

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 3 février 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
Mme Roche

Membres nommés en raison de leurs compétences

Expert de l'Établissement français du sang
Mme Boulanger-Villard (membre suppléant)

Cliniciens

M. Chanu (membre suppléant ayant voix délibérative)
M. Dantal (membre titulaire)
M. Delbosc (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 Bourelly (membre suppléant)
M. Chabannon (membre titulaire et vice-président de la commission)
Mme Richard-Pluchon (membre titulaire)

Personnes compétentes dans le domaine des prélèvements

Mme Chatelut (membre titulaire)
Mme Quesney (membre titulaire)

Personne compétente dans le domaine des produits thérapeutiques annexes

M. Clément (membre titulaire)

Personnes compétentes en immunologie, en infectiologie ou en virologie

Mme Challine (membre titulaire)

Mme Sanson-Lepors (membre titulaire)

Personnes compétentes en épidémiologie

Mme Decullier (membre suppléant)

Correspondants locaux de biovigilance

Mme Brunot-Ojeda (membre titulaire)

Médecin ou pharmacien inspecteur de santé publique

M. Debatisse (membre titulaire)

Représentant des associations d'usagers du système de santé

M. Acciaro (membre titulaire)

Représentants de l'Afssaps

Mme Delesalle

M. Galdbart (secrétaire de la Commission)

Mme Panterne

Experts externes convoqués

Mme Antoine

Mme Faucher

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 3 février 2011.

TABLE DES MATIERES

1. **APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION NATIONALE DE BIOVIGILANCE DU 25 JUIN 2010**
2. **POINT D'INFORMATION : UNITES DE SANG PLACENTAIRE ET CONTAMINATIONS BACTERIENNES**
3. **POINT D'ETAPE SUR LA THEMATIQUE « TRANSPORT ET INTERFACES » CONCERNANT LES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES**
4. **GREFFES DEROGATOIRES : ACTUALITES REGLEMENTAIRES ET PRESENTATION DU CAS BV 10ORG66**
5. **POINT D'ETAPE SUR LA THEMATIQUE « GREFFES PROVENANT DE DONNEURS DECEDES APRES ARRET CARDIAQUE »**
6. **POINT D'ETAPE SUR LA THEMATIQUE « EFFETS INDESIRABLES LORS DES GREFFES EN OPHTALMOLOGIE »**
7. **POINT D'ETAPE SUR LA REVISION DU GUIDE DE BIOVIGILANCE**
8. **POINTS DIVERS :**
 - **PRESENTATION DU BILAN PROVISoire 2010**
 - **INFORMATION SUR LE NOUVEAU FORMAT TYPE DU RAPPORT ANNUEL DE SYNTHESE**
9. **CLOTURE**

1. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION NATIONALE DE BIOVIGILANCE DU 25 JUIN 2010

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 25 juin 2010. Celui-ci est adopté sans modifications à l'unanimité des membres présents moins une abstention.

2. UNITES DE SANG PLACENTAIRE ET CONTAMINATIONS BACTERIENNES

Rappel

Le nombre de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques non apparentées est en croissance constante depuis de nombreuses années et parmi les sources possibles de cellules, la part des unités de sang placentaires (USP) augmente régulièrement pour atteindre plus de 16% en 2010. Cette augmentation du nombre de greffes d'USP est pour partie liée aux caractéristiques de ces produits permettant de les considérer comme des greffons de remplacement en l'absence de donneur familial et de donneur non apparentés de moelle osseuse ou de CSH périphériques phénotypiques.

Les données du rapport annuel de biovigilance 2009 mettent en évidence un nombre proportionnellement plus important d'effets indésirables dans les greffes d'USP comparativement aux greffes de CSH du sang périphérique ou issues de la moelle osseuse. Néanmoins ces données sont à considérer avec précaution au vu du faible nombre de déclarations reçues concernant l'ensemble de ces produits. De façon similaire, le nombre d'incidents de préparation signalés en biovigilance dans les rapports annuels de synthèse adressés par les unités de thérapie cellulaire témoigne d'une part importante d'événements concernant les USP. Parmi ceux-ci, les contaminations bactériennes (découvertes lors des contrôles microbiologiques au prélèvement ou à la décongélation) sont majoritaires (82%).

