

Le rapport annuel Biovigilance 2010



Contact : AFSSAPS, Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
Cellule de biovigilance, Dr Jacques GALDBART
143/147 bd Anatole France. 93285 Saint-Denis Cedex
Tél : 01 55 87 35 66 Fax : 01 55 87 34 92 Mail : biovigilance@afssaps.sante.fr

Sommaire

Introduction.....	4
1. Les données 2010.....	6
1.2 Les sources de données	6
1.2 Les CLB et les déclarations	7
1.3 Les activités de prélèvements et de greffes : données générales.....	11
1.3.1 Le nombre total de donneurs prélevés (ou d'actes de prélèvement) sur le territoire national	11
1.3.2 Le nombre total de greffons validés.....	12
1.3.3 Le nombre total de greffons distribués.....	12
1.3.4 Nombre total de patients greffés (ou d'actes de greffe) en France	13
1.3.5 Nombre total de greffons importés et exportés	14
1.4 Les effets indésirables	15
1.4.4 La gravité des effets indésirables tissus-cellules.....	27
1.4.5 Les EI mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèses	28
1.5 Les incidents	29
1.5.1 Les incidents ayant fait l'objet d'une déclaration en 2010.....	29
1.5.2 La gravité des incidents tissus-cellules.....	33
1.5.3 La localisation des incidents dans la chaîne thérapeutique.....	33
1.5.4 Les incidents mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèse.....	34
2 Les évolutions des déclarations	36
2.1 Les effets indésirables	37
2.2 Les incidents	37
3 Les autres faits marquants de l'année 2010	38
3.1 Greffes dérogatoires.....	38
3.2 Evolution de la fiche de déclaration de biovigilance	39
4 Harmonisation européenne en biovigilance	41
3.3 Commission nationale de biovigilance.....	42
3.4 Réunions, groupes de travail, congrès.....	42
Conclusion et synthèse	43
Rappel du contexte réglementaire.....	45
Textes nationaux	45
Textes communautaires	45

Liste des abréviations

ABM	Agence de la biomédecine
AFSSAPS	Agence de sécurité sanitaire des produits de santé
BDT	Banque de tissus
CLB	Correspondant local de biovigilance
CLB ABM	Correspondant local de biovigilance de l'Agence de la biomédecine
CLB ES	Correspondant local de biovigilance d'un établissement de santé
CNBV	Commission nationale de biovigilance
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique
DEMEB l'AFSSAPS)	Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (de
EI	Effet indésirable
EIG	Effet indésirable grave
ES	Etablissement de santé (préleveur et/ou greffeur)
PMO	Prélèvement multi-organes
PTA	Produit thérapeutique annexe
RAS	Rapport annuel de synthèse (ou rapport de synthèse annuel)
RIG	Réaction indésirable grave
UTC	Unité de production des préparations de thérapie cellulaire

Introduction

La Commission nationale de biovigilance a vu son mandat renouvelé pour une période de 3 ans à compter du 29 avril 2010. A l'occasion de la première séance de cette nouvelle mandature, le Directeur général de l'Afssaps a souhaité intervenir pour rappeler le travail effectué et le placer en perspective des missions à venir. Son intervention est synthétisée ci-dessous.

Ainsi, ces trois dernières années ont été des années structurantes pour la mise en place de la biovigilance.

- La biovigilance, définie et organisée par le décret 12 décembre 2003, modifié par le décret du 17 juillet 2007 est ainsi une des dernières née dans la famille des vigilances des produits de santé entrant dans le champ de compétence de l'Afssaps après la pharmacovigilance mise en place au début des années 70, l'hémovigilance organisée en 1994, la matériovigilance en 1996, la réactovigilance et la cosmétovigilance en 2004.

La création de la CNBV en tant qu'instance officielle est un élément fondamental de la structuration du système national de biovigilance. Les attributions, larges, de la CNBV consistent notamment à proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et à donner un avis au Directeur général de l'Afssaps sur les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents ou effets indésirables se reproduisent. La CNBV adopte également le rapport annuel de biovigilance et le Ministre chargé de la santé peut lui demander un avis sur toute question ayant trait à son domaine de compétence.

La Commission a donc vocation à apporter un soutien à l'Afssaps qui est chargée de définir les orientations de la biovigilance, d'animer et de coordonner les actions des différents intervenants et de veiller au respect des procédures de biovigilances, notamment en établissant et en tenant à jour la liste des correspondants locaux.

La création de groupes de travail qui lui sont rattachées doit permettre à la CNBV de structurer et d'étoffer ses travaux.

Les trois dernières années ont été consacrées à la création d'outils méthodologiques comme la fiche de déclaration ou le guide de biovigilance. La production de méthodologie est importante pour les systèmes en cours de structuration, et un travail de fond sur ces aspects doit être maintenu, en concertation avec la Commission, au travers d'un groupe de travail « méthodologie » et les professionnels.

Elles ont vu la consolidation du réseau des correspondants locaux de biovigilance, au nombre de 443 fin décembre 2009. Ce chiffre en nette augmentation par rapport à 2008 tend à démontrer l'implication active et croissante des établissements de santé pour la mise en place effective d'une vigilance concernant leur activité de prélèvement ou de greffe.

En termes de bilan on peut retenir :

- la publication de recommandations concernant « la richesse en granuleux des préparations de thérapie cellulaire et la survenue d'effets indésirables de type neurologique », s'appuyant sur le groupe de travail « cellules » ainsi qu'une réflexion menée suite à des déclarations d'effets indésirables sur les sorties tardives d'aplasie ;
- les mesures à mettre en œuvre pour la conservation des échantillons cellulaires et sanguins concernant les donneurs et les receveurs identifiées lors des travaux d'un groupe de travail « échantillothèque » qui ont fait l'objet de propositions, adressées à la Direction générale de la santé, encore en cours de réflexion.

Ces exemples, dont certains sont encore en cours, illustrent les missions de la Commission en termes de force de proposition.

Le système de biovigilance a été construit sur le principe d'un réseau articulé entre les différents professionnels de ce domaine et les autres vigilances concernées, que ce soit à l'échelon national, avec l'aide du comité de coordination des vigilances mis en place par l'Afssaps, qu'à l'échelon local, où les acteurs de la biovigilance doivent pouvoir interagir avec d'autres professionnels de santé investis d'un rôle en matière de veille ou de gestion des risques. Les Agences régionales de santé s'inscrivent désormais également dans ce réseau.

- Mise en perspective du système de biovigilance français dans le paysage européen

Le système national de biovigilance s'inscrit dans un mouvement plus général de renforcement de la sécurité sanitaire des greffons, dans lequel la France a joué un rôle anticipateur par rapport à la démarche européenne qui se met actuellement en place suite à la publication de la Directive 2004/23/CE définissant un cadre européen pour les tissus et les cellules.

Par delà le niveau national, les dernières années sont marquées par la mise en place progressive d'un échelon européen voire international, piloté par la Commission européenne en coopération avec l'OMS. 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, multi-disciplinaire, 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 ABO 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.

La Commission est configurée de façon à impulser, animer et coordonner le dispositif de biovigilance compte tenu de sa composition qui associe aux institutions des représentants des activités concernées sur le terrain et l'Afssaps compte fortement sur elle pour être force de proposition d'axes d'amélioration du système de biovigilance dont les bases sont maintenant posées.

1. Les données 2010

Le Directeur général de l'Afssaps a visé, le 21 janvier 2011, une décision fixant le nouveau modèle de rapport annuel de synthèse des effets indésirables et des incidents prévu à l'article R.1211-45 du code de la santé publique. Ce nouveau modèle a été élaboré en tenant compte des données recueillies dans les rapports annuels adressés par l'ensemble des producteurs en 2008 et 2009 et des modifications de la trame du format type proposées en 2009. Un des objectifs des évolutions proposées a été de clarifier les données générales d'activités des structures. Cette décision a été publiée au Journal Officiel du 5 mars 2011. Aussi, les données 2010 adressées à l'AFSSAPS par les correspondants locaux de biovigilance (CLB) des établissements producteurs de tissus, de préparations de thérapie cellulaire, de produits thérapeutiques annexes ainsi que par l'ABM en ce qui concerne les organes ont été recueillies conformément à ce nouveau modèle.

1.2 Les sources de données

Pour la rédaction de ce rapport, l'AFSSAPS s'est appuyée à la fois sur les rapports de synthèse des CLB des établissements producteurs qui ont été réceptionnés entre le 15 mars et le 5 mai 2011 ainsi que sur les déclarations des CLB réceptionnées par la cellule de biovigilance du 1^{er} janvier au 31 décembre 2010.

Au total, 186 déclarations ont été reçues à l'AFSSAPS en cours d'année 2010. Elles se répartissent en 77 déclarations d'effets indésirables et 109 déclarations d'incidents.

Ce chiffre est en nette augmentation par rapport aux données de 2009 avec un gain de l'ordre de 22% en partie lié aux déclarations relatives aux produits thérapeutiques annexes (PTA – voir partie 1.5) et au plus grand nombre de déclaration relatives aux organes (voir partie 1.2).

