

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 15 juin 2011

### PRESENCE

#### **Membres de droit**

*Directeur général de la santé ou son représentant*  
Mme Willaert

*Directeur général de l'Afssaps ou son représentant*  
Mme Lucas-Samuel

*Directeur général de l'Agence de la biomédecine ou son représentant*  
M. Creusvaux (membre titulaire ayant voix délibérative)  
Mme Roche (membre suppléant sans voix délibérative)

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

*Expert de l'Établissement français du sang*  
Mme Fialaire-Legendre (membre titulaire)

#### *Cliniciens*

M. Ahr (membre titulaire)  
M. Dantal (membre titulaire)  
M. Rohrich (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)  
Mme Richard-Pluchon (membre titulaire)

*Personnes compétentes dans le domaine des prélèvements*

Mme Quesney (membre titulaire)

*Personne compétente dans le domaine des produits thérapeutiques annexes*

Mme Virieux (membre suppléant ayant voix délibérative)

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

Mme Challine (membre titulaire)

Mme Gautreau (membre suppléant)  
Mme Sanson-Lepors (membre titulaire)

*Pharmacien hospitalier*

Mme Talon-Mahé (membre titulaire)

*Correspondants locaux de biovigilance*

Mme Agulles (membre titulaire)

Mme Brunot (membre titulaire)

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

M. Acciaro (membre titulaire)

**Représentants de l'Afssaps**

Mme Delesalle

M. Ferry

M. Galdbart (secrétaire de la Commission)

Mme Matko

M. Palluy

Mme Panterne

**Experts externes invités en raison de leur compétence scientifique**

Mme Rousset (Centre national de référence des virus Influenzae France Nord)

Mme Faucher (Médecin référent greffe de moelle et thérapie cellulaire, Agence de la biomédecine)

## **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 15 juin 2011.

## **TABLE DES MATIERES**

- 1. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION NATIONALE DE BIOVIGILANCE DU 03.02.11**
- 2. APPROBATION DU RAPPORT ANNUEL DE BIOVIGILANCE 2010** (point soumis à vote)
- 3. DON DE CSH CHEZ LE DONNEUR VOLONTAIRE : SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES** (point soumis à vote)
- 4. VIRUS A TROPISME REPSIRATOIRE, QUALIFICATION DES DONNEURS ET GREFFE PULMONAIRE** (point soumis à vote)
- 5. LAIT MATERNEL ET BIOVIGILANCE** (point d'information)
- 6. POINTS DIVERS : MELANOME CHEZ UN RECEVEUR DE REIN** (point d'information)

## **1. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION NATIONALE DE BIOVIGILANCE DU 3 FEVRIER 2011**

Après vérification du quorum nécessaire aux délibérations, le Président de la commission fait procéder au vote pour l'approbation du compte-rendu de la commission nationale de biovigilance du 3 février 2011.

Quelques précisions sont apportées en séance :

- Concernant le point 2 « unités de sang placentaire et contaminations microbienne », la Direction des Laboratoires et des Contrôles précise que depuis la commission du 3 février les données concernant les taux de contamination des USP apparentées et non apparentées en provenance d'un site ont été analysées. Le taux de contaminations des USP apparentées s'avère significativement supérieur à celui des USP non apparentées ;
- Concernant le point 3 « transport et interfaces », l'accès aux données du logiciel SYRENAD est en cours d'examen à l'Agence de la biomédecine, Mme Richard a réceptionné un document via son laboratoire HLA, il y a une quinzaine de jours.

Sous réserve de l'ajout de ces précisions, le compte-rendu est adopté à l'unanimité des membres présents.

## **2. APPROBATION DU RAPPORT ANNUEL DE BIOVIGILANCE 2010**

Présentation des principaux items du rapport par le responsable de la cellule Biovigilance.

Commentaires des membres concernant les données présentées :