Par ailleurs, la direction des laboratoires et des contrôles (DLC) de l'Afssaps a mis en place depuis 2004 le recueil des contaminations bactériennes des CSH contrôlées par les unités de thérapie cellulaire nationales. Ce recensement, basé sur le volontariat, permet une connaissance assez exhaustive des contaminants détectés dans les produits cellulaires et la détermination des taux de contamination au niveau national, par produit et par centre. Cette étude a permis de mettre en évidence une augmentation de 12,7% du nombre de produits contrôlés par les producteurs en 2009 ainsi qu'un plus grand nombre, en valeur absolue, de produits contaminés (+10%) conduisant à une relative équivalence du taux de produits contaminés en 2008 et 2009 respectivement 2,61% et 2,55%. Les USP et les CSH issues de la moelle osseuse présentent les taux de contamination bactérienne les plus élevés avec respectivement 6,2% et 6,7% comparativement au faible taux de contamination des CSH issues du sang périphérique établi à 0,8%. Ces données brutes ne tiennent pas compte d'éventuelles autres non-conformités des produits contrôlés (volume insuffisant, taux de cellules CD34+ trop faible ou anomalies du bilan maternel). Toutes les USP dont le contrôle microbiologique au prélèvement est positif sont disqualifiées et non conservées pour un usage thérapeutique.

Le réseau français de sang placentaire (RFSP), de l'Agence de la biomédecine, réunissant les professionnels des banques de sang placentaire, des maternités associées et des sociétés savantes impliquées dans le don et la greffe d'USP à visée thérapeutique allogénique, a notamment pour objectifs l'harmonisation des pratiques de prélèvement et l'augmentation du nombre d'USP conservées en France. Ce réseau comprend à ce jour 8 banques actives (les 4 banques historiques de Bordeaux, Besançon, Paris-Saint Louis et Grenoble et 4 banques ayant rejoint le réseau en 2009-2010, Créteil, Marseille, Lyon et Rennes) et près de 11000 USP conservées au 31 décembre 2010. Parmi l'ensemble des USP prélevées, seuls 33% répondent à l'ensemble des critères permettant leur validation pour un stockage en banque. Les principales causes de non-conformités sont un volume trop faible (27%) et une cellularité insuffisante (avant miniaturisation 26,1%, après miniaturisation 5,5%). La part des disqualifications pour contrôle microbiologique au prélèvement positif n'arrive qu'en 4^{ème} position avec 1,8%.

Discussion

La différence sensible des taux de contaminations bactériologiques des USP relevés par la Direction des laboratoires et des contrôles (6,2%) et le RFSP (1,8%) soulève l'interrogation des experts concernant ces deux données nationales.

Les données de la DLC intègrent les contrôles positifs obtenus sur les USP apparentées et non apparentées. Ce point pourrait expliquer pour partie la différence observée puisque le RFSP ne

comptabilise que les données concernant les USP non apparentées. Néanmoins, un expert fait part d'une publication d'une unité de thérapie cellulaire française (abstract de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT 2010) mentionnant un taux de contamination similaire entre les deux types d'USP¹.

Néanmoins, quel que soit le taux de contaminations des USP, les méthodes de prélèvement et la maîtrise technique du personnel des maternités semblent jouer un rôle majeur dans leur survenue. Aussi, le RFSP a mis en place des actions de formation à destination des sages-femmes. Celles-ci débiteront en 2011.

Par ailleurs, la commission a exprimé son souhait que les bonnes pratiques de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques, telles que mentionnées dans l'arrêté du 16 décembre 1998, soient réactualisées dans un avenir proche.

A ce stade de la réflexion, la commission n'a pas estimé nécessaire de mettre en place un groupe de travail ad hoc sur la problématique des disqualifications des USP pour contamination microbiologique mais souhaite qu'un suivi de ces indicateurs lui soit présenté annuellement en lien avec le RFSP et la DLC.