77 rapports annuels ont été adressés à l'AFSSAPS. Ils émanent de :

- 34 unités de thérapie cellulaire et de 35 banques de tissus autorisées au titre des articles R.1243-2 et R.1243-5 du code de la santé publique ;
- 9 fabricants de PTA ;
- l'Agence de la biomédecine.

L'analyse de leur contenu relève 2107 événements ou non-conformités qui en raison de leur faible impact n'ont pas fait l'objet de déclaration en cours d'année mais uniquement d'une synthèse dans l'annexe au rapport annuel (voir histogramme 2 et chapitre 1.5.4). Ces événements feront dorénavant l'objet de déclarations au fur et à mesure si il s'avère qu'ils entrent dans le champ de la biovigilance.

Il est à noter en 2010 :

- la fermeture effective des banques de tissus de l'Etablissement français du sang (EFS) situées à Rennes, Angers et Poitiers le 7 mai 2010 ainsi que la fermeture le 31 décembre 2010 du site de Rouen Bois-Guillaume. Ces banques n'ont pas adressé de rapport d'activité « tissus », le transfert de leur stock sur la banque de tissus de l'EFS site de Tours ayant été effectif fin 2009 début 2010 ;
- La création d'une nouvelle banque de tissus (Société TLB de Nice) le 2 décembre 2010. Ses activités n'étant pas effectives en 2010, elle n'a pas adressé de rapport annuel ;
- Le transfert de responsabilité des activités de l'unité de thérapie cellulaire et de la banque de tissus de l'EFS site de Saint-Pierre de la Réunion au Centre hospitalier de Saint-Pierre.

Par ailleurs, le fabricant de produits thérapeutiques annexes Invitrogen-Lifetech n'a pas envoyé de rapport annuel de synthèse. Un courrier de rappel concernant ses obligations réglementaires sera adressé par le Directeur de l'Afssaps à cet établissement.

L'ensemble des données a fait l'objet d'une extraction destinée à répondre aux attentes de la directive 2006/86/CE concernant la transmission annuelle par l'autorité compétente auprès de la Commission européenne de la synthèse des réactions et incidents indésirables graves relatifs aux tissus et aux cellules (voir définitions au chapitre 4.2). Les formats d'échange de données tels que spécifiés dans le corps de la directive figurent dans les tableaux 16 et 18.

1.2 Les CLB et les déclarations

Au 31 décembre 2010, 462 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule biovigilance de l'AFSSAPS. Leur répartition est la suivante :

- 29 médecins / infirmiers de la coordination des prélèvements
- 35 médecins / infirmiers d'anesthésie/réanimation
- 48 médecins / infirmiers de bloc opératoire
- 19 infirmiers autres
- 53 chirurgiens orthopédistes
- 23 chirurgiens autres
- 65 pharmaciens (assurance de la qualité, pharmacie à usage intérieur)
- 12 médecins ou pharmaciens biologistes
- 127 médecins autres (ophtalmologistes, néphrologues, oncologues...)
- 15 directeurs d'établissement, affaires réglementaires
- 36 autres fonctions

Ce chiffre est en légère augmentation par rapport à 2009 (443 CLB enregistrés au 31 décembre 2008) et illustre l'atteinte probable du plein effectif en ce qui concerne la représentation des établissements exerçant des activités de prélèvement, de transformation ou de greffe d'organes, de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire.

Il est à noter que les 42 CLB exerçant leur fonction au sein de banques de tissus ou d'unité de thérapie cellulaire ou au sein d'établissements de santé dotés d'une BT ou d'une UTC, réalisent la très forte majorité des déclarations relatives aux cellules et aux tissus.

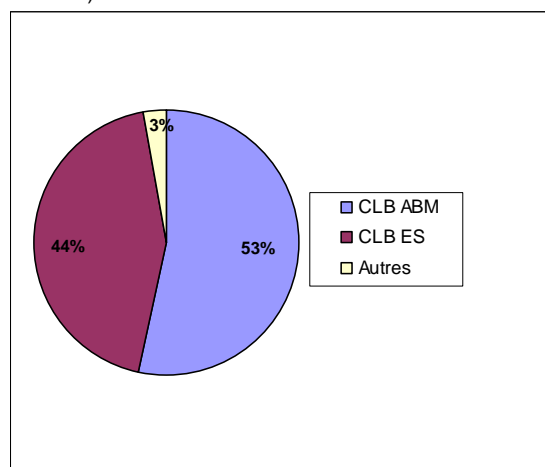
En 2010, le délai moyen de signalement (du professionnel de santé au CLB) était de 34 jours (43 jours pour les organes, 30 jours pour les cellules et 28 jours pour les tissus) et le délai moyen de déclaration (du CLB à l'AFSSAPS) de 13 jours (4 jours pour les organes, 35 jours pour les cellules et 3 jours pour les tissus). Pour mémoire, les délais légaux sont de 48 heures pour le signalement quel que soit le type d'incident ou d'effet pour le professionnel de santé et de 48 heures pour les déclarations d'évènements graves et de 15 jours pour les déclarations des autres évènements par le CLB. Ces délais moyens observés sont stables par rapport à 2009 (32 et 22 jours respectivement). Ces délais moyens sont stables par rapport à 2009 (32 et 22 jours respectivement).

Répartitions des déclarations par type de produits et par type d'évènements

• Concernant les organes

105 déclarations « Organes » ont été réceptionnées en 2010 et se répartissaient comme suit :

Figure 1. Origine des déclarations « organes » (EIs + incidents)



* Correspondant local de biovigilance de l'ABM

** Correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé

Bien que restant la principale source des déclarations relatives aux organes, l'Agence de la biomédecine via son correspondant local de biovigilance a cette année vu sa part plus limitée. En effet, elle ne représente que 53% de l'ensemble des déclarations (voir fig. 1) versus 66% en 2009 et 61% en 2008. Cette baisse est observée à la fois sur les déclarations d'effets indésirables (33% de l'ensemble en 2010 versus 36% en 2009) et sur les déclarations d'incidents (66% en 2010 versus 82% en 2009). Celle-ci peut en partie être due à la politique d'incitation aux déclarations de biovigilance par les ES réalisée par l'ABM via l'envoi d'un courrier type lorsqu'elle est informée d'un événement non déclaré à l'AFSSAPS.

Figure 2. Origines des déclarations d'EIs- organes

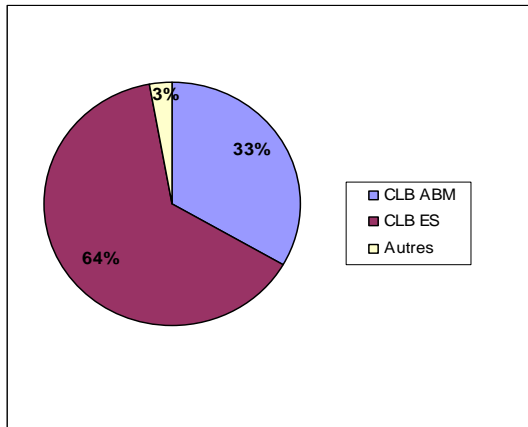
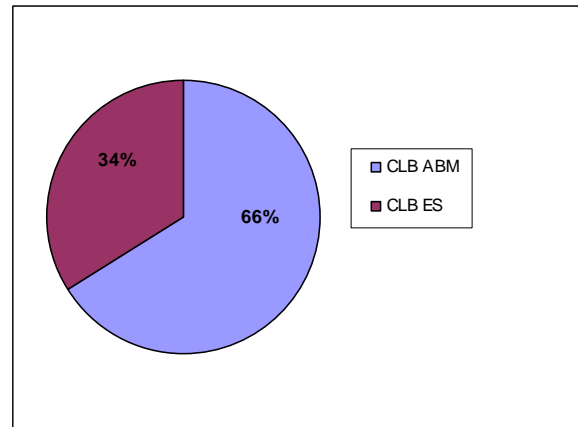


Figure 3. Origine des déclarations d'incidents -organes

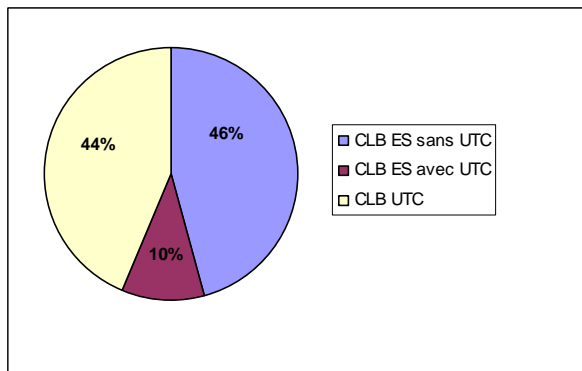


Il est important de rappeler que les fonctions de l'ABM de répartition/attribution de greffons dans la chaîne de greffe des organes amènent ipso facto ses services de régulation et d'appui en première ligne pour gérer l'alerte lors de l'observations d'incidents pendant les prélèvements. Ceci conduit dès lors son CLB à faire un grand nombre de déclarations. En ce qui concerne les effets indésirables, la plus grande part de déclarations réalisée par les CLB des ES peut s'expliquer en partie par l'incitation faite par le CLB de l'ABM, lorsqu'il a connaissance de la survenue d'un effet indésirable non déclaré, de l'envoi d'un

• Concernant les **cellules**

48 déclarations « cellules » ont été réceptionnées en 2010 et se répartissaient comme suit :

Figure 4. Origine des déclarations « cellules » (EIs + incidents)



Les déclarations « cellules » sont toujours majoritairement le fait de CLB appartenant soit à une UTC soit à un établissement doté d'une UTC (56%). Néanmoins, la part des déclarations réalisées directement par des CLB sans lien direct avec une UTC augmente, ce qui peut traduire une plus forte adhésion des équipes en charge des patients à la culture du signalement puis à la déclaration.

* Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé non doté d'une unité de thérapie cellulaire

** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé doté d'une unité de thérapie cellulaire

*** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'une unité de thérapie cellulaire hors établissement de santé

Figure 5. Origine des déclarations d'EIs-cellules

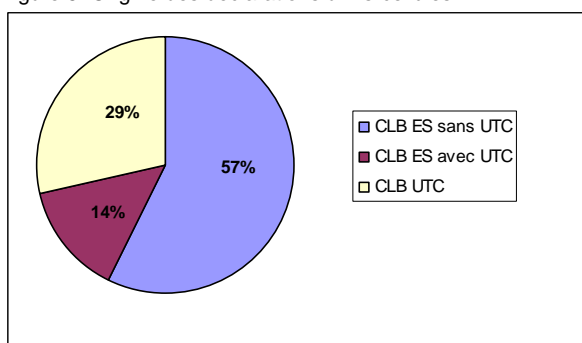
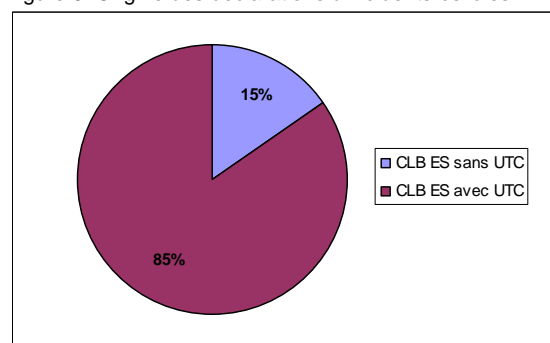


Figure 6. Origine des déclarations d'incidents-cellules



Les déclarations d'effets indésirables sont logiquement effectuées par les CLB des établissements de santé (71% - voir figure 5) et celles concernant les incidents sont très majoritairement effectuées par les CLB des UTC ce qui s'explique aisément par la survenue des incidents ou de leur observation sur le site de production (85% - voir figure 6).

- Concernant les **tissus**

16 déclarations « tissus » ont été réceptionnées en 2010 et se répartissaient comme suit :

Figure 7. Origine des déclarations « tissus » (EIs + incidents)

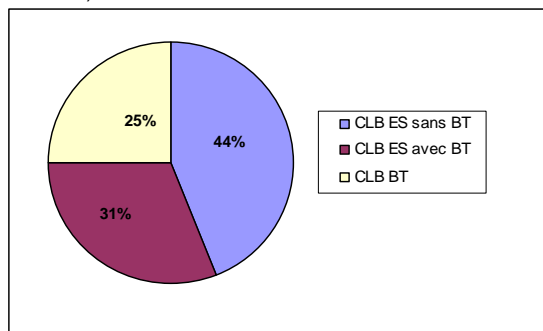


Figure 9. Origine des déclarations d'incidents-tissus

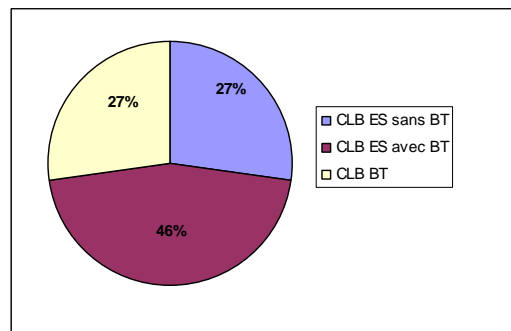
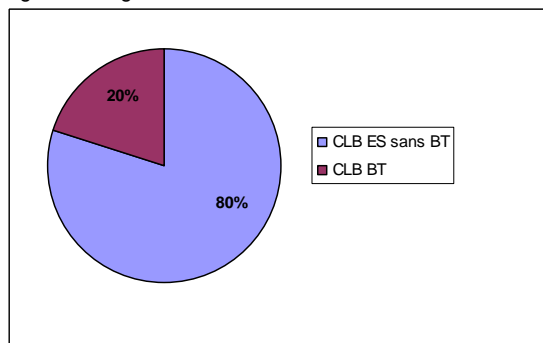


Figure 8. Origine des déclarations d'EIs-tissus



A contrario des autres type de produits (organes et cellules), les déclarations concernant les tissus, bien que numériquement peu nombreuses, sont plus fréquemment le fait de correspondants locaux situés dans des établissements ne possédant pas de banque de tissus en leur sein. Cette situation était déjà présente en 2008 et 2009.

- Concernant les **produits thérapeutiques annexes**

La cellule de biovigilance gère les déclarations ayant trait aux produits thérapeutiques annexes (PTA). Elle peut également être destinataire de déclarations concernant des dispositifs médicaux entrant en contact avec le produit thérapeutique, organe, tissu ou cellule, à une étape quelconque de sa préparation ou de déclarations ayant trait à l'usage de médicaments que ceux-ci soient administrés à un donneur vivant ou à un receveur ou bien mis en contact avec le produit thérapeutique lors de sa préparation. Ces déclarations sont dès lors enregistrées dans la base de biovigilance et transmises en matériovigilance ou en pharmacovigilance pour gestion.

En 2010, 17 déclarations mettant en cause la qualité intrinsèque des dispositifs ont été adressées en biovigilance. Deux d'entre elles ont été adressées directement à l'AFSSAPS par les fabricants concernés, les autres émanant de correspondants locaux dans des établissements de santé.

Répartitions des signalements par régions

- Localisation géographique des signalements ayant fait l'objet d'une déclaration :



Il est à noter que deux signalements ont été effectués par un département d'Outre-mer (l'île de la Réunion).

1.3 Les activités de prélèvements et de greffes : données générales

Il faut ici rappeler que les incidents de biovigilance concernent non seulement les événements survenus ou mis en évidence après la validation finale du produit (la validation finale étant l'acte permettant de considérer le produit comme potentiellement greffable ou distribuable par l'UTC, la BT ou par un dépôt) mais aussi les événements survenus avant cette validation et susceptibles d'engendrer une perte de chance pour un receveur voire un risque pour un donneur vivant (risque lié à son « re-prélèvement »).

La notion de produit distribué (la distribution correspondant à la délivrance du ou des produits en fonction des besoins, au vu de la prescription médicale nominative) permet de refléter le nombre moyen de greffons utilisés par acte de greffe.

Les données d'activités mentionnées dans le présent rapport pourront être différentes de celles retrouvées dans d'autres rapports d'activités (rapport de l'ABM, rapport de l'EFS, ...) puisqu'elles ne concernent pas exactement les mêmes items. De plus, ces données doivent être lues à titre informatif. Elles ont été collectées dans le but d'estimer les volumes de chaque activité afin d'avoir un dénominateur pertinent pour comparer le nombre d'effets et d'incidents observés pour chaque type de produits.

1.3.1 Le nombre total de donneurs prélevés (ou d'actes de prélèvement) sur le territoire national

Pour les donneurs vivants de tissus/cellules, si plusieurs prélèvements ont été effectués à des temps opératoires différents, les donneurs ont été comptabilisés autant de fois que de nombre de prélèvements réellement effectués (ex : si 2 cytaphérèses ont été réalisées en 48h pour un même donneur, 2 « donneurs » prélevés ont été comptés même si ces dons ne permettent de faire qu'un seul produit). Les donneurs vivants représentent l'intégralité des donneurs de cellules tandis qu'ils représentent environ les trois quarts des donneurs de tissus. De plus, concernant les tissus provenant de donneurs vivants, près de 65% sont issus de collectes de résidus opératoires.