- Des améliorations pourraient être apportées au glossaire du format type du rapport annuel de synthèse (prélevé, préparé, distribué, cédé...) ;
- Pour les prélèvements de pancréas, il serait souhaitable de distinguer à l'avenir les « pancréas organes » des « pancréas pour greffe d'îlots de Langhérans » ;
- La distinction, parmi les chiffres totaux, des distribution/cession réalisées dans le cadre d'un essai clinique de thérapie cellulaire, donc hors champ de la biovigilance, est très difficile à réaliser pour les déclarants. Il est donc probable que certains les incluent dans leurs données générales d'activité. Néanmoins, il est rappelé que ces chiffres n'ont pour objet que de situer les effets indésirables et les incidents au regard d'un dénominateur. L'ajout involontaire des quelques produits de thérapie cellulaire distribués ou cédés dans le cadre des essais clinique de thérapie cellulaire ne modifie pas sensiblement les taux présentés ;
- Concernant les découvertes de tumeurs chez le donneurs d'organes en post greffe, en 2010, l'ABM a eu connaissance de 10 cas sur près de 4000 greffes. Leur notification en biovigilance est importante pour effectuer une analyse de tendance au cours du temps et une catégorisation par type, notamment concernant les donneurs vivants d'organes dont l'âge croissant nécessite une surveillance accrue. Il est rappelé que les découvertes de tumeurs lors de prélèvements, aboutissant à la récusation des dons, sont de plus en plus fréquentes mais ne sont pas déclarées en biovigilance puisqu'aucune greffe n'est réalisée. Le représentant de l'Ordre des médecins souligne l'importance de l'information systématique du patient receveur, hormis dans le cas des apparitions de tumeurs postérieurement au don chez les donneurs apparentés de cellules souches hématopoïétiques. Ces derniers ont en effet un sur-risque familial de développement d'hémopathies. Catherine Faucher rappelle la problématique de l'information des mères lors de la découverte d'anomalies au décours d'un don de sang de cordon. A l'heure actuelle, aucune position commune n'a été prise au niveau européen et lors de la mise en évidence d'une hémopathie chez le receveur d'une unité de sang placentaire, les données de la littérature montrent que l'enfant à l'origine du don est indemne de la pathologie découverte chez le receveur. Les pathologies des receveurs seraient davantage liées aux traitements immunosuppresseurs ;
- La notion de sous déclaration en greffe de tissus semble importante et doit apparaître comme telle dans le rapport :

- La notion de greffe de têtes fémorales en milieu infecté devrait pouvoir être signalée car c'est un cas fréquent (jusqu'à 40% des greffes sur certains sites en fonction des indications cliniques) ;
  - Une fiche de signalement spécifique aux greffes d'os massifs devrait être discutée car elle pourrait permettre d'augmenter le nombre de déclarations. Celle-ci pourrait par ailleurs attirer l'attention des greffeurs sur le signalement des réactions immunologiques lors de la greffe ;
- La sous déclaration reste un problème pour l'ensemble de la biovigilance. Les membres de la commission constatent qu'ils n'ont accès qu'à une faible partie des effets indésirables et des incidents avec une forte disparité des niveaux de mobilisations des professionnels selon les sites. Le niveau d'investissement du correspondant local de biovigilance (CLB) dans ses missions est déterminant pour l'efficacité du système, ses relations avec les équipes de greffe sont un prérequis indispensable. Il apparaît important de rappeler aux centres greffeurs de communiquer avec leur CLB. Il est proposé de mettre des moyens dans l'animation du réseau par le biais, notamment, de la mise à disposition des CLB d'un système de déclaration informatisée, du type de celui disponible pour l'hémovigilance, qui pourrait, à terme, être individualisé par type de produit afin d'identifier les effets indésirables attendus de ceux qui ne le sont pas. Ainsi, il existe des fiches « navette » (cornées) qui pourraient être mise à profit ainsi que les bases CRISTAL qu'il faudrait fusionner et mettre à disposition pour augmenter le nombre de données disponibles pour les organes.
- Il pourrait également être intéressant d'organiser des rencontres régionales ou interrégionales avec les CLB à un rythme plus soutenu que celui mis en place actuellement. Il est néanmoins rappelé que ces réunions dépendent de l'investissement des Agences régionales de santé car il n'existe pas en biovigilance d'équivalent du coordonnateur régional d'hémovigilance.
- Par ailleurs, le représentant de l'Agence de la biomédecine préconise une plus forte animation du réseau des CLB par l'intermédiaire de collaboration inter-agences et estime que les exemples d'incidents et d'effets indésirables présentés dans le guide de biovigilance ne limitent pas suffisamment le champ des déclarations au risque d'induire une démobilitation.
- Le problème de moyens alloués au sein des établissements de santé pour assurer cette vigilance est également souligné, certains CLB ont décidé de démissionner face à l'augmentation croissante des activités dont ils ont la charge. La représentante de la Direction générale de la santé évoque la MIGAC (mission d'intérêt général et à l'aide à la contractualisation des établissements de santé) fléchée pour les activités liées à l'hémovigilance. Une recherche va être entreprise afin de savoir s'il existe un tel financement spécifique pour les activités de biovigilance.
- Enfin, le représentant des associations d'usagers du système de santé indique que l'absence de déclaration et donc l'absence de partage des informations à l'ensemble des équipes médicales concernées par les greffes est préjudiciable à l'amélioration des pratiques. Cette sous notification est commune à l'ensemble des vigilances et tend semble-t-il à s'aggraver en raison du manque de moyens manifeste.

