

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 28 mai 2009

PRESENCE

Membres de droit

Représentant du Directeur général de la Santé
Mme Worms

Représentant du Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
Mme Perrin

Représentant du Directeur général de l'Afssaps
Mme Zorzi

Représentants du Directeur général de l'Agence de la biomédecine
M. Creusvaux (membre titulaire) et Mme Roche (membre suppléant n'ayant pas voix délibérative)

Membres nommés en raison de leurs compétences

Représentants de l'Établissement français du sang
Mme Guillemard (membre titulaire)

Cliniciens

M. Chanu (membre suppléant)
M. Rohrlisch (membre suppléant)
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 (membre titulaire)

Personnes compétentes dans le domaine des prélèvements
Mme Chatelut (membre titulaire)

Personnes compétentes en immunologie, en infectiologie ou en virologie
Mme Sanson-Lepors (membre suppléant)

Personnes compétentes en épidémiologie

Mme Pillonel (membre suppléant)

Correspondant local de biovigilance

Mme Agulles (membre titulaire)

Mme Neau-Cransac (membre suppléant)

Médecin ou pharmacien inspecteur de santé publique

M. Debatisse (membre titulaire)

Représentant des associations d'usagers du système de santé

M. Acciaro (membre titulaire)

Mme Chevry (membre suppléant)

GESTION DES CONFLITS D'INTERET

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation des membres est 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 28 mai 2009.

TABLE DES MATIERES

- 1. APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 11 AVRIL 2008**
- 2. LE RAPPORT DE BIOVIGILANCE 2008**
- 3. LES AXES D'AMELIORATION ET PLAN DE GESTION DES RISQUES**
- 4. POINT D'INFORMATION SUR LES GREFFES DEROGATOIRES**
- 5. POINT D'INFORMATION SUR LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES**
- 6. ACTUALITES**
 - Renouvellement de la Commission nationale de biovigilance
 - Alerte G-CSF et réactions anaphylactiques
- 7. CLOTURE**

1 – APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA REUNION DU 11 AVRIL 2008

Commentaires sur le compte-rendu

Le compte rendu de la séance du 11 avril 2008 a été adopté sans remarque, à l'unanimité des membres présents.

2 – LE RAPPORT DE BIOVIGILANCE 2008

Un projet de rapport de biovigilance a été adressé à l'ensemble des membres de la Commission.

Pour rappel, ce rapport doit être adopté par la Commission nationale de biovigilance avant son envoi, au plus tard le 30 juin 2009, au ministre chargé de la santé ainsi qu'à la Commission européenne. Les commentaires concernant ce projet sont attendus d'ici au 10 juin 2009.

Les principaux objectifs de ce rapport sont de fournir les données nationales sur les déclarations d'effets indésirables et d'incidents entrant dans le champ de la biovigilance et survenus au cours de l'année 2008, d'analyser globalement l'évolution temporelle de la fréquence des événements au cours de la période 2004-2008 et d'identifier les actions qui doivent être menées.

Le réseau des correspondants locaux de biovigilance (CLB)

Au 31 décembre 2008, 356 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule biovigilance de l'AFSSAPS. Pour information il est signalé à la Commission que ce nombre a atteint 402 correspondants locaux en date du 28 mai 2009.

Les activités de prélèvements et de greffes

La présentation quantitative des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules est accompagnée de réserve de l'AFSSAPS concernant l'exhaustivité des données relatives aux tissus et aux cellules. En effet, ces données ont été extraites des rapports annuels de synthèse adressés à l'AFSSAPS par les banques de tissus et les unités de thérapie cellulaire. Or, certaines données n'ont pas été systématiquement renseignées et quelques rapports annuels de synthèse n'ont pas été adressés ou ont été adressés bien au-delà du délai réglementaire fixé au 30 mars de l'année de telle sorte qu'il n'a pas été possible de les prendre en compte (cas de 5 sites). Il en résulte que ces données doivent être interprétées avec prudence et qu'elles n'ont pour objectif que d'apporter un ordre de grandeur destiné à replacer les effets indésirables et les incidents dans leur contexte.

