

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 25 juin 2010

### PRESENCE

#### **Membres de droit**

*Directeur général de l'Afssaps ou son représentant*

M. Marimbert

*Directeur général de l'Agence de la biomédecine ou son représentant*

M. Creusvaux (membre titulaire)

Mme Roche (membre suppléant)

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

*Expert de l'Établissement français du sang*

Mme Guillemard (membre titulaire)

*Cliniciens*

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

M. Rohrlich (membre titulaire)

M. Bulabois (membre suppléant)

M. Chanu (membre suppléant ayant voix délibérative)

*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, présent par visioconférence)

Mme Bourely (membre suppléant)

M. Larghero (membre suppléant)

Mme Giraud (membre suppléant ayant voix délibérative)

Mme Rouard (membre suppléant ayant voix délibérative)

*Personnes compétentes dans le domaine des prélèvements*

Mme Chatelut (membre titulaire)

Mme Quesney (membre titulaire)

Mme Leroy (membre suppléant)

*Pharmaciens hospitaliers*

Mme Talon-Mahé (membre titulaire)

Mme Simon (membre suppléant)

*Personne compétente dans le domaine des produits thérapeutiques annexes*

M. Clément (membre titulaire)

Mme Ramalla Virieux (membre suppléant)

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

Mme Challine (membre titulaire)

Mme Sanson-Lepors (membre titulaire)

Mme Botterel-Chartier (membre suppléant)

Mme Garrigue (membre suppléant)

Mme Gautreau (membre suppléant ayant voix délibérative)

*Personnes compétentes en épidémiologie*

M. Xerri (membre titulaire)

Mme Decullier (membre suppléant)

*Correspondants locaux de biovigilance*

Mme Agulles (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 Desanlis

M. Galdbart

Mme Jambon

Mme Labbé

Mme Lucas-Samuel

## **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 25 juin 2010.

## **TABLE DES MATIERES**

- 1. ALLOCUTION D'OUVERTURE DE MONSIEUR JEAN MARIMBERT**
- 2. TOUR DE TABLE ET PRESENTATION DES EXPERTS**
- 3. PRESENTATION DE LA BIOVIGILANCE**
- 4. APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION NATIONALE DE BIOVIGILANCE DU 29 JANVIER 2010**
- 5. ADOPTION DU RAPPORT ANNUEL DE BIOVIGILANCE 2009**
- 6. ADOPTION DE LA NOUVELLE FICHE DE BIOVIGILANCE**
- 7. PRESENTATION DE LA PROBLEMATIQUE « TRANSPORT ET INTERFACES » CONCERNANT LES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES**
- 8. PRESENTATION DE SUGGESTIONS DE PROCHAINES THEMATIQUES DE REFLEXIONS SUR LES ORGANES, TISSUS ET CELLULES**
- 9. CLOTURE**

## **1 – ALLOCUTION D'OUVERTURE**

Après vérification du quorum, le Président de la commission nationale de biovigilance ouvre la séance et, s'agissant de la première réunion de la nouvelle mandature, laisse Monsieur Jean Marimbert, Directeur général de l'Afssaps, prononcer l'allocution d'ouverture fixant les orientations futures de la commission.

Lors de cette allocution, le directeur général de l'Afssaps souhaite la bienvenue aux nouveaux membres et souligne la représentativité de la commission dans l'ensemble des domaines clinico-biologiques concernés par le vaste champ de la biovigilance. Il remercie les experts de la première mandature pour l'ensemble des travaux structurants initiés depuis plus de trois années, qu'ils s'agissent de la mise en place d'outils méthodologiques tel le guide d'aide à la mise en place de la biovigilance, de la publication de recommandations ou de l'essor pris sur le plan national avec désormais plus de 450 correspondants locaux de biovigilance désignés dans les établissements de santé. Le directeur général souligne, au-delà de l'échelon national, la mise en place progressive d'un échelon européen voire international, piloté par la Commission européenne en coopération avec l'Organisation Mondiale de la Santé. Des démarches ont été engagées depuis quelques années, en particulier dans le cadre du projet EUSTITE auquel participent l'Afssaps et l'Agence de la biomédecine, pour développer un système de notification et de management des effets indésirables et des incidents graves liés à la qualité et à la sécurité des tissus et des cellules.