Tableau 1. Nombre de donneurs d'organes prélevés sur le territoire national* :

Nature de l'organe	Nombre de donneurs prélevés
Cœur	376
Cœur-Poumon	19
Foie	1141
Intestin	10
Pancréas / Ilots	121/84
Poumon	229
Rein	1739

* Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 2. Nombre de donneurs de cellules prélevés sur le territoire national (ou nombre d'actes de prélèvement) :

Nature des cellules	Nombre d'actes de prélèvement
CSH périphériques - allogéniques	749
CSH périphériques - autologues	4992
CSH médullaires - allogéniques	379
CSH médullaires - autologues	36
CSH placentaires	7425
CSH médullaires autologues en orthopédie	256
Lymphocytes allogéniques	103
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1256
Total	15196

Tableau 3. Nombre de donneurs de tissus prélevés sur le territoire national (ou nombre d'actes de prélèvements) :

Nature du tissu	Nombre de donneurs prélevés
Artère	349
Cornée	5982
Placenta pour MA*	87
Ménisque/cartilage	12
Os massif	108
Parathyroïde autologue	108
Peau	176
Rotule	0
Tendon/ligament	11
Tête fémorale	18808
Cœur pour Valve	192
Veine	3144
Volet crânien autologue	296
Total	29273

* Membrane amniotique

1.3.2 Le nombre total de greffons validés

- Pour les organes, le nombre total de greffons validés correspond au nombre d'organes prélevés.
- Pour les tissus/cellules : Lorsqu'un tissu ou des cellules prélevés ont donné lieu à plusieurs greffons, par principe il a été compté le nombre de greffons obtenus (exemple : si 1 prélèvement de cytaphérèse aboutit à 2 poches validées, 2 greffons sont comptés ; si 1 tête fémorale est transformée en 1 héli-tête, 1 chips et 1 copeau validés, 3 greffons sont comptés). Les greffons importés qui ont transité par une BT ou une UTC française pour être validés avant leur distribution sur le territoire national ont également été comptés parmi les greffons validés.

Tableau 4. Nombre d'organes prélevés/validés* :

Nature de l'organe	Nombre d'organes prélevés
Cœur	376
Cœur-Poumon	19
Foie	1182
Intestin	10
Pancréas / Ilots	121/84
Poumon	272
Rein	3140
Total	5204

* Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 5. Nombre de préparations de thérapie cellulaire (PTC) validées :

Nature de la PTC	Nombre de PTC validées
CSH périphériques - allogéniques	1231
CSH périphériques - autologues	9376
CSH médullaires - allogéniques	488
CSH médullaires - autologues	42
CSH placentaires	2266
CSH médullaires autologues en orthopédie	271
Lymphocytes allogéniques	424
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1256
Total	15354

Tableau 6. Nombre de tissus validés :

Nature du tissu	Nombre de tissus validés
Artère	506
Cornée	4900
Membrane amniotique	2500
Ménisque/cartilage	20
Os massif	238
Os viro-inactivé	21930
Parathyroïde autologue	108
Peau (m ²)	22.27
Rotule	0
Tendon/ligament	17
Tête fémorale cryo	2651
Valve cardiaque	83
Veine	585
Volet crânien autologue	287
Total (hors peau)	33825

Il est à noter, concernant la validation des PTC et des tissus que celle-ci peut s'effectuer avec un décalage de plusieurs semaines par rapport à leur prélèvement chez les donneurs vivants étant donné leur sécurisation possible via le recontrôle sérologique des donneurs en post-don. En conséquence, les greffons validés peuvent avoir été prélevés en 2009 et de la même façon, des greffons prélevés en 2010 peuvent n'être comptabilisables parmi les greffons validés qu'en 2011.

1.3.3 Le nombre total de greffons distribués

Pour les tissus/cellules : si des greffons ont été regroupés (ou a contrario si un greffon a été divisé) lors de leur distribution, par principe un seul greffon a été compté (exemple : si 2 poches de cytaphérèse sont regroupées lors de leur décongélation pour répondre à la prescription médicale, seul 1 greffon distribué est compté).

A noter : la notion de distribution au vu d'une prescription médicale nominative n'a pas d'équivalence en ce qui concerne les activités « organes » où le prélèvement et la greffe sont particulièrement liés. En conséquences, seul le nombre total de greffes réalisées est exploitable (cf. paragraphe 1.3.4).

Tableau 7. Nombre de PTC distribuées :

Nature de la PTC	Nombre de greffons distribués
CSH périphériques - allogéniques	1122
CSH périphériques - autologues	3566
CSH médullaires - allogéniques	478
CSH médullaires - autologues	31
CSH placentaires	350
CSH médullaires autologues en orthopédie	259
Lymphocytes allogéniques	164
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1255
Total	7225

Tableau 8. Nombre de tissus distribués :

Nature du tissu	Nombre de tissus distribués
Artère	462
Cornée	4231
Membrane amniotique	2212
Ménisque/cartilage	18
Os massif	213
Os viro-inactivé	19970
Parathyroïde autologue	0
Peau (m ²)	14,33
Rotule	0
Tendon/ligament	23
Tête fémorale cryo	2458
Valve cardiaque	149
Veine	566
Volet crânien autologue	159
Total (hors peau)	30461

1.3.4 Nombre total de patients greffés (ou d'actes de greffe) en France

Si un patient a été greffé plusieurs fois à des temps différents, celui-ci est compté autant de fois que d'actes de greffes. En effet, chaque acte de greffe est potentiellement à risque de survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. Les patients greffés avec des greffons importés ont également été comptabilisés. Par contre, lors de l'exportation de produits, aucun patient n'a été considéré comme greffé lorsque le destinataire était une autre banque étrangère tandis que les patients ont été comptabilisés lorsque l'exportation était réalisée directement à leur attention auprès d'un établissement de santé.

Tableau 9. Nombre de greffes d'organes *

Nature de l'organe	Nombre de greffes d'organes
Cœur	356
Cœur-Poumon	19
Foie	1092
Intestin	9
Pancréas	96
Poumon	244
Rein	2892
Total	4708

* Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 10. Nombre d'administrations de PTC

Nature de la PTC	Nombre d'administrations de PTC
CSH périphériques - allogéniques	968
CSH périphériques - autologues	2983
CSH médullaires - allogéniques	457
CSH médullaires - autologues	29
CSH placentaires	241
CSH médullaires autologues en orthopédie	259
Lymphocytes allogéniques	137
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1117
Total	6191

Tableau 11. Nombre de patients greffés ou d'actes de greffes tissulaires

Nature du tissu	Nombre de patients greffés
Artère	334
Cornée	4141
Membrane amniotique	1933
Ménisque/cartilage	18
Os massif	211
Os viro-inactivé	15680
Parathyroïde autologue	0
Peau	116
Rotule	0
Tendon/ligament	23
Tête fémorale cryo	2130
Valve cardiaque	149
Veine	388
Volet crânien autologue	159
Total	25282

1.3.5 Nombre total de greffons importés et exportés

En ce qui concerne les tissus et les cellules/PTC importés ou exportés, les données générales d'activité des structures incluent :

- les prélèvements effectués en dehors du territoire national lorsque les produits sont importés directement d'un établissement de santé
- les activités de greffes lorsqu'elles sont effectuées en dehors du territoire national uniquement pour les produits exportés directement vers un établissement de santé.

Les activités d'exportation vers une banque étrangère (cessions internationales) ne sont pas comptabilisées. De la même façon, les activités d'importation pour transformation suivies d'exportation sans mise sur le marché national des produits ne figurent pas dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 12. import/export d'organes

Nature de l'organe	import**	export**
Cœur	7	3
Cœur-Poumon	0	0
Foie	4	12
Intestin	0	0
Pancréas	1	1
Poumon	1	0
Rein	1	6
Total	14	22

** Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 13. import/export de PTC

Nature de la PTC	import	export
CSH périphériques - allogéniques	412	52
CSH médullaires - allogéniques	157	30
CSH placentaires	203	68
Lymphocytes allogéniques	43	9
Total	815	159

Tableau 14. import/export de tissus

Nature du tissu	import	export
Artère	42	17
Cornée	0	151
Ménisque/ cartilage	13	0
Os massif	44	1
Os viro-inactivé	2227	1493
Peau (m ²)	3,6	0
Tendon/ ligament	2	0
Valve cardiaque	56	85 cœurs
Total (hors peau)	2384	1747

1.4 Les effets indésirables

Le nombre total de déclarations d'effets indésirables pour l'année 2010, quelle que soit leur gravité, était de 77.

Le tableau 15 donne la répartition par typologie des 81 effets indésirables mentionnés dans les 77 déclarations reçues (3 déclarations font état de plus d'un EI), toutes gravités confondues, attendus ou inattendus, indépendamment de l'imputabilité du greffon ou de l'acte de prélèvement/greffe dans leur survenue et enquêtes en cours ou terminées.