Il est précisé que ces données feront l'objet d'une consolidation dans le rapport d'activité 2009 au vu notamment des données émanant de l'Agence de la biomédecine et de celles qui seront mentionnées dans les rapports d'activité des établissements ou organismes autorisés au titre de l'article L. 1243-2 du code de la santé publique adressés à l'AFSSAPS. Il est souligné à titre d'exemple que les données concernant les activités de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques d'origine placentaire sont probablement sous-estimées.

En considérant ces données avec la prudence et la réserve nécessaire, le rapport de biovigilance fait apparaître pour l'année 2008, près de 26000 prélèvements d'organes, de tissus et de cellules et au moins 30000 greffons utilisés dans les établissements de santé.

Les sources de données concernant les effets indésirables et les incidents de biovigilance

153 déclarations ont été reçues par la cellule de biovigilance durant l'année 2008. Elles se répartissent en 52 déclarations d'effets indésirables et 101 déclarations d'incidents. Ce chiffre reste relativement stable par rapport aux années précédentes où, en moyenne, 168 déclarations étaient adressées chaque année.

A ces déclarations il convient d'ajouter 109 effets indésirables « attendus et non graves » et 1392 incidents rapportés à l'AFSSAPS uniquement par le biais des rapports annuels de synthèse fournis par les correspondants locaux de biovigilance sites « producteurs » de tissus, d'organes ou de cellules. Aucune liste répertoriant les effets indésirables attendus, graves ou non, liés à chaque type d'organes, de tissus ou de cellules n'étant disponible, le caractère prévisible ou imprévisible de l'effet indésirable et les modalités de déclaration qui en découlent (immédiate ou dans le rapport annuel de synthèse) peuvent donc être variables en fonction des sites.

Au total, 84 rapports annuels issus de 39 unités de thérapie cellulaire (sur 40), de 36 banques de tissus (sur 39) et de 9 fabricants de produits thérapeutiques annexes (sur 10), ont été adressés à l'AFSSAPS.

Un courrier de rappel concernant leur obligation réglementaire sera adressé aux cinq sites « producteurs » n'ayant pas envoyé leur rapport.

Il est proposé de faire évoluer le « guide d'aide à la mise en place de la biovigilance dans un établissement de santé » pour revoir les types d'effets indésirables et d'incidents devant faire l'objet soit de déclaration immédiate ou dans les 15 jours soit uniquement dans les rapports annuels de synthèse et préciser les événements qui ne doivent pas être déclarés.

En ce qui concerne les effets indésirables graves ayant trait aux thérapies innovantes, il est rappelé que leur gestion dépend de la vigilance sur les essais cliniques des médicaments et qu'ils sont signalés aux autorités compétentes via le réseau Eudravigilance.

Afin d'éviter toute confusion, il est proposé de retenir le terme de PTA (produit thérapeutique annexe) lorsque l'effet indésirable ou l'incident déclaré est intrinsèquement imputable au produit (ex : présence d'un précipité dans le flacon de conservation de cornée) et d'utiliser le terme de milieu de conservation lorsque l'imputabilité du produit est exclue ou douteuse (ex : découverte après son utilisation d'une contamination du liquide de conservation d'organe liée à la flore digestive du donneur). A ce sujet, il est rappelé que les recommandations édictées par l'Agence de la biomédecine (ABM) concernant la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes ont été diffusées à l'ensemble des acteurs du réseau en 2009 et qu'elles sont disponibles pour les professionnels sur le site de l'ABM (www.agence-biomedecine.fr / rubrique espace expert / prélèvement et greffe / Organes).

Les rares cas de biovigilance concernant les donneurs vivants et notamment les effets indésirables graves seront mis en exergue dans le corps du rapport.

Le délai pendant lequel il faut déclarer les effets indésirables survenant à moyen ou long terme après la greffe, et par voie de conséquence, la durée de surveillance d'un patient greffé reste un sujet complexe mais la Commission rappelle qu'a priori aucun terme ne peut être arbitrairement retenu et que tout effet indésirable potentiellement imputable à l'activité de greffe ou au greffon doit être déclaré en biovigilance quelque soit le moment de la survenue. .