La loi française et maintenant la réglementation européenne s'inscrivent dans le même objectif, celui d'assurer un niveau élevé de sécurité sanitaire des produits et éléments issus du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques. Ce dispositif passe par un encadrement de l'ensemble de la chaîne de greffe, qui englobe à la fois les activités de prélèvement et d'administration ou de greffe, l'évaluation des procédés mis en œuvre dans la préparation des greffons et l'autorisation des établissements en charge de leur préparation.

La biovigilance complète cet arsenal de régulation des activités de la chaîne de greffe puisqu'elle s'applique aux produits du corps humain que sont les organes, les tissus et les cellules ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes utilisés en contact avec ces produits. Le système français de biovigilance se distingue du concept européen en ce qu'il concerne non seulement les tissus et les cellules mais également les organes et tous les produits thérapeutiques annexes, y compris ceux utilisés en assistance médicale à la procréation.

Cette surveillance n'a pas de limite dans le temps et concerne aussi bien les donneurs vivants et le suivi post-don que les receveurs et l'efficacité de la greffe. La biovigilance surveille donc un très vaste champ, relativement hétérogène, multidisciplinaire, fortement chargé d'espoir thérapeutique et d'innovation (greffe de visage ou de membres supérieurs, remplacement segmentaire de la trachée par un greffon artériel, greffe de pancréas entier, reins A B O incompatibles...) ce qui nécessite à la fois un regard au cas par cas en raison du caractère unique de chaque greffon et de chaque greffe mais également une vision plus globale sur ces activités médicales en constante évolution.

Enfin, le directeur général de l'Afssaps souhaite au vu de la configuration de cette commission que celle-ci impulse, anime et coordonne le dispositif de surveillance et soit une force de proposition d'axes d'amélioration du système de biovigilance dont les bases sont maintenant posées.

## **2 – TOUR DE TABLE ET PRESENTATION DES EXPERTS**

Les qualités et compétences des experts réunis à l'occasion de cette première commission sont rappelées lors d'un tour de table complété par la présentation des experts excusés. Un document de synthèse reprenant les coordonnées de l'ensemble des membres titulaires et suppléants est distribué sur table.

## **3 – PRESENTATION DE LA BIOVIGILANCE**

La présentation faite en réunion est jointe au présent compte-rendu (annexe 1).  
Ce point d'information n'a pas fait l'objet de débat.

## **4 – APPROBATION DU COMPTE RENDU DE LA COMMISSION NATIONALE DE BIOVIGILANCE DU 29 JANVIER 2010**

Le compte-rendu de la commission nationale de biovigilance du 29 janvier 2010 est adopté à l'unanimité des membres présents sans modifications.

## **5 – ADOPTION DU RAPPORT ANNUEL DE BIOVIGILANCE 2009**

Pour rappel, ce rapport doit être adopté par la commission nationale de biovigilance avant son envoi, au plus tard le 30 juin 2010, au ministre chargé de la santé ainsi qu'à la Commission européenne. Les principaux objectifs de ce rapport sont de fournir une compilation des 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 2009 et d'analyser globalement l'évolution temporelle de la fréquence des événements au cours de la période 2006-2009.

La discussion porte sur le projet de rapport de biovigilance adressé à l'ensemble des membres de la commission.

Ce rapport avait fait l'objet de modifications de forme et de fond avec l'aide du groupe de travail méthodologie comparativement à celui de 2008 afin de répondre aux remarques et limites observées lors de la rédaction du premier document. Il avait été diffusé aux correspondants locaux de biovigilance (CLB) concerné en date du 5 février 2010 afin que la nouvelle version puisse être prise en compte pour la rédaction du rapport 2009.