Tableau 15. Typologie des EI

Typologies	Greffons			Total
	Organes	Tissus	Cellules	
Infection bactérienne	5	0	3	8
Infection fongique	0	1	0	1
Infection virale (réactivation)	1	0	1	2
Infection virale (séroconversion)	4	1	0	5
Complication tumorale	1	0	1	2
Mauvaise ou non prise de greffe	3	3	7	13
Autre complication clinique per ou post-greffe précoce ($\leq 15j$)	14	0	18	32
Autre complication clinique post-greffe tardive ($> 15j$)	2	0	1	3
Autre manifestation biologique isolée	0	0	3	3
Autres effets	1	0	2	3
Total	40	5	36	81

Cinq séroconversions virales ont été déclarées en 2010 ; pour 3 d'entre elles, l'imputabilité du greffon ou de l'acte de greffe a été exclu (erreur d'interprétation des résultats dans 1 cas, possible contamination intrafamiliale dans 1 cas et enquête en cours en hémovigilance dans 1 cas), 1 séroconversion à cytomégalovirus a été déclarée en post-greffe rénale (liée à une erreur de transcription de résultats intermédiaires qui a fait l'objet de mesures correctives) et 1 séroconversion vis-à-vis du virus de l'hépatite B à 31 mois post-greffe hépatique dérogatoire. Cette dernière déclaration a fait l'objet d'un groupe de travail ad hoc associant des experts cliniciens et virologues ainsi que l'Agence de la biomédecine. Celui-ci a abouti d'une part, à la diffusion le 15 avril 2011 d'un courrier spécifique destiné aux 9 équipes de greffes ayant eu en charge des receveurs hépatiques qui ont présenté des apparitions d'anticorps anti-HBc en post-greffe afin de leur recommander la mise en œuvre d'un suivi spécifique et prolongé et d'autre part, à la rédaction d'un courrier général destiné cette fois à l'ensemble des équipes de greffes hépatiques pour les informer sur le contexte particulier des greffes dérogatoires et sur le suivi à mettre en place.

Le nombre total d'effets indésirable « organes » est inférieur au chiffre mentionné dans le rapport annuel de synthèse de l'ABM (42 EIs). Ce différentiel s'explique d'une part, par la prise en compte de dates différentes entre l'AFSSAPS et l'ABM (date de déclaration pour l'AFSSAPS, date de survenue pour l'ABM) (cas pour 7 déclarations) et d'autre part, par l'enregistrement dans la base de la Cellule de biovigilance d'un incident ayant été qualifié en effet indésirable par l'ABM.

Par ailleurs, 4 déclarations d'effets indésirables ont concerné des donneurs vivants :

- ✓ 1 donneur de rein en situation intrafamiliale,
- ✓ 1 donneur de cellules souches hématopoïétiques périphériques en situation autologue ;
- ✓ 2 donneurs de moelle osseuse en situation allogénique.

Ces déclarations sont détaillées dans les paragraphes suivants.

1.4.1 Les effets indésirables « organes »

Les schémas ci-dessous illustrent d'une part la répartition des effets indésirables par types d'organes et d'autre part, les EIs par type d'organes lorsqu'ils sont rapportés au nombre d'organes greffés :

Figure 9 : Nombre total d'effets indésirables déclarés par type d'organes

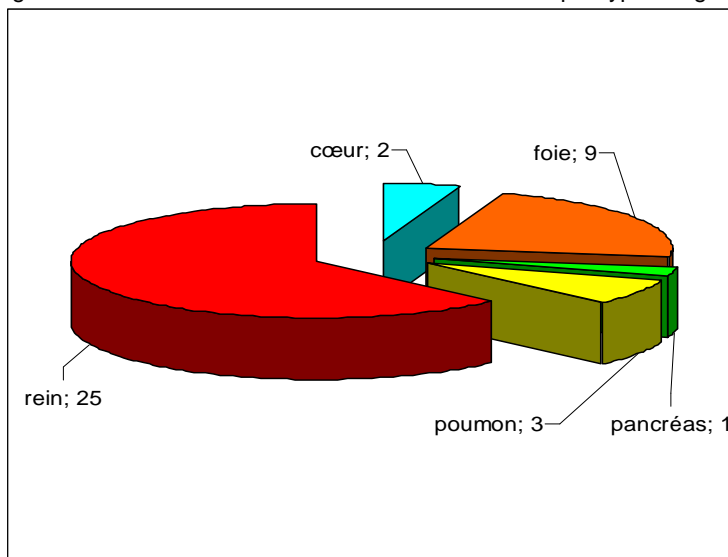
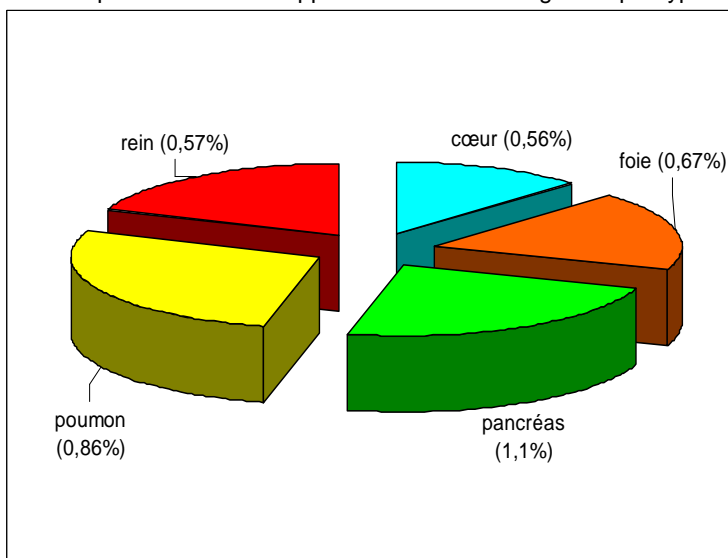


Figure 10 : Répartition des EIs rapportés au nombre de greffes par type d'organe



Les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (25 EIs déclarés en 2010 – figure 9), néanmoins, lorsque ce chiffre est rapporté au nombre de greffes réalisées (voir figure 10), ce sont, comme en 2009, les greffes de pancréas puis de poumons qui présentent le plus fort taux de survenue d'effets indésirables (1,1% et 0,86% respectivement).

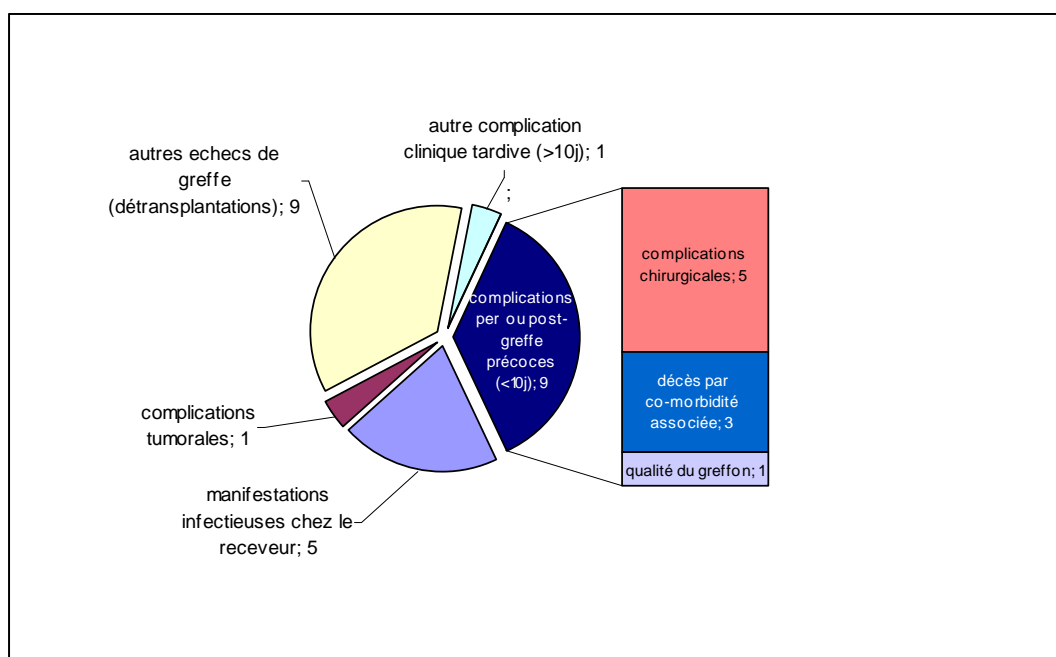
Note : Les données relatives aux EIs ayant trait aux organes sont détaillées dans le rapport de synthèse 2010 de l'ABM disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr rubrique « espaces des professionnels / prélèvement et greffe / biovigilance ».

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 0,85% (soit 1 EI déclaré toutes les 118 greffes)

- Typologies des effets indésirables « Rein »

En 2010, seul un effet indésirable grave concernant un **donneur vivant d'organe** a été déclaré en biovigilance. Il s'agissait d'un donneur de rein dans le cadre d'un don en situation intrafamiliale. Cet événement a consisté en la survenue d'une plaie aortique lors du prélèvement per-coelioscopie du greffon. La plaie artérielle a nécessité une transfusion sanguine (perte sanguine de l'ordre de 1l) et un changement de l'abord chirurgical (passage de la voie coelioscopique vers une voie sous-costale) avec allongement de la durée d'hospitalisation. L'évolution a été satisfaisante et il n'y a pas eu d'incidence pour la qualité du greffon.