Les évolutions des déclarations

Les graphiques présentés illustrent l'évolution du nombre de déclarations de 2004 à 2008 et leur relative stabilité.

Le nombre d'incidents et d'effets indésirables déclarés rapporté au nombre de greffes effectuées sont relativement faibles. Cette observation peut être interprétée comme une conséquence d'une situation de sous-déclaration qui devra être soulignée dans le rapport annuel de biovigilance.

La perspective d'établir un niveau d'imputabilité lors des déclarations de biovigilance nécessitera la présentation, dans les prochains rapports annuels, des scores obtenus en début et en fin d'enquête. Dans l'absolu, une application informatique de type e-fit (enregistrement, traitement, évaluation et investigations des incidents transfusionnels en hémovigilance), adaptée à l'hétérogénéité des pratiques, des produits et des intervenants en biovigilance, serait souhaitable.

La Commission adopte, à l'unanimité de ses membres présents, le rapport annuel de la biovigilance.

3 – LES AXES D'AMÉLIORATION ET LE PLAN DE GESTION DES RISQUES

3.1 – Le réseau des correspondants locaux de biovigilance (CLB)

Au 30 avril 2009, 402 CLB sont enregistrés dans l'annuaire informatique de la cellule de biovigilance de l'Afssaps. En ce qui concerne l'année 2008, le rapport entre le nombre de CLB désignés et le nombre de déclarations adressées à l'Afssaps fait ressortir que seules 0,4 déclarations sont effectuées par an et par CLB en prenant en compte les déclarations du CLB de l'ABM et un peu moins de 0,3 en l'excluant.

Cette faible notification peut être le fait d'une méconnaissance réglementaire (la biovigilance porte sur tous les incidents et effets indésirables, graves et non graves, attendus ou inattendus – il est néanmoins rappelé que lors du démarrage de cette nouvelle vigilance, les CLB avaient été incités à ne pas sur-déclarer les événements indésirables attendus), d'une mauvaise appréhension du rôle du CLB (filtrage des

signalements trop important), d'une lourdeur administrative, associée à un manque de disponibilité ou encore d'un manque de visibilité des actions de la cellule biovigilance.

Ce constat a abouti aux propositions d'axes d'amélioration suivantes :

- Poursuivre les rencontres de terrain ;
- Développer le guide d'aide à la mise en place de la biovigilance ;
- Tenter d'améliorer les outils de communication CLB / Afssaps (saisie électronique, suivi internet de l'évolution de l'enquête...).

Ces propositions sont adoptées à l'unanimité des membres présents.

3.2 – Le rapport annuel de synthèse

L'exploitation des données issues des rapports annuels de synthèse a mis en évidence les limites liées à l'hétérogénéité des réponses, au non renseignement systématique du nombre total d'effets indésirables et d'incidents, aux ambiguïtés relatives aux terminologies employées (confusion entre le nombre total de greffons distribués, le nombre total de greffons greffés et le nombre total de greffes) et enfin un défaut de renseignement concernant le nombre de greffons prélevés.

Ce constat a abouti aux propositions d'axes d'amélioration suivantes :

- Harmoniser les données générales du rapport avec celles demandées par d'autres instances ou d'autres directions (rapport annuel d'activité...);
- Si nécessaire, compléter le rapport annuel de synthèse uniquement par les données non disponibles ailleurs telles le reflet des ventes pour les PTA ;
- Harmoniser les items pour simplifier la synthèse des données pour la Commission européenne ;
- Proposer une synthèse des essais auxquels participe le centre producteur (nombres d'essais, intitulés, nombre d'EI ou d'incident portés à sa connaissance).

Toutes ces propositions nécessiteront sans doute la rédaction d'un guide de remplissage des rapports de synthèse fait par les CLB.

Ces propositions sont adoptées à l'unanimité des membres présents.

