffes rédigées par l'ABM, d'une part et des avis de différents groupes d'experts réunis sous l'égide de l'Afssaps, d'autre part.

Ce document doit être soumis par la Direction générale de la santé à l'ABM pour avis. Il est probable qu'une phase de discussion et d'échange de quelques semaines ou mois se mette en place sachant que l'échéance concernant les suites à donner à ces protocoles est fixée au 23 décembre 2010.

Dans l'attente du nouveau texte et avant le 23 décembre 2010, les modalités d'encadrement et de suivis des patients greffés dans le cadre de greffes dérogatoires encadrées restent inchangées par rapport à celles mises en œuvre depuis décembre 2005.

Le représentant de l'ABM a rappelé l'apport des greffes dérogatoires en termes quantitatif (6% des greffes réalisées par cette voie) et souligné les principaux résultats de ces études notamment en ce qui concernent les survies du greffon et du patient à 1 an (inchangées par rapport au groupe témoin).

La discussion concernant ce sujet a porté sur la divergence d'appréciation du risque en fonction du bénéfice entre l'Afssaps et l'ABM. Néanmoins les deux agences préconisent la poursuite de ces greffes avec dans certains cas la nécessité d'encadrer ces pratiques par des recommandations professionnelles.

Un rappel a été fait en ce qui concerne la différence d'adhésion des équipes de greffes entre les protocoles concernant le virus de l'hépatite B (VHB) et ceux concernant le virus de l'hépatite C (VHC). La réticence concernant ces derniers a été un frein à l'exploitation des données issues de ces 3 années de greffes dérogatoires VHC.

Il a également été souligné les difficultés rencontrées par les banques de tissus concernant la destruction d'un nombre conséquent de greffons tissulaires (cornées) en raison de l'exclusion des tissus du champ des greffes dérogatoires. Il a été rappelé qu'une réflexion est actuellement en cours au sein de l'Afssaps concernant cette thématique.

### **4 – PRESENTATION CONCERNANT LES ALERTES SANITAIRES ET LE RETOUR D'EXPERIENCE DU QUESTIONNAIRE BIOVIGILANCE ET MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB**

Dans le cadre de ses missions de vigilances sanitaires, l'Afssaps a demandé au laboratoire LFB Biomédicaments de procéder au retrait de lots des médicaments dérivés du plasma d'un donneur de sang pour lequel le diagnostic d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) probable, sous sa forme sporadique, a été posé (retrait MED 09/B13 – en date du 12/06/09 – consultable sur le site [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) rubrique Infos-de-sécurité/Retraits-de-lots-et-de-produits).

Parmi les médicaments ayant fait l'objet de ce retrait, certains pouvaient être utilisés lors de la transformation et de la conservation de préparations de thérapie cellulaire ou de tissus (cas de l'albumine).

S'agissant d'une situation susceptible de se reproduire, la cellule de biovigilance de l'Afssaps a souhaité par le biais d'une enquête connaître les modalités de gestion de ce type d'alerte dans les unités de thérapie cellulaire ou dans les banques de tissus afin d'améliorer, notamment, les circuits d'information.

A cette fin, un questionnaire établi par la cellule de biovigilance a été adressé à l'ensemble des producteurs de tissus/cellules le 6 octobre 2009. Trente-quatre questionnaires sur 44 (soit 77%) ont été renseignés et retournés à l'Afssaps. Il en ressort que 43% des structures utilisent des médicaments dérivés du sang

(MDS) en tant que PTA dans leurs procédés de transformation de tissus (valves, artères ou parathyroïdes) ou de préparations de thérapie cellulaire (cellules souches hématopoïétiques). Dans tous les cas, lors de la connaissance d'un retrait de ce type, les producteurs ont indiqué qu'ils informaient les cliniciens en charges des patients dès lors qu'un tissu ou une PTC a été administré ou greffé ou s'il s'avère que des produits sont encore en stock. Les mesures prises concernant les produits thérapeutiques en stock diffèrent en fonction des sites et de la nature du produit allant de la destruction (cas des valves/artères) à la mise en quarantaine ou à la discussion au cas par cas pour les CSH autologues. Cinq sites producteurs sur 14 ayant répondu à la question indiquent avoir modifié ou envisager de modifier leur procédé de préparation de tissus ou cellules afin de remplacer l'usage des MDS par d'autres alternatives (plasma autologue, soluté macromoléculaire...). Enfin, une très large majorité des sites indiquent pouvoir tracer les numéros de lots de PTA sur une durée supérieure à 10 ans.