Les typologies des déclarations concernant le donneur et les receveurs de rein sont représentées dans la figure n°11 ci-dessous :



Complications per ou post-greffe précoces (9)

Il s'agit de 5 déclarations de complications chirurgicales (plaie aortique chez un donneur vivant, 2 chocs hémorragiques post-opératoires, 2 complications anesthésiques), 3 déclarations faisant état de décès des receveurs liés à des facteurs de co-morbidité associés et 1 déclaration relative à la qualité du greffon (syndrome de la jonction pyélo-urétérale sur greffon non diagnostiqué lors du prélèvement).

Complication tumorale chez un receveur (1)

Une déclaration a été effectuée en 2010 faisant état d'un carcinome transitionnel du greffon envahissant la paroi pyélo-urétérale et le tissu périphérique (avec embols tumoraux au stade PT3) à 16 mois post-greffe. L'imputabilité du greffon dans la survenue de cette néoplasie a été considérée comme probable. Le patient a été détransplanté et suivi en oncologie.

Autres échecs de greffe ayant abouti à des détransplantations (9)

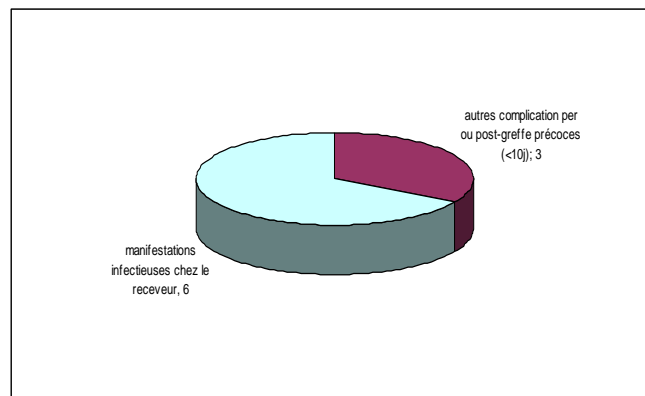
Ces déclarations sont étés liés à la survenue de thromboses artérielles (5 déclarations) ou veineuses (2 déclarations). Deux déclarations de détransplantations concernaient des prélèvements réalisés chez des donneurs décédés après arrêt cardiaque et mise en place d'une technique de préservation des organes (DDAC).

Complications infectieuses (5)

Il est à noter la survenue d'un anévrysme mycotique sur artère rénale, une suspicion d'infection à *Proteus mirabilis* avec lachage de suture artérielle ainsi qu'une séroconversion à CMV liée à une erreur de retranscription d'un résultat intermédiaire de qualification du donneur.

- Typologies des effets indésirables « Foie »

Les principales étiologies des effets indésirables déclarés en 2010 chez les receveurs hépatiques sont représentées dans la figure n°12 ci-dessous :



Les manifestations infectieuses ont notamment consisté en :

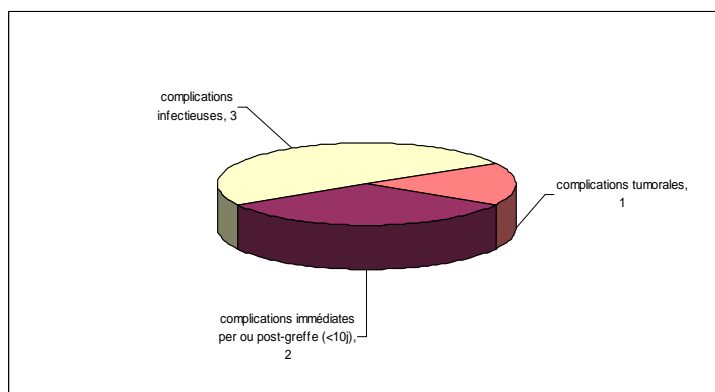
- une angiocholite avec choc septique à *Hafnia alvei* à J+20 post-greffe (imputabilité du greffon de niveau 3 « vraisemblable/probable » avec la notion de ponction per-PMO de la vésicule biliaire du donneur infectée par *H. alvei*) ;
- une pneumopathie à *Serratia marcescens* (imputabilité du greffon de niveau 2 « possible » avec la notion d'une contamination du liquide de conservation d'organe à *S. marcescens* mais dont le phénotype de résistance est différent de la souche infectieuse) ;
- un choc septique à J+2 post-greffe (imputabilité du greffon de niveau 2 « possible » en raison de la contamination du liquide de conservation d'organe à *Escherichia coli* bien que ce germe n'ait pas été isolé chez le receveur) ;
- une endocardite infectieuse avec décès du receveur à J+37 post-greffe (imputabilité du greffon dans la survenue de l'infection estimée de niveau 1 « exclue/improbable » en raison de l'existence d'un contexte septique en pré-greffe, mais imputabilité du greffon dans le décès estimée de niveau 3 « vraisemblable/probable » en raison d'une "défaillance non spécifique du greffon" avec un greffon non fonctionnel au moment de la greffe et une reprise chirurgicale à J+1 pour thrombose au niveau de l'artère hépatique gauche (lobectomie gauche) liée à un greffon volumineux comprimant l'artère hépatique. Suivi post-greffe marqué par l'apparition d'une insuffisance rénale aigue multi factorielle, de complications biliaires et d'un rejet ;
- Une séroconversion tardive post-greffe dérogatoire (voir points 1.4 et 3.1).

Les autres complications per ou post-greffe précoces ont été marquées par :

- Le décès d'un receveur lié à une embolie gazeuse par plaie vasculaire per-opératoire ;
- Le décès d'un receveur lié à des facteurs de co-morbidité associés (cirrhose décompensée et hypertension artérielle pulmonaire) ;
- Une détransplantation pour thrombose de l'artère hépatique (thrombose sur bas débit associée à une chirurgie hémorragique ayant nécessité des transfusions (PFC et plaquettes) et un traitement procoagulant).

- Typologies des effets indésirables « Poumons-Pancréas-Cœur »

En raison des faibles effectifs des effets indésirables déclarés en 2010 chez les greffés pulmonaires, pancréatiques et cardiaques, la figure n°13 ci-dessous regroupe les typologies de ces trois organes :



Les trois déclarations concernant les complications infectieuses ont consisté en :

- L'identification de *Mycobacterium tuberculosis* chez une transplantée pulmonaire. L'analyse du service d'hygiène hospitalière a permis d'exclure l'imputabilité du greffon (cas nosocomial lié au croisement avec un patient) ;
- l'évocation de possibles séroconversions virales (VHB et VHC respectivement chez un receveur pulmonaire et un receveur cardiaque). Les investigations ont permis d'exclure l'imputabilité des greffons (enquête en cours en hémovigilance concernant le receveur pulmonaire et erreur d'interprétation des résultats sérologiques en ce qui concerne le receveur cardiaque).

La complication tumorale est en rapport avec une déclaration d'un effet indésirable grave relatif à la découverte à 20 mois post-greffe d'un nodule pulmonaire d'adénocarcinome papillaire supérieur droit sur le greffon. Cette découverte a entraîné une lobectomie du receveur avec curage ganglionnaire. L'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse et des ganglions ont permis de confirmer l'absence d'extension tumorale locale et de s'assurer que les ganglions étaient indemnes d'envahissement métastatique. Les équipes en charge des receveurs des reins issus du même don ont été alertées et aucune anomalie en lien avec cette déclaration n'a été rapportée concernant ces receveurs.

Les complications immédiates per ou post-greffes précoces ont consisté en deux événements thrombotiques :

- une détransplantation cardiaque à J+1 post-greffe pour thrombose aiguë de la racine aortique (l'imputabilité du greffon a été estimée au niveau 1 « exclue/improbable », la thrombose s'étant constituée dès la mise en route de l'ECMO - Oxygénation par membrane extra-corporelle - périphérique partielle) ;
- une détransplantation pancréatique à J+7 post-greffe pour thrombose veineuse possiblement liée à une hypovolémie (anémie post-opératoire) associée à un défaut de qualité du greffon (durée d'ischémie froide de 836 minutes).

Conclusion sur les Els organes

Bien que le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les activités de greffe d'organe ait sensiblement augmenté cette année (29 déclarations en 2009 versus 40 en 2010), il reste encore particulièrement délicat d'interpréter de façon globale les événements déclarés, notamment dans l'objectif de situer la qualité et la sûreté de la greffe d'organes en France dans le contexte européen voire mondial. A cet effet, il serait pertinent de cibler quelques effets indésirables « repères » dont l'incidence fait l'objet de publications consensuelles à l'échelon international. Ainsi, ils pourraient servir d'indicateurs tout autant de la fiabilité du système de greffe ou des axes d'amélioration à entreprendre que du niveau de notifications de événements, tout en prenant bien sur en considération les limites de l'extrapolation de données internationales pour un domaine aussi hétérogène que la greffe d'organes.