3.3 – La fiche de déclaration

L'analyse des fiches de déclaration adressées à l'Afssaps fait ressortir les difficultés pour l'estimation de l'impact d'un événement en raison de l'absence régulière de toute notion de gravité pour les effets indésirables, de manque d'imputabilité et d'éléments d'enquête.

Ce constat a abouti aux propositions d'axes d'amélioration suivantes :

- Introduire toutes ces notions (gravité, imputabilité, impact) dans un nouveau projet de fiche de déclaration complété d'un guide de remplissage ;
- Tester ces outils auprès de quelques sites avant leur diffusion.

Il est rappelé que le projet EUSTITE, porté par un consortium de dix Etats Membres et par l'OMS (leader : Italie) et auquel participe l'Afssaps, a pour but de standardiser les méthodologies d'inspection et de développer un système pour la notification et le management des effets indésirables et des incidents liés à la qualité et à la sécurité des tissus et des cellules.

Les outils développés par EUSTITE concernant la cotation de la gravité, de l'imputabilité et de l'impact ainsi qu'un projet de plan de gestion de risque établi en fonction du score de la grille d'impact ont été présenté à la Commission.

La proposition d'expérimenter ce dispositif au cours du second semestre 2009 a été adoptée à l'unanimité des membres présents.

4 – POINT D'INFORMATION SUR LES PROTOCOLES DEROGATOIRES DE GREFFE¹

Le correspondant local de biovigilance de l'ABM, a présenté les données de suivi des patients inclus dans les protocoles dérogatoires de greffe d'organes et de cellules et en particulier les cas en relation avec des changements de statuts sérologiques des receveurs.

Pour rappel, les premières inclusions de receveurs d'organes et de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le dispositif des greffes dérogatoires encadré par le décret n° 2005-1618 ont débutées en décembre 2005. Avant l'expiration d'un délai de 4 ans à compter de la publication de ce décret, c'est-à-dire avant le 21 décembre 2009, l'Afssaps doit remettre au ministre chargé de la santé un rapport d'évaluation des greffes réalisées en application de ce dispositif. A cette fin, l'ABM a proposé de fixer la fin de la période d'inclusion des receveurs de CSH au 30 avril 2008 et celle des receveurs d'organes au 31 octobre 2008 et ceci de telle sorte qu'un recul minimum de 12 mois pour les derniers receveurs de CSH et de 6 mois pour les derniers receveurs d'organe soit disponible au moment de l'évaluation (fin de suivi des receveurs pour l'analyse des données fixée au 30 avril 2009). L'ABM réunira le dernier comité de suivi des greffes dérogatoires le 28 septembre 2009 et adressera à l'Afssaps son rapport d'évaluation au plus tard le 15 octobre 2009. Au vu de ce document et des avis des groupes d'experts qui se réuniront à l'Afssaps dès la réception du rapport de l'ABM, l'Afssaps proposera au ministre de la santé les modalités de poursuite voire de l'arrêt de ce type de greffe le cas échéant.

Greffes dérogatoires d'organes (bilan du 01/01/2006 au 01/11/2008) :

- **Dérogations VHC (virus de l'hépatite C)**

Concernant les greffes dérogatoires pour le virus de l'hépatite C (VHC) sur la période 2006-2008, 8 donneurs à sérologies VHC positives ont été prélevés (3 à PCR positives - 1génotype 4C et 2 génotypes 1A - et 5 à PCR négatives). Quatorze greffes ont ainsi pu être pratiquées (8 greffes hépatiques, 5 greffes rénales - dont 1 greffe en Espagne - 1 greffe cardiaque). Cinq changements de génotype sont survenus au cours du suivi des receveurs (1B → 1A, 2A → 1A, 1B → 4C, 3A → 1A et 1A → 4C).

Le statut des donneurs (virémiques ou non virémiques) sera une information importante à détailler dans le rapport de l'Agence de la biomédecine. En effet, si aucun cas de transmission n'est survenu lors de greffes issues de donneurs non virémiques, la réalisation d'une PCR en temps réelle au moment du don pourrait être un argument important à retenir lors de la décision de prolongation du dispositif de dérogation.