Le rapport annuel de biovigilance 2010 est adopté à l'unanimité des membres présents.

### **3. DON DE CSH CHEZ LE DONNEUR VOLONTAIRE : SUIVI DES EFFETS INDESIRABLES**

La commission d'AMM du 12 mai 2011 a été l'occasion de présenter les effets indésirables déclarés chez les donneurs volontaires de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ayant reçu du G-CSF à l'occasion de la discussion portant sur l'évaluation des produits biosimilaires. Le nombre de donneurs prélevés est en constante augmentation. Depuis 2000, 758 patients ont été prélevés. Cette évolution est conforme à ce qui est observé dans les autres pays.

Madame Faucher présente une revue de la littérature concernant les effets indésirables observés chez les donneurs volontaires de CSH (hors don intrafamilial).

Le 1er don de CSH par cytophérèse après mobilisation par du G-CSF remonte à 1992. On reportait alors des signalements de douleurs osseuses, de céphalées, de nausées, de fatigue et de ruptures spléniques.

Dans les années 2003-2007, quelques cas d'instabilité chromosomique ont été rapportés mais ces données sont controversées quant à leur pertinence clinique.

La conférence de consensus de 2008 recommande de poursuivre la stimulation par G-CSF car son rapport bénéfice-risque reste favorable. Des recommandations spécifiques ont été émises concernant la première administration afin de prévenir les risques liés à l'anaphylaxie (celle-ci doit se dérouler dans un contexte médicalisé). Les patients doivent être informés des risques encourus.

Les risques à long terme demeurent mal connus. La faisabilité des études à longs termes pose problème au vu de l'incidence très faible des pathologies pour lesquelles l'administration de G-CSH pourrait constituer un facteur de risque d'apparition. Ainsi, les auteurs estiment qu'il faudrait plus de 20 000 années-donneurs pour déceler une multiplication par 10 du risque de leucémie chez les patients ayant reçu du G-CSF (Tigue et al, 2007<sup>1</sup>) voire plus de 250.000 années-donneurs pour détecter un doublement de l'incidence de leucémie chez les donneurs sains stimulés par G-CSF (McCullough et al, 2008<sup>2</sup>). Une étude de cohorte, menée par le National marrow donor program<sup>®</sup> (NMDP) concernant les donneurs apparentés et les variations génétiques (suivi ciblé) est néanmoins en cours actuellement.

Les deux plus gros registres ont tout de même pu publier des données rassurantes en 2009 pour les donneurs non apparentés. La première des publications concerne 2408 donneurs traités par Filgrastim (étude prospective du NMDP<sup>3</sup>) et la seconde 3928 donneurs traités à 97% par Lenograstim et prélevés entre 1996 et 2008 (étude prospective du DKMS - Deutsche KnochenMarkSpenderdatei<sup>4</sup>). L'incidence des principaux cancers suivis reportée dans ces publications est identique à celle de la population générale (0,3%) mis à part pour la maladie de Hodgkin mais les effectifs sont insuffisants pour en tirer une quelconque conclusion définitive.

Pour les donneurs non apparentés, le registre France Greffe de Moelle remet au donneur (par l'intermédiaire du centre donneur où est inscrite la personne) en post-don 3 questionnaires, un à compléter au moment du don, un autre un mois après et le dernier à renvoyer tous les ans.

La SFGM/TC recommande de réaliser un suivi de l'ensemble des donneurs, tout comme la directive européenne. A l'échelle européenne, il existe une initiative appelée « Global donor project » qui concentre son suivi sur la survie des donneurs, le taux d'apparition de cancers et de maladie auto-immune.

Monsieur Rohrlisch précise que le risque lié à la mobilisation par G-CSF est très difficile à démontrer et qu'il est probablement très faible. Néanmoins, le suivi est difficile à mettre en place sur le long terme en ce qui concerne les donneurs apparentés car le prescripteur peut se retrouver dans une situation délicate lorsqu'il s'agit de revenir auprès du donneur alors que le receveur est décédé des suites de l'évolution de sa maladie.