3. POINT D'ETAPE SUR LA THEMATIQUE « TRANSPORT ET INTERFACES » CONCERNANT LES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de donneurs non apparentés augmentent plus rapidement que les greffes issues de donneurs apparentés et par voie de conséquence, les transports nationaux et internationaux des CSH faisant appel à des prestataires extérieurs sont plus fréquents.

Par ailleurs, l'Afssaps est tenue informée dans le cadre de ses activités de biovigilance de la survenue d'incidents mettant en cause l'organisation des transports des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces événements peuvent aboutir à la perte ou à l'altération de la qualité de produits le plus souvent irremplaçables. Or, les investigations à mener dans le cadre de l'enquête de biovigilance destinées à la mise en œuvre de mesures correctives sont parfois difficiles en raison du nombre d'intervenants et de la multiplicité des scénarios. Aussi la commission, en sa séance du 25 juin 2010, a souhaité la poursuite des travaux engagés par le groupe biovigilance-cellules sur la thématique du transport et des interfaces documentaires concernant les CSH.

Le groupe s'est à nouveau réuni le 29 septembre 2010 pour discuter et approuver un projet de courrier destiné aux directeurs des établissements disposant d'un centre de cytophérèse, d'un bloc de prélèvement de moelle osseuse, d'une maternité participant au recueil d'unités de sang placentaire ou d'une unité de thérapie cellulaire, afin de rappeler le rôle central des unités de thérapie cellulaire dans l'organisation du transport des CSH notamment via la validation des circuits de transport et l'approbation des moyens humains, matériels et techniques alloués.

Ce courrier, signé par le Directeur général de l'Afssaps, a été adressé à l'ensemble des unités de thérapie cellulaire le 10 décembre 2010 pour diffusion aux destinataires et mis en ligne sur le site internet de l'Afssaps.

¹ Données post-commission :

Correctif : la présentation faite à l'EBMT concernait uniquement les contaminations de moelles osseuses. Les données exhaustives pour l'année 2009 transmises par une banque de sang placentaire portant sur 800 USP montrent au contraire une différence entre le taux de contamination des unités prélevées dans le cadre du RFSP soit 4,1% et celui des unités prélevées en intra-familial qui est de 13,2%.

Par ailleurs, la différence des taux observés entre la DLC et le RFSP peut s'expliquer en partie par le mode de comptabilisation des données : la DLC comptabilise tous les contrôles faits sur les produits cellulaires, que ceux-ci remplissent ou non les autres critères de validation requis (volume, cellularité élevée, qualification maternelle), le RFSP ne comptabilise les contrôles bactériologiques positifs que si les produits satisfont aux autres critères requis. A titre d'exemple, si une USP a un volume trop faible et un contrôle bactériologique positif, cette unité est comptabilisée dans les calculs de la DLC mais ne l'est pas dans ceux du RFSP. Aussi, si le RFSP réussit à l'avenir à diminuer les taux des principales causes de disqualification (volume et cellularité), le taux de contamination observés par la DLC devrait être similaire à celui qui sera observé par le RFSP soit près de 6%.

Les prochains travaux de ce groupe auront pour objet la rédaction d'un cahier des charges type contenant toutes les informations pratiques jugées utiles et complémentaires aux nouvelles bonnes pratiques publiées le 27 octobre 2010. Ces informations porteront essentiellement sur le conditionnement, l'étiquetage, les délais et les températures de transport des CSH.

En parallèle à cette thématique « transport », le groupe d'experts a également travaillé sur l'amélioration de l'interface documentaire. En effet, la connaissance de la sélection clinique des donneurs de CSH par l'unité de thérapie cellulaire (UTC) distribuant le produit fini reste encore un sujet délicat étant donné que dans de nombreuses situations, l'UTC ne dispose pas systématiquement de ce document bien que celui-ci soit nécessaire.

Dans le cas des greffes de CSH en situation non-apparentée, la sélection clinique établie selon le modèle du registre France-greffe de moelle (RFGM) est consultable par voie informatique via le logiciel SYRENAD. Les droits d'accès à ce logiciel sont essentiellement attribués à ce jour aux laboratoires de typage HLA. L'extension de l'accès aux UTC pourrait faire l'objet d'une information par l'intermédiaire d'une lettre circulaire émise par le RFGM de l'Agence de la biomédecine à laquelle serait joint le formulaire d'accès à renseigner et à retourner par l'UTC. Dès son autorisation, l'UTC serait alors en mesure de consulter les items ayant trait à la sélection clinique du donneur.