La discussion porte sur les points suivants du rapport :

### Le réseau des correspondants locaux de biovigilance (CLB)

Au 31 décembre 2009, 443 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule biovigilance de l'Afssaps. Ce chiffre est en très nette augmentation par rapport à celui de 2008 (356 CLB) et témoigne d'une certaine prise de conscience des directeurs d'hôpitaux vis-à-vis des activités de prélèvement et/ou de greffe exercées au sein de leur établissement.

Les experts font remarquer que le nombre d'établissements en lien avec les unités de thérapie cellulaire et les banques de tissus pourrait être une donnée intéressante à intégrer dans le prochain rapport.

### Les activités de prélèvements et de greffes

La présentation quantitative des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules a fait l'objet d'une plus grande exhaustivité grâce aux modifications apportées au format type du rapport annuel de synthèse via la clarification des données attendues de la part des responsables des unités de thérapie cellulaire et des banques de tissus (Cf. compte rendu de la commission du 29/01/2010).

Une remarque est formulée de la part des experts pour regretter l'absence d'obligation réglementaire de rédaction d'un rapport annuel de synthèse de biovigilance de la part des établissements exerçant des activités de prélèvement ou de greffe. En effet, seuls les établissements ayant des activités de transformation et de validation des tissus et des préparations de thérapie cellulaire ainsi que l'Agence de la biomédecine ont l'obligation réglementaire d'adresser à l'Afssaps un rapport annuel de synthèse de biovigilance au plus tard au 30 mars de l'année suivante. Seule une révision du décret régissant la biovigilance pourrait permettre d'étendre le rapport à l'ensemble des correspondants locaux de biovigilance quel que soit leur lieu d'exercice.

### 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 2009. Elles se répartissent en 69 déclarations d'effets indésirables et 84 déclarations d'incidents. Ces déclarations sont majoritairement le fait des CLB exerçant leur activité dans les établissements dotés de structures productrices (banque de tissus ou unité de thérapie cellulaire) ou du CLB de l'Agence de la biomédecine en ce qui concerne les organes.

Les experts soulignent qu'il serait souhaitable que les correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans des établissements de santé dépourvus de banque de tissus ou d'unité de thérapie cellulaire (UTC) déclarent davantage directement les effets indésirables survenant dans leur structure. Il semble en effet que ces correspondants aient tendance à laisser au CLB de la banque de tissus ou de l'UTC ayant fourni les produits thérapeutiques le soin d'effectuer à leur place les déclarations.

A ces déclarations il convient d'ajouter 59 effets indésirables « attendus et non graves » et 2467 incidents rapportés à l'Afssaps uniquement par le biais des rapports annuels de synthèse fournis par les

correspondants locaux de biovigilance des 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, 80 rapports annuels issus de 33 unités de thérapie cellulaire (sur 33), de 37 banques de tissus (sur 37) et de 9 fabricants de produits thérapeutiques annexes (sur 10), ont été adressés à l'Afssaps.

Les effets indésirables et les incidents ont été présentés sous forme de diagrammes circulaires de type camembert de répartition, type de produits par type de produits, afin de rendre la lecture du rapport plus simple. Néanmoins, il est fait remarquer que ce type de présentation doit être utilisé avec prudence lorsque les effectifs sont particulièrement faibles (à titre d'exemple, la figure 10 du rapport illustrant les pourcentages d'effets indésirables rapportés au nombre de greffes par type d'organe doit être interprétée avec précaution en ce qui concerne les données « poumon-pancréas » en raison du très faible nombre d'événements déclarés).

Les experts soulignent par ailleurs la sous-notification évidente en ce qui concerne notamment les effets indésirables tissus et cellules. Cette sous-notification peut en partie s'expliquer par les difficultés rencontrées pour établir l'imputabilité des greffons ou des activités des greffes dans des parcours thérapeutiques où les aléas et certaines complications peuvent être considérés comme « normal » ou attendus. A titre d'exemples, la survenue au décours d'une greffe de tête fémorale d'un syndrome inflammatoire local lié à l'élimination des tissus morts ou l'apparition d'une maladie veino-occlusive grave après allogreffe de moelle liée au conditionnement ne font pas l'objet de déclaration systématique car ces événements sont attendus par les équipes cliniques. Néanmoins, les experts précisent l'intérêt de colliger les événements à l'échelon national via les déclarations de biovigilance pour, notamment, établir un lien de causalité entre leur survenue et certaines pratiques médicales.