Monsieur Chabannon rappelle qu'aucun prélèvement de CSH quelle que soit son origine (moelle osseuse ou sang périphérique) n'est anodin. Il serait donc souhaitable de pouvoir centraliser en biovigilance la majorité des effets indésirables qui surviendraient chez les donneurs volontaires apparentés et non apparentés même longtemps après le don.

---

<sup>1</sup> Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Bone Marrow Transplant. 2007 Aug;40(3):185-92.

<sup>2</sup> Hematopoietic growth factors--use in normal blood and stem cell donors: clinical and ethical issues. Transfusion. 2008 Sep;48(9):2008-25.

<sup>3</sup> Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program. Blood. 2009;113:3604-3611.

<sup>4</sup> Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors. Blood. 2009 ; 114 :757-3763.

Néanmoins, Mme Faucher indique que le nombre de donneurs apparentés prélevés chaque année en France est d'environ 700 à 800, alors que le nombre total de donneurs non apparentés français inscrits sur le Registre France Greffe de Moelle prélevés depuis 10 ans est d'environ 800. Il s'agit donc d'un changement important d'échelle entre le nombre de donneurs à suivre chaque année pendant au moins 10 ans du côté apparenté par rapport aux donneurs non apparentés. Les ressources humaines et logistiques pour centraliser ce suivi systématique à l'Agence de la biomédecine ne sont pas, à ce jour, disponibles. Il pourrait être intéressant d'organiser un groupe de travail ad hoc concernant les donneurs volontaires au sens large, afin de définir les modalités de suivi nécessaires et suffisantes pour répondre aux exigences réglementaires, et en collaboration avec le groupe de travail de la SFGM TC qui a récemment publié des recommandations pour le suivi des donneurs. Ce groupe devra avant toute chose, dresser un état des lieux de l'existant en matière de suivi des donneurs apparentés. Cette proposition du vice-président de la Commission est soumise au vote et recueille à l'unanimité l'approbation des membres présents.

#### **4. VIRUS A TROPISME RESPIRATOIRE, QUALIFICATION DES DONNEURS ET GREFFE PULMONAIRE**

L'AFSSAPS a été informée en février 2011 par le correspondant local de biovigilance de l'ABM de la survenue du décès d'un receveur de cœur en post-greffe précoce dans un contexte septique gravissime. L'enquête a révélé que ce receveur de cœur ainsi que le receveur des poumons issus du même donneur étaient tous les deux décédés dans un contexte infectieux compatible avec une infection grippale (présence du virus grippal A(H1N1)2009 dans certains échantillons biologiques des receveurs). Par ailleurs, une notion de syndrome pseudo grippal a été retrouvée chez le donneur dans les jours ayant précédé le prélèvement.

Ces éléments ont amené la cellule Biovigilance à faire appel au Centre national de référence des virus Influenzae France Nord afin de confirmer la présence d'une ou de plusieurs souches de virus grippal chez les receveurs et si possible de comparer leur génotype. Madame Rousset présente en Commission les conclusions de son expertise qui permet d'affirmer que les deux receveurs ont été contaminés par des souches différentes. Néanmoins, en l'absence d'échantillons biologiques représentatifs des greffons en pré-greffe, il n'a pas été possible d'établir le niveau d'imputabilité définitif du greffon pulmonaire ou cardiaque dans la survenue de l'un ou de l'autre des décès.

Madame Challine évoque les problématiques liées à l'absence d'échantillothèque et le travail sur ce sujet effectué par le groupe ad hoc de l'AFSSAPS. Il est précisé que la Direction générale de la santé a été relancée sur ce sujet. Madame Willaert va faire le point sur l'état d'avancement de ce dossier.

Madame Rousset complète sa présentation par une revue de la littérature concernant le risque de transmission d'un virus grippal par l'intermédiaire d'un greffon.

Les publications sont peu nombreuses et l'établissement de l'imputabilité de l'acte de greffe dans la survenue de telles infections en post-greffe est particulièrement délicat en l'absence d'échantillothèque exploitable. Il s'avère que ces infections respiratoires augmentent la morbidité de la greffe (augmentation du rejet) voire le taux de mortalité, dans les greffes de CSH notamment. Il est par contre difficile de déterminer l'origine de l'infection (donneurs ou environnement).