4. GREFFES DEROGATOIRES : ACTUALITES REGLEMENTAIRES ET PRESENTATION DU CAS BV 10ORG66

Pour rappel, la mise en place de dérogations pour les urgences vitales permettant les greffes de cœur, foie, poumon issus de donneurs présentant des marqueurs du virus de l'hépatite B (VHB) et les greffes de moelles osseuses issues de donneurs présentant des marqueurs du VHB ou du virus de l'hépatite C (VHC) a été réglementairement encadrée par le décret du 9 octobre 1997.

Ces dérogations ont par la suite été étendues aux situations engageant le pronostic vital par le biais du décret 2005-1618 sous la forme de protocoles dérogatoires à durée limitée dans le temps (2005-2010) et assujettis à une évaluation des données au terme de l'exercice.

Ces protocoles dérogatoires concernaient, pour les organes, les greffes de cœur, foie, poumon et rein issus de donneurs présentant des marqueurs du VHB ou du VHC et, pour les cellules, les greffes de CSH quelle que soit leur origine (moelle osseuse, sang placentaire ou sang périphérique) et de cellules mononucléées (CMN), issues de donneurs présentant des marqueurs du VHB ou du VHC.

Ces protocoles ont permis pour les dérogations VHB la réalisation de 617 greffes d'organes (sur 3 ans effectifs, soit 6% de l'activité totale) et 61 greffes de CSH et pour les dérogations VHC la réalisation de 13 greffes d'organes et 5 greffes de CSH.

Les principaux effets indésirables constatés ont consisté en la survenue de quatre séroconversions VHB avec expression clinique chez des receveurs de foie, 39 séroconversions biologiques (apparitions d'anticorps anti-HBc persistantes ou transitoires) chez des receveurs d'organes (17 receveurs de foie, 22 receveurs de rein, cœur, poumon) et une apparition d'antigène HBs chez un receveur de CSH.

Le dispositif réglementaire encadrant ces protocoles dérogatoires a pris fin le 25 décembre 2010 et les textes permettant la poursuite de ces activités ont été publiés le 26 décembre (Décret 2010-1625 relatif aux règles de sécurité sanitaires portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain, arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles dérogatoires et arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R.1211-14 et 21).

Les principaux éléments décrits dans ces nouveaux textes réglementaires consistent en :

- La qualification des donneurs complétée par la recherche des génomes du VIH, VHB, VHC avec une possibilité d'obtention du résultat en post-greffe pour les organes ;
- La possibilité de greffes, en routine, d'un organe (autre que le foie) et de CSH/CMN provenant d'un donneur à profil dit « infection VHB ancienne guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBs positif et anticorps anti-HBc positif) sous réserve d'un suivi des marqueurs ;
- La possibilité de greffes, sous protocoles (hors routine mais sans évaluation finale), d'organe/CSH/CMN provenant d'un donneur à profil dit « contact avec le VHB » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBs négatif et anticorps anti-HBc positif) et de greffes de foie d'un donneur à profil dit « infection VHB ancienne guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBs positif et anticorps anti-HBc positif) ;
- La possibilité de greffes, sous protocoles (hors routine et avec évaluation finale), de rein/cœur/foie/poumon/CSH/CMN provenant d'un donneur ayant des anticorps anti-VHC positif ;
- La possibilité, pour les urgences vitales, de greffes de cœur/foie/poumon/CSH/CMN provenant d'un donneur virémique (ou Ag HBs+) VHB et de greffes CSH/CMN provenant d'un donneur virémique VHC.

Il est fait remarquer que les dérogations ne concernent pas les greffes de tissus. De même, il n'y a de dérogation prévue ni pour les greffes d'organes issus de donneurs à marqueurs VHB+ autres que cœur/poumon/foie dans les situations d'urgence vitale, ni pour les greffes de tout organes issus de donneurs à marqueur VHC+ dans les situations d'urgence vitale (situations inchangées par rapport à l'ancienne réglementation).