Il est souligné que le consentement des receveurs potentiels pour recevoir un greffon issu d'un donneur séropositif pour le VHC est globalement inférieur à 20%. Par ailleurs, le faible nombre de receveurs éligibles à ce type de greffe un jour donné est une cause importante de non prélèvement.

- **Dérogations VHB (virus de l'hépatite B)**

Au 1er novembre 2008, 293 donneurs ayant des anticorps (Ac) anti-HBc positifs (dont 80% associés à des Ac anti-HBs et 20% sans Ac anti-HBs) ont été inclus dans le dispositif des greffes dérogatoires. Le consentement des receveurs potentiels pour recevoir un greffon issu d'un donneur séropositif pour le VHB est de l'ordre de 28%. Ces 293 donneurs ont permis la réalisation de 617 greffes soit 600 suivis post-greffe attendus en excluant les échecs précoces. 99% des receveurs ont eu un bilan VHB pré-greffe [22 (3,6 %) n'ont pas eu de recherche d'Ac anti-HBc, 26 (4,2 %) n'ont pas eu de recherche d'Ac anti-HBs, 7 (1,1 %) n'ont pas eu de dosage de l'antigène (Ag) HBs et 461 (74,7 %) n'ont pas eu de charge virale du VHB (ADN-VHB)] et 87% ont eu au moins une sérologie post-greffe [89% pour les greffes de 2006, 91% pour les greffes de 2007, 79% pour les greffes de 2008].

Ces greffes ont donné lieu à :

¹ Ce point d'information présente des données non définitives qui, depuis la Commission du 28 mai 2009, ont fait l'objet d'évaluations transmises à la Direction générale de la santé.

⇒ Trois cas d'infection à VHB chez des receveurs naïfs (Ag HBs-, Ac anti-HBc- → Ag HBs+, Ac anti-HBc+). Il s'agissait de trois greffes réalisées en 2006 à partir de donneurs ayant un statut sérologique Ag HBs -, Ac anti-HBc + et Ac anti-HBs +. Ces trois cas ont été déclarés en biovigilance à l'Afssaps. L'analyse des cas a montré que le caractère dérogatoire de la greffe n'était pas connu des équipes médicales en charge du suivi des suivis des receveurs (Défaut de communication entre l'équipe de greffe et celle en charge du suivi médical du receveur).

⇒ Vingt-sept cas d'apparition d'Ac anti-HBc chez des receveurs d'organes (soit 6.6% des receveurs Ac anti-HBc négatifs lors de la greffe). Les donneurs avaient un profil sérologique Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs+ dans 23 cas et Ac anti-HBc + isolé dans 4 cas. Les hypothèses retenues pour expliquer ces apparitions asymptomatiques d'anticorps sont les suivantes :

- Faux positifs (par manque de spécificité de certains tests)
- Transfert d'immunité du donneur au receveur (transfert de cellules B productrices d'Ac anti-HBc ou de cellules T auxiliaires spécifiques de l'Ag HBs présentes chez le donneur)
- Immunostimulation des Ac anti-HBc des receveurs déjà sensibilisés avant la greffe
- infection VHB non contrôlée (hypothèse peu probable)

Greffes dérogatoires de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (bilan du 01/01/2006 au 30/04/2008) :

Soixante-et-une greffes dérogatoires de CSH ont été identifiées : 56 dérogations pour le VHB (41 donneurs « guéris » 13 donneurs « contact » et 2 donneurs « infectés »), 4 pour le VHC et 1 pour le VHB et le VHC.

Ces greffes ont eu lieu dans 52 cas en situation intrafamiliales et dans 8 cas en situations non apparentées (données manquante pour 1 cas). Elles ont bénéficié d'au moins un suivi virologique pour 43 d'entre elles mais ces suivis étaient le plus souvent incomplets (périodicité prévue par le protocole non respectée). Aucun suivi virologique n'a été reçu pour 18 greffes soit 29,5% de suivis manquants (48% en octobre 2008). Dans 10 greffes, les décès précoces des receveurs expliquent l'absence de bilan et dans 8 greffes (soit 13%), les données sont réellement manquantes.