A titre d'exemple, dans le domaine de la transplantation hépatique, la non fonction primaire du greffon aboutissant à une perte du greffon ou à une retransplantation a une fréquence estimée à environ 5 % des greffes. Cet événement pourrait servir d'indicateur de sensibilité du système (point de repère concernant les événements rares). A l'opposé, les complications post-opératoires les plus fréquentes, représentées par les états septiques (50% des complications post greffe) et les hémorragies intra péritonéales, pourraient être des indicateurs sur l'adhésion des professionnels (point de repère sur la compliance).

1.4.2 Les effets indésirables « cellules et PTC »

Les figures ci-dessous illustrent d'une part la répartition des effets indésirables par types de préparations de thérapie cellulaire (PTC) administrées et d'autre part, des EIs par type de PTC administrées rapportées au nombre d'actes de greffes réalisées :

Fig n°14 : nombre total d'EIs par type de Cellules-PTC

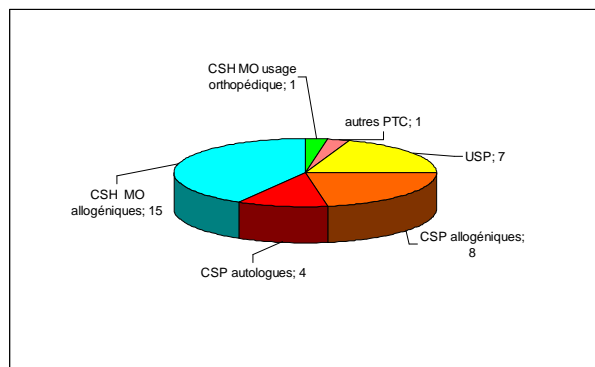
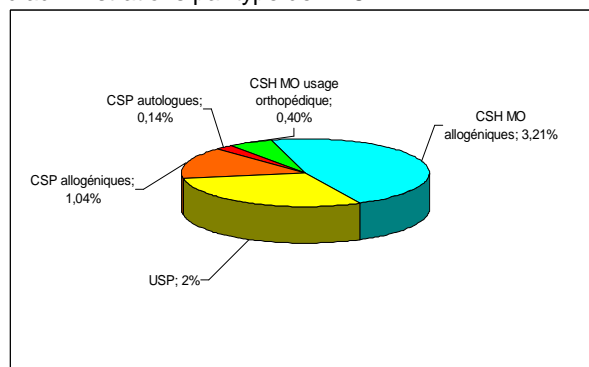


Fig n°15 : pourcentages d'EIs rapportés au nombre d'administrations par type de PTC



Les greffes de cellules souches hématopoïétiques prélevées dans la moelle osseuse sont celles ayant fait l'objet du plus grand nombre de déclarations d'effets indésirables que ce soit en valeur absolue (figure n°14) ou rapporté aux activités de greffes (figure n° 15.). La correction apportée aux données brutes par le nombre de greffes réalisées permet d'observer un taux particulièrement faible d'effets indésirables pour les greffes de CSH périphériques autologues et une proportion revue à la hausse en ce qui concerne les greffes d'unités de sang placentaire.

Il est à noter que parmi les 36 effets indésirables déclarés en 2010, 3 ont concerné des donneurs.

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 0,58% (soit 1 EI déclaré toutes les 172 administrations/greffes)

- **Typologies des effets indésirables « CSH issues du sang périphérique autologues »**

En 2010, seules 4 déclarations ont concerné les cellules souches hématopoïétiques autologues issues du sang périphérique. Ce chiffre est à rapprocher des 14 déclarations reçues en 2009 et pourrait illustrer la meilleure maîtrise de la chaîne de greffe s'agissant de préparations de thérapie cellulaire dont le prélèvement semble bien toléré, le transport minimum, la préparation et l'administration standardisées.

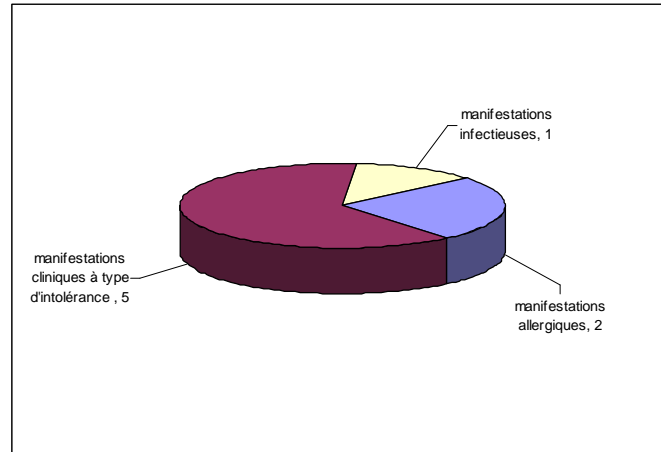
Ces 4 déclarations ont consisté en :

- 2 complications per-administration à type d'intolérance dont l'une s'est traduite par un effet indésirable de faible intensité (grade 2) associant fébricule, frissons, prurit généralisé et gêne pharyngée et l'autre par un effet indésirable grave (grade 4) avec désaturation, décompensation d'une insuffisance cardiaque et œdème aigu pulmonaire (FEVG > 50%, pas de coronarographie) néanmoins l'imputabilité du greffon ou de l'acte de greffe dans la survenue de ce cas a été estimée de niveau 2 « possible » en raison d'autres facteurs de risques cardiogéniques (infection bactérienne concomitante) ;
- 1 complication post-mobilisation à type d'embolie pulmonaire chez une patiente à haut risque thromboembolique (contraception orale, maladie tumorale, chambre implantable, antécédent de thrombose veineuse profonde traitée par AVK – arrêt du traitement anticoagulant en raison d'une thrombopénie, mobilisation effectuée sans HBPM). Cette récurrence de maladie thromboembolique a été considérée comme possiblement imputable à la procédure de recueil des progéniteurs. Une déclaration a également été faite en pharmacovigilance ;
- 1 complication post-greffe tardive concernant une sortie retardée d'aplasie liée à un mauvais rendement à la décongélation du greffon. Une étude est en cours au niveau de l'unité de thérapie cellulaire concernée afin d'analyser les caractéristiques des greffons et des greffes présentant une numération excessive ou un taux de polynucléaires excessif. Cette étude

pourrait permettre de dégager ou non des facteurs prédictifs d'un mauvais rendement lors du processus de congélation/décongélation des autogreffes de CSP.

- Typologies des effets indésirables « CSH issues du sang périphérique allogéniques »

Les typologies des effets indésirables concernant les CSP allogéniques sont présentées dans la figure n°16 ci-dessous.



Les cinq manifestations à type d'intolérance ont eu des niveaux d'intensité allant du grade 2 (modéré) au grade 5 (décès) et quatre d'entre elles concernaient des greffons importés :

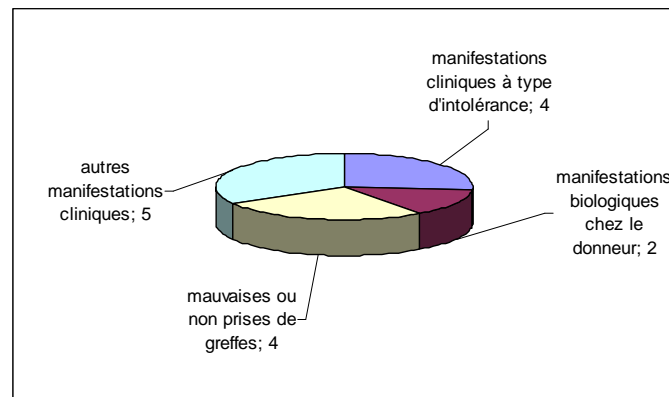
- grade 2 : une réaction à type de frissons et fébricule (37,8°C) 20 minutes après l'administration (bilan infectieux négatif) ;
- grade 3 : une réaction d'intolérance à type de fièvre avec frissons possiblement reliée à une libération massive de cytokines ou à une autre réaction allogénique (ce patient ayant par la suite présenté une GVH aiguë particulièrement sévère et précoce) ;
- grade 4 : un cas de perte de connaissance suivi d'un arrêt respiratoire en fin d'administration avec récupération ad integrum ;
- grade 5 : un cas de dyspnée aiguë quelques minutes après la fin de la transfusion, avec désaturation brutale et, à l'examen pulmonaire, la présence de râles crépitant des deux bases (échec d'un traitement par diurétique et dérivés nitrés dans l'hypothèse d'un OAP cardiogénique, arrêt cardiaque hypoxique et échec des manœuvres de réanimation. Décès et refus par la famille du patient d'une vérification post-mortem) ; un cas d'intolérance à type de frissons avec désaturation, toux et crachats hémoptoïques (amélioration partielle sous bolus de corticoïde puis apparition secondaire d'une insuffisance rénale aiguë et décès à J+7 d'un probable sepsis).

Les deux manifestations allergiques sont survenues dans un cas, lors de l'administration de CSP avec sélection CD34+ (choc anaphylactique) et dans l'autre cas, lors de l'administration concomitante d'anti-inflammatoire non stéroïdien (œdème de Quincke).