La commission précise que la qualification complémentaire des donneurs par le dépistage des génomes viraux nécessitera une adaptation des laboratoires qui pourra être délicate pour les plateaux techniques à faible activité. En effet, les recherches génomiques s'effectuent le plus souvent par séries réalisées un jour donné, or la qualification des donneurs nécessite la réalisation de l'examen sans délai quel que soit le nombre de tubes en attente. Il en résulte un risque de surcoût lié à l'utilisation d'une technique en série pour la réalisation d'un test unitaire. Par ailleurs, la maîtrise de la phase pré-analytique est également complexe à mettre en œuvre puisque ces examens requièrent un (des) échantillon(s) de plasma conservé(s) durant un court laps de temps. Enfin, la commission souligne les difficultés inhérentes à l'application de cette qualification génomique pour les donneurs de tissus prélevés en post-mortem en raison de la qualité souvent médiocre de l'échantillon source de résultat ininterprétable.

Cette thématique a été illustrée par la présentation de la déclaration de biovigilance n° BV 10ORG66.

Historique du cas :

Le receveur ayant présenté des manifestations cliniques d'hépatite virale B aiguë post-greffe avait bénéficié d'une prise en charge thérapeutique pré et post-greffe conforme aux recommandations (vaccination VHB en pré-greffe, taux protecteur d'anticorps anti-HBs, administration d'immunoglobuline post-greffe et traitement antiviral au décours de la greffe) prévues dans le cadre d'une transplantation d'un greffon provenant d'un donneur à profil dit « infection ancienne guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif, charge virale négative).

Le suivi post-greffe avait été marqué par l'apparition au 3^{ème} mois d'une séroconversion anticorps anti-HBc (sans charge virale associée) qui a persisté biologiquement durant la première année du suivi puis s'est négativée lors du bilan effectué à 2 ans post-greffe. A 31 mois post-greffe le receveur a présenté des manifestations d'hépatite (ictère, cytolysé hépatique) et le bilan biologique a mis en évidence une réapparition de l'anticorps anti-HBc associé à l'antigène HBs et à une charge virale VHB positive (5.5 Log). Le séquençage de la souche virale a mis en évidence la présence d'un mutant de l'enveloppe virale pouvant expliquer l'échappement à la couverture vaccinale.

L'enquête de biovigilance n'a pas pu définitivement établir l'imputabilité du greffon dans la survenue de ce cas en raison de l'absence de tissuthèque hépatique du donneur mais aucun autre facteur de risque n'a été mis en évidence, aussi le niveau d'imputabilité 2 (possible) a été retenu.

Ce cas a fait l'objet d'une présentation et d'une discussion au sein d'un groupe d'experts ad hoc à l'Afssaps et la diffusion d'un courrier d'information à l'ensemble des équipes de greffes hépatiques a été proposée afin de recommander un suivi prolongé de ces receveurs.

La commission est favorable à la diffusion d'un courrier de ce type et propose l'envoi en parallèle d'un courrier ciblé, en partenariat avec l'Agence de la biomédecine, auprès des équipes de greffes en charge des receveurs de foie ayant présenté des séroconversion Ac anti-HBc en post-greffe sans symptomatologie clinique afin de recommander un suivi d'une durée minimale de 6 ans post-greffe. Un projet de courrier en ce sens sera rédigé par la cellule de biovigilance et soumis pour avis au groupe d'experts et à l'Agence de la biomédecine.

5. POINT D'ETAPE SUR LA THEMATIQUE « GREFFES PROVENANT DE DONNEURS DECEDES APRES ARRÊT CARDIAQUE »

La biovigilance relative aux greffons provenant de donneurs décédés après arrêt cardiaque avait été retenue comme sujet de travail « organe » par la Commission lors de sa séance du 25 juin 2010. Un groupe d'experts ad hoc devait être constitué comprenant notamment des représentants de l'Agence de la biomédecine. Or, à l'occasion d'une rencontre préliminaire avec ces derniers, il s'est avéré que l'Agence de la biomédecine considère cette thématique de travail comme prématurée au regard du faible recul concernant les receveurs. En conséquence, il a été demandé à un représentant de l'Agence de la biomédecine de venir présenter à la Commission un bilan du programme de prélèvements sur sujets décédés après arrêt cardiaque pour justifier le report sine die de ce sujet.