La discussion sur cette présentation a porté sur les conséquences des conservations très prolongées des tissus/cellules et le risque de voir évoluer dans le temps les connaissances vis-à-vis des agents émergents. En ce qui concerne plus spécifiquement le risque de MCJ, il a été rappelé que la sécurisation de la fabrication d'albumine humaine repose sur une synergie de mesures (sélection des donneurs, création d'un répertoire de donneurs de plasma réguliers et suivi médical rigoureux, traitements d'inactivation, procédures rigoureuses de fabrication, contrôle de qualité du produit fini...) où seuls les éléments de sélection des donneurs ont été révisés au vu des antécédents et du risque de MCJ mais à aucun moment le niveau de sécurité virale n'a été remis en cause vis-à-vis des médicaments dérivés du sang. Lors de la connaissance d'un cas probable ou possible de MCJ chez un donneur de plasma, et par analogie avec les mesures prises par le LFB qui ne distribuerait pas les lots d'albumine encore au sein de son établissement, il a été recommandé aux responsables d'unité de thérapie cellulaire ou de banque de tissus d'envisager, au cas par cas, de ne pas utiliser les greffons (mesure à pondérer par le contexte d'urgence vitale et de pénurie éventuelle – recommandations de 2005). La mesure de non distribution de l'albumine prise dans ce cas par le LFB est la conséquence d'un défaut de qualité et non de sécurité.

S'agissant d'un risque théorique et conformément à l'avis n° 85 du comité consultatif national d'éthique du 4 novembre 2004 il n'a pas été recommandé d'informer le patient ayant reçu de tels greffons, dans la mesure où, selon les termes du CCNE « cette information n'aurait guère d'autre sens que d'inquiéter sans bénéfice pour la personne concernée ».

Au vu des réponses à ce questionnaire, il est proposé d'élargir la diffusion des alertes MCJ, actuellement restreinte aux lots de MDS en cours de validité, à l'ensemble des dons ayant conduit à la fabrication d'albumine sans limite de temps pour permettre le cas échéant aux producteurs de tissus/cellules de prendre les mesures qu'ils jugeraient appropriées sur les greffons encore en stock. Cette diffusion de l'alerte pourrait être confiée à la cellule de biovigilance qui dispose d'un mailing des sites producteurs.

Cette proposition est adoptée à l'unanimité des membres présents.

Cette présentation a été complétée par un point d'information sur les alertes sanitaires relatives aux agents infectieux « émergents » effectuée par la cellule sécurité et évaluation des produits sanguins labiles de l'Afssaps. Cette cellule a pour mission d'exercer une veille documentaire (Bibliographique, réseau d'intervenants dans la veille), d'estimer le risque de transmission par les greffons d'agents émergents ou d'agents connus dans des situations épidémiologiques nouvelles et d'émettre des recommandations relatives à la sélection des donneurs et à la qualification biologique des dons. Des illustrations de ces missions ont fait l'objet d'une présentation (expérience de l'épizootie équine au virus West Nile survenue en Camargue en 2000 et sa diffusion chez l'homme, problématique de l'épidémie à Chikungunya sur l'île de la Réunion, de la Dengue et des cas de MCJ).

La Commission a souligné la bonne diffusion des alertes auprès des producteurs de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire et des équipes de prélèvements (alertes mises en ligne sur le logiciel Cristal de l'ABM). Les difficultés relèvent davantage de la levée de l'alerte qui nécessite l'obtention de données épidémiologique. Ce point fait l'objet d'une réflexion par la cellule sécurité et évaluation des produits sanguins labiles de l'Afssaps. D'une manière plus globale, la Commission a souhaité qu'une réflexion soit menée sur les alertes de biovigilance.

## **5 – POINT D'INFORMATION SUR LE COMITE D'ANIMATION DU SYSTEME DES AGENCES (CHANTIER CASA)**

L'objectif du thème « vigilances / surveillance », retenu par le comité d'animation du système des Agences (CASA), est de faire l'analyse des différents dispositifs existants dans l'ensemble des domaines liés à la santé (produits de santé, environnement, alimentation, etc.) afin d'identifier les besoins d'amélioration et d'élaborer des recommandations en conséquence visant notamment à optimiser le fonctionnement de ces dispositifs, notamment vis-à-vis des futures Agences régionales de santé et à clarifier les échanges entre les différentes agences concernées.

Ce travail est animé, au sein du CASA, par le service de la coordination de l'information, des vigilances, des risques et des actions de santé publique (CIVRASP) de l'Afssaps, en étroite liaison avec la Direction générale de la santé.

La première étape de ce chantier, en cours, consiste en l'établissement d'un état des lieux des différents systèmes de vigilance et de surveillance. Elle sera suivie par l'élaboration de propositions visant à améliorer le système entre l'échelon national et régional notamment en ce qui concerne le contenu et les modalités de restitution, par les agences nationales, des informations liées aux vigilances afin de permettre aux directeurs des ARS d'avoir en temps utile les informations sur les décisions prises par les agences nationales et impactant leur région. Cette thématique de la restitution sera ensuite enrichie par des volets concernant la restitution vers l'administration centrale, les professionnels concernés et le grand public.

Ce point n'appelle pas de commentaire particulier de la Commission.