Par ailleurs, certains experts soulignent que des bases de données, nationale ou européenne, telle la base ProMISe contenant des informations plus détaillées sur chaque greffe de cellules souches hématopoïétiques pourraient être une source d'information pour la cellule de biovigilance. Il est néanmoins rappelé le contexte réglementaire des déclarations qui ne serait être remplacé par la consultation de bases de données.

Sous réserve de modifications mineures, la commission adopte, à l'unanimité de ses membres présents, le rapport annuel 2009 de la biovigilance.

## **6 – ADOPTION DE LA NOUVELLE FICHE DE BIOVIGILANCE**

Dans la continuité des travaux de la précédente commission, le projet de nouvelle fiche de biovigilance et son guide de remplissage ont fait l'objet d'une présentation destinée à l'adoption des versions définitives élaborées depuis la précédente commission et testés par les CLB lors des 6 derniers mois.

Quelques modifications mineures ont été apportées au modèle présenté lors de la réunion de la commission du 29 janvier 2010 au vu des remarques des utilisateurs :

- Modification de l'échelle de gravité : de 0 à 4, l'échelle va désormais de 1 à 5 pour éviter l'utilisation du "0" qui risque de lisser l'utilisation d'un scoring ultérieur (ex : gravité x imputabilité)
- Modification de l'échelle d'imputabilité : de 0 à 4, l'échelle va désormais de 1 à 5 pour les mêmes raisons.
- Modification des termes "criticité et mesures correctives" en "évaluation locale de la criticité et des mesures prises" pour plus de clarté.
- Modification du terme "récurrence" en "probabilité de récurrence" étant donné que le CLB doit si possible se positionner sur l'éventualité que l'événement se reproduise. Cette notion n'étant pas toujours facile à appréhender à l'échelon local, la réponse "non évaluable" a été ajoutée.
- Modification apportée au niveau de la rubrique "conséquences" : La notion de "conséquences effectives" a été supprimée étant donné qu'elle se situe désormais dans la description de l'événement (partie 4). Ici encore, le zéro de l'échelle a été supprimé.
- les termes "description des mesures correctives mises en œuvre" ont été précisés par les termes "Description des mesures mises en œuvre localement pour diminuer la criticité (RxC)"
- Dans la partie 6, la possibilité de réponse "ne sait pas" (NSP) a été supprimée.

Concernant le guide, la version présentée à la commission de janvier et la version actuelle diffèrent par :

- un encadré précisant d'emblée la nécessité de renseigner cette fiche lors de la déclaration initiale et lors de la clôture de l'événement.
- l'Agence de la biomédecine (ABM) a été ajoutée dans l'encadré précisant les modalités de déclaration en cas d'urgence.

Les experts soulignent la nécessité d'ajouter les donneurs d'organes avec arrêt cardiaque et respiratoire persistant aux statuts des donneurs déjà mentionnés dans la fiche.

En conséquence, sous réserve des modifications précitées quant au statut des donneurs, la Commission approuve à l'unanimité des membres présents ce projet de nouvelle fiche et son guide de remplissage. Ceux-ci seront transmis pour avis à l'ABM et présentés au directeur général de l'Afssaps pour publication d'une nouvelle décision.

## **7 - PRESENTATION DE LA PROBLEMATIQUE « TRANSPORT ET INTERFACES » CONCERNANT LES CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES (CSH)**

Une première réunion relative à l'organisation du transport et des interfaces concernant les CSH lorsque le site de prélèvement et le site de distribution sont distants a eu lieu le 30 avril 2010. Cette thématique a été retenue en raison des déclarations régulières en biovigilance concernant des non-conformités ou des incidents mettant en cause l'organisation des transports des CSH ou la transmission des documents de sélection clinique.