Pour rappel, les prélèvements d'organes sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant ont été autorisés par le décret du 2 août 2005. Ces prélèvements peuvent être effectués sur des donneurs appartenant aux catégories I et II de Maastricht, dans le respect de protocoles et dans le cadre de conventions signées entre l'Agence de la biomédecine et les établissements de santé. La première convention a été signée le 5 juin 2006 et le premier donneur a été accepté le 8 septembre 2006.

En ce qui concerne les greffes rénales, le premier bilan effectué après 3 ans de mise en œuvre du protocole (7 centres hospitaliers participants en 2007 et 9 en 2008 et 2009) fait état de 308 donneurs recensés (71 % de donneurs de la catégorie I de Maastricht -donneurs prélevés ou non prélevés) avec un âge moyen 41 +/- 9 ans (vs 52 ans pour la mort encéphalique), 148 donneurs prélevés (48% des donneurs recensés), 165 receveurs greffés (dont 4 bi-greffes). Cent vingt-quatre greffons prélevés ont été écartés de la greffe en raison de leur aspect au prélèvement, des résultats des tests de viabilité fournis par la machine à perfusion, de la durée d'ischémie froide trop prolongée ou de sérologies positives. Les donneurs sont majoritairement masculins (87 %) et les causes de décès sont non précisées dans 2/3 des cas. Cette absence de précision de la cause du décès ne semble pas être un facteur de risque de méconnaissance d'une pathologie tumorale en raison de l'âge des donneurs (plutôt jeunes) et de l'investigation chirurgicale malgré l'absence de réalisation systématique d'un body-scan.

Le protocole de prélèvement a fait l'objet d'amendements au fil du temps tels l'âge (ramené à moins de 55 ans) ou la présence de certains facteurs de risque (maladie hypertensive ou diabétique, y compris traitée, de cancer y compris toute pathologie tumorale du cerveau ou de sepsis grave), l'exclusion de certaines étiologies d'arrêt cardiaque (hypothermie et intoxications médicamenteuses), l'exclusion des polytraumatismes à haute énergie cinétique et des décès par homicide.

Le bilan à 4 ans (comprenant les données 2010) recense 244 patients greffés.

L'analyse de résultats de ces greffes montre une diminution du taux de non fonction primaire et des taux de survie des greffons à moyen et long terme identiques avec ceux observés pour greffons prélevés chez des sujets en mort encéphalique. Ces greffons présentent néanmoins un taux plus élevé de retard de reprise de fonction du greffon (Delayed graft function à 93% versus 17% pour les greffons issus de sujet en mort encéphalique) qui reste cependant sans influence sur la survie du greffon au regard des données de suivi actuelles.

En ce qui concerne les greffes hépatiques, à ce jour, seules trois greffes ont été réalisées dont la première a eu lieu en février 2010.

A la vu de ces résultats, la Commission a souhaité qu'un autre point d'étape sur cette thématique lui soit présenté dans un délai d'un an.

6. POINT D'ETAPE SUR LA THEMATIQUE « EFFETS INDESIRABLES LORS DES GREFFES EN OPHTALMOLOGIE »

Le groupe de travail ad hoc concernant les greffes en ophtalmologie s'est réuni le 28 octobre 2010 à l'afssaps. Cette première réunion a été l'occasion de rappeler qu'environ 60000 greffes de cornées sont réalisées chaque année aux USA et que le taux de complications sévères reste relativement faible (1/1000 endophtalmies aiguës post-opératoires, 1/1000 décompensations endothéliales primitives immédiates, 1/10000 complications infectieuses tardives). Néanmoins, avec près de 4000 greffes réalisées chaque année en France, force est de constater que le nombre de déclarations d'effets indésirables sévères reçues en biovigilance restent inférieurs aux estimations attendues. Ce point pourrait résulter d'une sous-notification.