Au vu de ces résultats, l'ABM propose pour les patients inclus avant le 22/12/2009 un suivi inchangé par rapport au protocole en vigueur avec le recueil des événements indésirables et leur déclaration en biovigilance. Au-delà du 22/12/2009, la décision de poursuivre ce type de greffes sera prise en fonction de la décision de la Direction générale de la santé.

A titre d'information, le représentant de l'ABM a présenté à la CNBV les dispositions de suivis des receveurs d'organes et de CSH proposées par l'ABM à partir de 2010 :

Organes

- Bilan hépatique et rénal habituel (suivi CRISTAL)
- Mise en place d'items spécifiques
 - Greffe dérogatoire VHB
 - Antigène HBs
 - Anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs
 - Greffe dérogatoire VHC
 - ARN VHC et génotype
 - Suppression biopsie hépatique

Ces items seraient à renseigner par l'équipe lors du suivi annuel du receveur.

CSH

- Bilan sérologique
 - Greffe dérogatoire VHB
 - Ag HBs et si positif ADN VHB
 - Ac anti-HBc, Ac anti-HBs (et titre)
 - Greffe dérogatoire VHC

- Ac anti VHC et PCR VHC
- Bilan clinique
- Traitements antiviraux spécifiques et immunoglobulines

Ces items seraient à renseigner tous les ans dans le cas de donneurs anti-HBc+, anti-HBs+ et tous les 6 mois pour les donneurs Ag HBs + ou Ac anti-HBc + isolés ou pour les donneurs VHC+.

5 – POINT D'INFORMATION SUR LES CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) font l'objet d'essais cliniques depuis une dizaine d'années aussi bien dans le cadre de l'évaluation de leur activité immuno-modulatrice que pour leur potentiel à visée de remplacement ou de reconstruction tissulaire.

Pour rappel, les préparations de CSM sont obtenues, en France, selon deux sources cellulaires (moelle osseuse ou adipocytes) et deux procédés :

- un premier procédé a été mis en œuvre comme facteur de croissance du sérum de veau fœtal et du FGF2. Il est utilisé par de nombreuses équipes avec des cellules d'origine médullaire ;
- un second procédé utilise comme facteur de croissance du lysat plaquettaire humain. Ce procédé (à quelques variantes près) est utilisé dans le cadre d'un essai clinique de traitement des ischémies des membres inférieurs (source cellulaire : prélèvement d'adipocytes) et pour le traitement compassionnel de patients irradiés en situation aigüe (source cellulaire : cellules d'origine médullaire).

En août 2006, l'Afssaps a autorisé l'essai clinique sur la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) par l'injection de CSM. Néanmoins, l'autorisation de cet essai a été délivrée sous réserve de réaliser, en examen de surveillance, un caryotype sur les 10 premières productions et ceci en lien avec les données de la littérature suggérant une capacité des CSM à subir des altérations cytogénétiques en culture in vitro (Rubio et al, Cancer Res 2005).

Cette surveillance a permis en juillet 2007 de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques à type d'aneuploïdie en fin de culture sur deux productions avec dans chaque cas un clone comportant des trisomies 5, 8 et 20. D'autres anomalies du même type ont depuis été signalées par différentes équipes françaises impliquées dans la production de CSM aussi bien avec le procédé « Sérum de veau fœtal/cellules médullaires » qu'avec le procédé « lysat plaquettaire/cellules médullaire », seules les productions issues de la combinaison « lysat plaquettaire/adipocytes » semblent indemnes d'anomalie.

Dès les premiers signalements d'anomalies, les deux essais ouverts en France relatifs aux CSM ont fait l'objet d'une suspension. Depuis, seul l'essai clinique concernant l'ischémie des membres inférieurs (lysat plaquettaire / adipocytes) a repris en raison de l'absence d'anomalie cytogénétique observée sur les productions (reprise de cet essai en date du 5 juin 2008). Les demandes d'autorisation d'essai clinique déposées depuis les observations des anomalies cytogénétiques ont toutes fait l'objet d'un sursis à statuer ou sont encore en cours d'évaluation (traitement de l'insuffisance cardiaque ischémique ; traitement des accidents vasculaires cérébraux ; traitement des fistules anales dans la maladie de Crohn).