Indépendamment du lien d'imputabilité, cette déclaration introduit un questionnement sur l'intérêt d'approfondir la qualification des donneurs de poumons et de cellules en période épidémique de virus à tropisme respiratoire (virus grippal ou virus respiratoire syncytial) à l'aide de tests de diagnostic in vitro (techniques rapides par polymérase chain reaction) pour une prise en charge plus précoce des receveurs. Ce sujet vient en complément des recommandations déjà émises par l'ABM concernant les pandémies grippales à virus A(H1N1)v<sup>5</sup>.

Une réunion sur ce thème pourrait être organisée par la cellule de biovigilance avec la participation de l'ABM et de l'InVS.

---

<sup>5</sup> En cas de pandémie grippale à virus A(H1N1)v : quelles recommandations pour les personnes greffées ou en attente de greffe d'organes ou de tissus. Agence de la biomédecine – 18/09/2009.

Cette proposition est soumise au vote par le président de la Commission et recueille l'approbation de l'ensemble des membres présents.

## **5. POINT D'INFORMATION SUR LA THEMATIQUE LAIT MATERNEL ET BIOVIGILANCE**

Monsieur Palluy présente un état des lieux des établissements de production de lait maternel pasteurisé à usage thérapeutique (lactariums).

Ce produit de santé fait partie des 15 produits désignés à l'article L.5311-1 définissant les missions de l'AFSSAPS qui doit dès lors assurer la mise en œuvre de son système de vigilance. La définition de la biovigilance est compatible avec l'intégration du lait maternel délivré sur prescription médicale nominative dans son champ de surveillance.

La présentation est étendue au signalement de l'incident de qualification d'une donneuse survenu au lactarium de Marmande (délivrance d'un lait potentiellement contaminé par le virus de l'hépatite B) et géré conjointement par le lactarium, la Direction de l'inspection et des établissements de l'AFSSAPS, la Direction générale de la santé et l'Agence régionale de santé d'Aquitaine. Cette illustration met en exergue la nécessité de disposer d'une gestion centralisée des incidents, des risques d'incidents et des effets indésirables liés au lait maternel au sein d'une structure telle que la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS.

Il est à noter la relative difficulté pour les lactariums de réaliser une traçabilité étendue (donneur-receveur) en raison de distribution dans les établissements de santé de stocks de lait qui font ensuite l'objet de délivrance nominative par le prescripteur. Un travail de sensibilisation des prescripteurs sur le choix de leur fournisseur, l'obligation de traçabilité des lots et la nécessité de travailler en réseau devra être entrepris.

D'ores et déjà, la nouvelle édition du guide de biovigilance inclura des items spécifiques au lait maternel.

Madame Richard fait remarquer que ce produit constitue encore un élément spécifique supplémentaire pour les CLB, avec un circuit et des interlocuteurs différents à identifier et sensibiliser à la culture du signalement. De nouveau l'hétérogénéité des produits, la difficulté de disposer d'une formation adaptée sur chacun et la charge de travail que représente la fonction de CLB qui est réalisée en plus d'autres activités sont soulignés.

## **6. POINTS DIVERS : MELANOME CHEZ UN RECEVEUR DE REIN**

Le responsable de la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS et Madame Gautreau présentent un cas de décès d'un receveur de rein à 21 mois post-greffe dans un contexte de métastases pleurales d'un mélanome. L'hypothèse d'une transmission de cette tumeur via le greffon n'est pas exclue en raison de la présence d'un signal d'amplification des allèles DQB1 du donneur dans un échantillon d'ADN métastatique (biopsie pleurale) du receveur. Néanmoins, la faible qualité de l'échantillon n'a pas permis aux experts consultés de conclure formellement sur l'origine « donneur » des lésions. Cet élément est important dans la prise en charge des deux autres receveurs de greffons issus du même don (rein controlatéral et foie) qui, à ce jour, ne présentent pas de symptomatologie évocatrice d'une transmission. La poursuite des investigations est complexe en raison de l'absence d'échantillon tumoral de qualité (les rares échantillons disponibles sont tous paraffinés).

Il est de nouveau évoqué la question des échantillons à conserver lors d'une greffe (type d'échantillon et conditions de conservation). Concernant la réalisation d'examen complémentaires permettant d'apporter de plus amples éléments pour conclure sur l'hypothèse d'une transmission à partir du donneur, Madame Richard propose de se mettre en relation avec une plateforme génomique des cancers qui devrait pouvoir exploiter l'ADN de ce type d'échantillon.

La cellule de biovigilance et Madame Gautreau vont poursuivre les investigations en ce sens.

## **7. CLOTURE**

La séance est levée à 17h15.