Par ailleurs, le développement de nouvelles techniques de greffes (Descemet membrane endothelial keratoplasty, Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty...) plus délicates à mettre en œuvre risque d'être associé à un taux d'échec primaire plus important et donc à plus de greffes faisant craindre un risque de pénurie de greffons.

A la vue de ce constat, le groupe a jugé nécessaire de guider les praticiens dans leur signalement de biovigilance afin de renforcer les déclarations d'effets indésirables graves par le biais d'outil méthodologique (type fiche à cocher recensant les principaux événements indésirables). Cet outil pourrait par la suite être intégré dans le logiciel informatique GLAC géré par l'Agence de la biomédecine sous

réserve d'une possibilité de consultation par la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Il serait par ailleurs souhaitable que certains objectifs à long terme soient fixés tel un registre des résultats des greffes.

Une enquête auprès de quelques équipes de greffes va être mise en œuvre par l'Afssaps afin d'une part, d'estimer leur capacité d'adhésion à la fiche de signalement spécifique et d'autre part, de les interroger sur les raisons de l'absence de signalement en biovigilance. Il semble en effet particulièrement important de recueillir les observations des praticiens afin de permettre une augmentation significative des signalements, et à terme un meilleur suivi des patients.

Ce point n'a pas fait l'objet de remarques particulières de la Commission.

7. POINT D'ETAPE SUR LA REVISION DU GUIDE DE BIOVIGILANCE

Le premier guide de biovigilance élaboré en 2006 par un groupe de travail multidisciplinaire sous l'égide de l'Afssaps avait pour vocation d'aider le correspondant local de biovigilance à mettre en place les fondations d'une nouvelle vigilance dans son établissement de santé.

Près de cinq années plus tard, il est apparu nécessaire de réviser ce document dans le but de l'adapter à l'ensemble des correspondants et notamment à ceux exerçant leur activité dans une structure de production de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire et de repréciser les événements devant faire l'objet de déclarations.

En effet, les bilans annuels de biovigilance (disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr) font ressortir un certain degré d'hétérogénéité nationale et régionale associé à une faible fréquence des déclarations lorsqu'on les rapporte aux nombres d'organes, tissus et préparations de thérapie cellulaire délivrés. Une meilleure standardisation des pratiques par le biais d'une culture commune de la déclaration pourra permettre à l'avenir de présenter un reflet des difficultés liées aux activités de greffes plus en adéquation avec la réalité du terrain. Pour ce faire, la place centrale des correspondants locaux de biovigilance doit encore être soulignée et leur place dans les enquêtes renforcée. La vocation de ce guide est donc de les aider dans la gestion des événements indésirables ou la gestion de crise et dans leur organisation pour répondre à des alertes sanitaires descendantes et ascendantes en lien avec la biovigilance. Il a également pour but de rappeler la nécessité de mettre en œuvre des procédures destinées au suivi post-don des donneurs vivants dans le cadre d'une vigilance active.

Deux réunions du groupe de travail biovigilance-méthodologie de l'Afssaps ont eu lieu sur ce thème en septembre et décembre 2010. Le document issu de ce travail, encore sous forme de brouillon, a été distribué sur table à l'ensemble des membres de la Commission.

Les principales modifications apportées par rapport à l'édition 2007 sont :

- ✓ Le regroupement dans un « tronc commun » de tous les items concernant à la fois les organes, les tissus, les cellules et les PTA ;
- ✓ L'ajout de précision sur le circuit de déclaration et sur les liens Afssaps/ABM ;
- ✓ L'introduction de nouveaux items tels les médicaments de thérapie innovante (MTI), la gestion des alertes ascendantes ou descendantes ;
- ✓ La modification des exemples illustrant les principaux types de déclarations (annexes 7, 8 et 9) avec la suppression de la colonne permettant le regroupement des « déclarations » dans les rapports annuels de synthèse

La Commission souligne la nécessité de faciliter la lecture de ce document assez exhaustif par la mise en place de lien hypertexte dans sa version électronique et si possible par la rédaction de quelques fiches de synthèse de type mémento.