Les autorités américaines (FDA) et européennes (EMA et autorités compétentes) questionnées sur cette problématique n'ont à ce jour signalé aucun incident similaire sur leur territoire. Néanmoins il faut souligner qu'a priori aucune autorité n'a demandé la réalisation systématique de caryotype pour ce type d'essai clinique.

C'est donc dans un contexte difficile que le groupe d'experts sur les recherches biomédicales portant sur les produits de thérapie cellulaire (GT-TC) de l'Afssaps accompagné par des experts cytogénéticiens (français et anglais) s'est réuni à de multiples reprises depuis septembre 2007 pour évaluer les possibilités de reprise des essais cliniques suspendus et comprendre les mécanismes qui pouvaient être à l'origine de ces anomalies. Les différentes hypothèses envisagées comme pouvant être à l'origine des incidents de production (type de procédé mis en œuvre ou effet donneur) sont restées à ce jour sans réponse concluante. Néanmoins, les études de sénescence qui avaient été demandées par l'Afssaps n'ont pas montré d'avantage clonal de ces cellules. De plus, les équipes en charge de la préparation de ces cellules ont proposé de nouveaux critères libérateurs.

Ces nouveaux éléments ont amené l'Afssaps à se prononcer pour la reprise des essais cliniques pour lesquels des anomalies à type d'aneuploidie avaient été signalées lors de la production des CSM sous certaines conditions de balance bénéfice/risque.

En effet, en l'état actuel des connaissances scientifiques, au vu du contexte pro-tumorigène des CSM (apparition d'anomalies cytogénétiques récurrentes, rôle dans l'immuno-modulation cellulaire et contexte d'immunodépression de certains receveurs), seules les indications où le risque vital est engagé à moyen/court terme sans autre alternative thérapeutique paraissent envisageables. Dans ces conditions, les rapports bénéfice/risque restent positifs au regard d'un risque théorique et d'un bénéfice vital. Aussi l'indication des CSM dans le cadre du traitement curatif de la GVHD réfractaire de grade III ou IV semble acceptable. Les experts ont par contre exprimé un avis négatif pour le traitement préventif de la GVHD au regard des incertitudes actuelles sur le risque lié à l'utilisation de ces cellules et sur leur bénéfice. Concernant l'utilisation de CSM dans le cadre des greffes de remplacement ou de reconstruction (AVC, artérite, ischémie, ...), seuls les patients dont le pronostic vital à court terme est aussi engagé que dans le cadre de la GVHD réfractaire et pour lesquels aucune autre alternative thérapeutique validée ne peut être mise en œuvre pourraient bénéficier de ce type d'essai sous réserve d'un contrôle des inclusions par un comité indépendant.

Les critères libératoires proposés ont été retenus.

6 – ACTUALITES

- Renouvellement de la Commission nationale de biovigilance
- Alerte G-CSF et réactions anaphylactiques

L'Afssaps a été informée en mai 2009 de la survenue de deux cas, l'un en Suisse et l'autre en Norvège, de réactions anaphylactiques sévères chez des donneurs non apparentés de CSH lors de leur première administration de facteurs de croissance. La Swiss Foundation Blood Stem Cells a d'ores et déjà pris des mesures de précaution visant à réaliser la première injection de G-CSF sous surveillance médicale avec la présence de personnel médical habilité à administrer de l'adrénaline en urgence.

S'agissant d'effets indésirables graves survenant lors de l'utilisation de médicaments, la cellule de biovigilance de l'Afssaps a transmis cette alerte en pharmacovigilance pour traitement. Aucun cas similaire n'est survenu en France. Le laboratoire commercialisant le médicament imputé dans le cas survenu en Suisse doit leur transmettre l'ensemble des données relatives à ces réactions (données de pharmacovigilance et littérature) afin de déterminer les actions à entreprendre.

8 – CLOTURE

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 17h20.