## **6 – PRESENTATION DE L'ETAT D'AVANCEMENT DE LA NOUVELLE FICHE DE BIOVIGILANCE**

La 1<sup>ère</sup> fiche de biovigilance, élaborée avant la mise en place de l'actuelle mandature, nécessitait une évolution destinée à l'obtention de plus d'informations (voir compte-rendu de la Commission du 28 mai 2008). A ce titre, la cellule de biovigilance a établi un nouveau document qui consiste en un projet de fiche de biovigilance et qui a fait l'objet d'une présentation à l'unité d'hémovigilance et à la coordination des vigilances, pour analyse.

Quelques modifications de fond et de forme ont été apportées au recto de la fiche actuelle notamment en ce qui concerne l'indication de la référence interne de l'événement, l'ajout du site de préparation et du type de greffon (allogénique ou autologue). Les principales modifications ont porté sur le verso de la fiche où apparaissent de nouvelles notions (cotation de la gravité et de l'imputabilité des effets indésirables, cotation de la criticité de l'événement via deux nouveaux paramètres : la récurrence potentielle et les conséquences en termes de santé publique). Ces notions de gestion du risque nécessitaient l'accompagnement de cette nouvelle fiche par un document spécifique « le guide de remplissage » qui a également fait l'objet d'une révision totale. S'ils sont approuvés par la CNBV, cette nouvelle fiche et son guide de remplissage pourraient être adoptés par décision du Directeur général de l'Afssaps.

La discussion concernant ce nouveau projet de fiche a essentiellement porté sur l'absence de prise en compte de la fréquence de survenue de l'événement au profit de la notion de récurrence potentielle parfois difficile à renseigner par le déclarant. Néanmoins, il a été rappelé à la Commission que cette fiche était encore présentée sous forme de projet évolutif et que la cotation de la criticité se ferait dans la mesure du possible par le déclarant et serait revue dans tous les cas par la cellule de biovigilance.

En conséquence, la Commission a unanimement approuvé la diffusion de ce projet de fiche aux correspondants locaux de biovigilance à l'occasion de chaque nouvelle déclaration voire à tous ceux qui en feraient la demande afin de tester le document en situation réelle. Une période de test de 6 mois a été proposée.



## **7 - PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE CONCERNANT LES RAPPORTS ANNUELS DE SYNTHESE**

Un rapport annuel de synthèse prévu aux articles R.1211-34 et R.1211-45 du code de la santé publique doit être adressé chaque année et au plus tard le 31 mars par les producteurs de tissus et de PTC ainsi que par l'ABM pour les activités « Organes » au directeur général de l'Afssaps.

Le format type de ce rapport est fixé par une décision du directeur général de l'Afssaps datant du 19 février 2008. Le contenu du rapport présente l'activité de prélèvements et de greffes et une synthèse de l'ensemble des déclarations effectuées en cours d'année complétée par la compilation des événements considérés comme non graves. L'ensemble de ces rapports constitue la base utilisée pour la rédaction du rapport annuel de biovigilance rédigé par l'Afssaps. Néanmoins, l'exploitation des rapports de synthèse de l'année 2008 a mis en exergue plusieurs difficultés (voir compte rendu de la Commission du 28 mai 2009) qui ont amené la cellule de biovigilance à proposer de clarifier certaines terminologies.

En pratique, à la lumière de l'expérience de l'année précédente, il est proposé d'expliciter certains items afin d'éviter ou de limiter les interprétations sur un certain nombre de données attendues dans le tableau général d'activité (nombre de greffons distribués, nombre de greffes, transformation sous-traitée, produits importés, etc.).

Il est proposé de recueillir les observations des membres de la Commission par courriel d'ici au 11 février 2010 afin que ces clarifications soient transmises aux correspondants locaux de biovigilance des centres producteurs pour leur prise en compte dans leur prochain rapport annuel.

Cette proposition est adoptée à l'unanimité des membres présents de la Commission.

## **8 – ACTUALITES**

- Cas des immunisations allergiques transmises par les greffons

Dans le cadre de ses missions de vigilance sanitaire, l'Afssaps a été informée de deux cas de transmission d'allergie aux arachides via une greffe hépatique et une greffe pulmonaire réalisées à partir d'organes prélevés chez un donneur ayant des antécédents d'immunisation à cet allergène. Cette déclaration soulève la problématique de l'information des équipes en charge des receveurs et de la prise en compte des éléments de la sélection clinique des donneurs.

Le représentant de l'ABM souligne que cet item (antécédent d'allergie) sera ajouté sur la base Cristal du dossier de sélection des donneurs. Une réflexion concernant d'une manière plus générale les problèmes liés aux pathologies immunes pourrait être mise en œuvre par la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

Cette proposition est adoptée à l'unanimité des membres présents de la Commission.

- Rencontres décentralisées autour de la biovigilance

L'actualité centrée autour de la pandémie H1N1 n'a pas permis l'organisation de réunion décentralisée autour du thème de la biovigilance au cours du second semestre 2009. Contact est pris avec le coordonateur régional d'hémovigilance de la DRASS Alsace pour mettre en place une réunion conjointe AMP vigilance / biovigilance au cours du premier semestre 2010.

## **9 – CLOTURE**

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 17h15.