La publication de ce guide est prévue pour la fin du 1er trimestre 2011. Les membres de la Commission pourront faire part de leur commentaires et remarques à la cellule de biovigilance pour prise en compte avant publication.

8. POINTS DIVERS :

○ **PRESENTATION DU BILAN PROVISoire 2010**

La synthèse générale des activités de biovigilance sera présentée à la Commission lors de la prochaine séance en juin 2011 pour l'approbation du rapport annuel. D'ores et déjà, le bilan provisoire fait état de 184 déclarations dont 108 incidents et 76 effets indésirables (en progression de 20%).

Les déclarations d'incidents concernent majoritairement les organes (69 déclarations soit 64%) puis les produits thérapeutiques annexes (PTA) (17 déclarations soit 15%), les cellules (13 déclarations soit 12%) et les tissus (9 déclarations soit 8%). La part relativement importante des incidents « produits thérapeutiques annexes » est à relier à la survenue d'une non-conformité d'un produit ayant touché tous les lots sur le marché d'un même PTA et donc occasionnée plusieurs déclarations concordantes.

Les déclarations concernant les effets indésirables se partagent essentiellement entre les organes (36 déclarations) et les cellules (33 déclarations) et concernent plus rarement les activités de greffes tissulaires (7 déclarations).

- ✓ Concernant les organes, les principaux incidents concernent la contamination de liquides de conservation et la découverte de tumeurs en per ou post prélèvement. S'agissant des principaux effets indésirables dans les greffes d'organes, il est à noter la fréquence des thromboses vasculaires (10 déclarations).
- ✓ Les principaux incidents lors de la transformation des préparations de thérapie cellulaire concernent essentiellement les problématiques liées au transport et au conditionnement ainsi que les contrôles hors spécification. Les effets indésirables sont essentiellement illustrés par la survenue de manifestations d'intolérance à l'injection (12 déclarations).
- ✓ Enfin, s'agissant des tissus, les principaux incidents lors de leur préparations concernent surtout l'observation d'un taux anormalement élevé de non-conformités de l'endothélium cornéen aboutissant à la perte du greffon et, parmi les rares déclarations d'effets indésirables, il est à noter les déclarations d'échec tardif de greffe type rejet tardif dans les greffes de cornées (3 déclarations).

Ce point n'a pas fait l'objet de remarques particulières de la Commission.

○ **INFORMATION SUR LE NOUVEAU FORMAT TYPE DU RAPPORT ANNUEL DE SYNTHESE**

Faisant suite aux précisions apportées au format type du rapport annuel de biovigilance pour l'exercice 2009 concernant notamment les données générales d'activité, un nouveau format type a été soumis pour avis à l'Agence de la biomédecine et a fait l'objet d'une nouvelle décision signée par le directeur général de l'Afssaps. La publication au Journal officiel de la République française de ce document doit intervenir dans les prochains jours.

D'ores et déjà, ce nouveau format a été adressé à l'ensemble des correspondants locaux de biovigilance exerçant leurs activités dans des établissements dotés d'une banque de tissus ou d'une unité de thérapie cellulaire, ou chez un fabricant de produit thérapeutique annexe ou bien à l'Agence de la biomédecine, afin qu'ils le renseignent et l'adressent à l'Afssaps au plus tard le 31 mars.

Ce format type est très proche de celui utilisé l'année précédente à l'exception de la possibilité d'y compiler les incidents non déclarés en cours d'années. Cette mesure bien que figurant sur l'ancien format n'a pas été jugée compatible avec les exigences réglementaires du décret de biovigilance. En conséquence et en ce qui concerne le bilan d'activité 2010, les « autres incidents » (non déclarés en cours d'année) devront être signalés à la cellule de biovigilance via un document annexé.

En ce qui concerne l'année 2011, il conviendra dorénavant de déclarer, dès lors que le correspondant local l'estime nécessaire, les événements (incidents et effets indésirables), quelle que soit leur intensité, au fur et à mesure de leur survenue.

Ce point n'a pas fait l'objet de remarques particulières de la Commission.

9. CLOTURE

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 17h10.