En ce qui concerne le transport, son financement étant le plus souvent confié à l'unité de greffe, il en résulte que celle-ci organise fréquemment l'acheminement des greffons depuis l'unité de prélèvement (ou l'UTC de proximité du centre donneur) vers l'UTC de proximité dont elle dépend sans que le (ou les) responsable(s) de l'UTC (ou des UTC) concernées n'ai(en)t validé le circuit et les conditions de transport. Cette situation fait endosser au responsable de l'UTC une validation de fait. La dissociation entre « responsabilité opérationnelle » et « responsabilité financière » dans ce domaine devrait être rappelée d'une part aux directeurs des établissements de santé qui possèdent des services de greffes de produits de thérapie cellulaire, des services de prélèvements ou de collectes de cellules souches hématopoïétiques et d'autre part aux directeurs des établissements de santé qui possèdent des unités de thérapie cellulaire.

Par ailleurs, lors de la constatation d'une non-conformité, la gestion de l'enquête est délicate étant donné que les investigations, le plus souvent réalisées via le CLB de l'UTC, se font sur un système non approuvé. Enfin, bien que pouvant s'appuyer sur une méthodologie mise en œuvre par le registre France greffe de moelle (RFGM) (cas des transports via des transporteurs reconnus par RFGM), la validation du circuit et des conditions de transport par un service de greffe fait très rarement partie de ses domaines de compétence.

En ce qui concerne les interfaces documentaires, certaines UTC ne disposent pas de la fiche de sélection clinique du donneur (questionnaire d'aptitude médicale) mais simplement d'un certificat de « conformité » qui ne permet pas de connaître les antécédents devant faire l'objet d'une information lors de la distribution de la préparation de thérapie cellulaire. (cas notamment pour les donneurs prélevés en dehors du territoire national). De plus, en situation intrafamiliale, le manque d'homogénéité sur le plan national des questionnaires d'aptitude (non gérés par le Registre France Greffe de Moelle) peut poser quelques difficultés.

Enfin, le groupe de travail a également initié une réflexion sur la problématique de l'hétérogénéité du questionnaire médical d'aptitude pour les donneuses de sang placentaire

Ce travail sera poursuivi au cours de l'année 2010 par une deuxième réunion du groupe au second semestre dans le but d'établir un calendrier d'actions sur les mesures correctives à mettre en œuvre.

## **8 - PRESENTATION DES SUGGESTIONS DES EXPERTS POUR DE PROCHAINES THEMATIQUES DE REFLEXIONS SUR LES ORGANES, TISSUS ET CELLULES**

Dans l'objectif d'amélioration continue de la qualité, la cellule de biovigilance a adressé à l'ensemble des experts de la commission un courriel destiné à recueillir leur suggestion de thématiques sur des travaux susceptibles d'être menés par les experts de la commission et la cellule de biovigilance au cours de cette nouvelle mandature.

Ces thématiques (cf. présentation ci-jointe en annexe 2) ont été succinctement présentées aux experts afin de retenir un sujet par catégorie de produit.

Dans le domaine des cellules, les experts ont unanimement souhaité que soient poursuivis les travaux initiés sur le thème du transport et des interfaces (cf. point 7).

Dans le domaine des tissus, les experts ont unanimement souhaité la mise en œuvre d'un référencement des effets indésirables attendus et inattendus, graves et non graves, dans le domaine des greffes de cornées afin d'explicitier davantage les événements devant faire l'objet d'une déclaration immédiate. Cette thématique « cornée » est le point d'entrée d'un travail qui pourrait par la suite être étendu à l'ensemble des produits thérapeutiques entrant dans le champ de la biovigilance.

Dans le domaine des organes, les experts ont unanimement souhaité un bilan des événements indésirables survenus chez les patients greffés à partir d'organes (reins et foies) issus de donneurs présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant. Ce travail pourrait être mené conjointement avec l'Agence de la biomédecine.

## **9 – CLOTURE**

L'ordre du jour étant épuisé, la séance est levée à 17h05.