Concernant la manifestation infectieuse, il s'agissait d'une infection bactérienne post-greffe à *Staphylococcus epidermidis* dont l'imputabilité du greffon a été estimée au niveau 3 « vraisemblable/probable » puisque qu'une souche de même phénotype a été isolée dans la préparation de thérapie cellulaire et dans les hémocultures du patient mais aucun typage génomique de confirmation n'a pu être réalisé.

- **Typologies des effets indésirables « CSH médullaires allogéniques »**

La figure n°17 ci-après présente les typologies des effets indésirables observés chez les donneurs et les receveurs de cellules souches hématopoïétiques prélevées dans la moelle osseuse en situation allogénique :



Les 4 manifestations cliniques à type d'intolérance lors de l'administration ont consisté en une poussée hypertensive, une perte de connaissance, la survenue de douleurs thoraciques et de vomissements et une toux associée à une gêne laryngée.

Les 2 déclarations concernant les donneurs de moelle osseuse ont été réalisées par le même établissement et ont consisté en l'observation d'anomalies biologiques post-don de type anémie ferriprive. Le contrôle de la ferritinémie, bien que réalisé systématiquement lors de la validation des donneurs dans cet établissement, n'a pas été une mesure suffisante pour limiter la survenue de cette complication (les taux de ferritinémie pré-don se situaient dans la limite basse sans être pathologiques). Ces déclarations soulèvent des questionnements sur le déclenchement d'une supplémentation en fer dès le prélèvement et sur la surveillance post-don des donneurs (contrôle de la ferritinémie indépendamment du résultat de l'hémogramme) qui pourraient faire l'objet d'un groupe de travail.

Parmi les autres manifestations cliniques observées, il est noté l'apparition d'un choc anaphylactique avec éruption cutanée, prurit, flush, polypnée et hypotension (sans bronchospasme, sans fièvre), l'épisode ayant été rapidement résolutif.

- **Typologies des effets indésirables « unités de sang placentaire »**

Sept déclarations d'effets indésirables ont été faites concernant les greffes d'unités de sang placentaire (USP) :

- une réaction d'intolérance à type de fièvre possiblement reliée à une libération massive de cytokines à J+10 post-greffe (avec GVH digestive de grade 3 chronique au décours) ;
- un choc anaphylactique dès l'administration du sang placentaire avec urticaire, douleurs abdominales, hypotension, bradycardie et désaturation (récupération hémodynamique et amorce de la sortie d'aplasie à J+18) ;
- une infection à Staphylocoque à coagulase négative (imputabilité du greffon non établie) ;
- trois mauvaises ou non prises de greffes dont une peut être considérée comme une rechute précoce, et les 2 autres reliées à la qualité du greffon (taux de CD34+ faibles) ;
- une complication tumorale ayant consisté en l'apparition à 5 ans post-greffe d'une leucémie myélo-monocytaire chronique chez un receveur présentant un caryotype 100% donneur en HLA et microsatellites. Ces anomalies n'étaient pas présentes en pré-greffe. S'agissant d'un greffon importé d'Italie, un contact a été pris avec le registre italien par l'intermédiaire du registre français de greffe de moelle de l'ABM pour rechercher la présence d'une échantillothèque destinée à tenter d'établir l'imputabilité du greffon dans la survenue de cet événement (dossier en cours).

- **Typologies des effets indésirables « CSH médullaires autologues à usage orthopédique »**

Un croisement de produit cellulaire au bloc, faisant suite à deux contrôles d'identité du produit fini incorrectement réalisés, a été déclaré en biovigilance. Le deuxième patient (patient source) n'a pas reçu de greffon (arrêt du processus de transformation au niveau de l'UTC, destruction de la PTC, pas d'incidence pour ce 2ème patient : procédure de forage simple). Le patient ayant reçu le produit

allogénique a été traité par l'injection d'immunoglobuline humaine anti-D et n'a pas présenté d'effet indésirable.

L'analyse des causes/racines a permis la mise en œuvre de mesures correctives (séance de formation à l'utilisation de la fiche de traçabilité, création d'une fiche de distribution-produit, révision de la fiche de traçabilité, écriture d'une procédure de ré-injection, instauration d'un double contrôle d'identité...).

Conclusion sur les Els cellules

A l'instar des effets indésirables déclarés dans les activités de greffes d'organes, il semble important de pouvoir positionner les déclarations de biovigilance concernant certains effets indésirables « repères » survenant lors de greffes cellulaires par rapport aux données publiées dans la littérature. A titre d'exemple, la non-prise ou le rejet du greffon cellulaire peuvent apparaître comme la principale complication qui nécessite une déclaration du fait de la possibilité de prendre des mesures correctrices.

En situation allogénique, la fréquence de la non-prise/rejet dépend du type de greffon (cordon, moelle ou CSP), de la pathologie (plus de rejet dans les hémoglobinopathies...) et du conditionnement. Sur une cohorte de patients ayant reçu un greffon non apparenté de CSH allogéniques, un papier récent du registre international CIBMTR (center for international blood and marrow transplant research) auquel ont participé la plupart des centres français fait état d'un taux de non prises/rejets de 6,7% sur la période 1990 à 2005 et plus précisément de 3,6% sur la période 2001-2005*. Sur cette base et en considérant le taux de 3,6%, près de 35 déclarations d'effets indésirables concernant des non prises/rejets lors de greffes de CSH allogéniques non apparentées étaient attendues (948 greffes allogéniques non apparentées ont été réalisées en 2010 – source : Rapport d'activité de l'ABM). Or, seules 3 déclarations de ce type ont été réceptionnées, ce qui peut être interprété comme une sous-notification de l'ordre de 90%.

Par ailleurs, l'attention particulière des professionnels de santé vis-à-vis des manifestations d'intolérance d'une intensité parfois particulièrement importante pourrait être attirée par le biais d'une fiche de signalement spécifique. Celle-ci pourrait permettre d'obtenir davantage d'informations destinées à mieux appréhender les cause/racines de ces événements afin de mettre en œuvre toutes les mesures nécessaires à la diminution de leur impact.

* Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. Biol Blood Marrow Transplant 16:1099-1106, 2010.

1.4.3 Les effets indésirables « tissus »

En 2010, les déclarations d'effets indésirables concernant le prélèvement ou la greffe de tissus sont illustrées dans les schémas ci-dessous :

Fig. n°18 : nombre total d'EIs par type de tissu

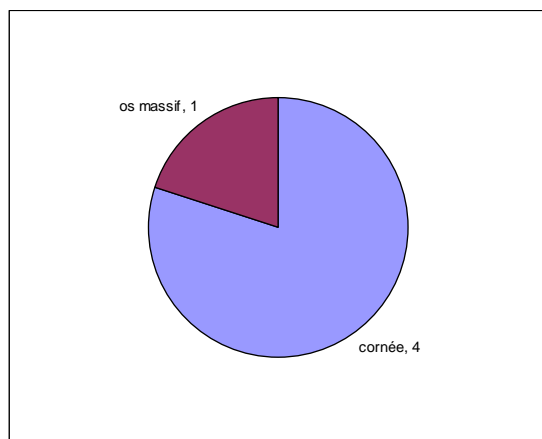
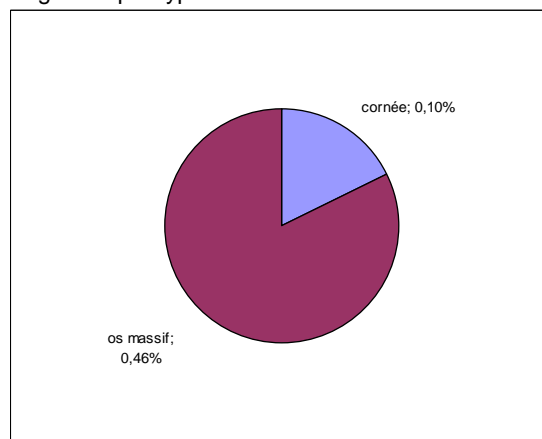


Fig. n°19 : pourcentages d'EIs rapportés au nombre de greffes par type de tissu



Il est à noter qu'aucun effet indésirable n'a été déclaré concernant les membranes amniotiques, les vaisseaux, les valves, la peau, les os viro-inactivés et les autres natures de tissus, de telle sorte que, rapporté au nombre total de patients greffés tissulaires, le pourcentage d'effets indésirables déclarés est particulièrement faible dans cette catégorie de produits thérapeutiques : 0,02% (soit 1 EI déclaré toutes les 5000 greffes).

- Typologies des effets indésirables « cornée » et « os massif »

Parmi les 4 déclarations concernant les cornées, 3 faisaient part de rejets ou de récurrences de rejets survenus tardivement après la greffe (entre 6 ans et 10 ans post-greffe) et 1 déclaration concernait la survenue d'une endophtalmie infectieuse à *Candida albicans*.

Cette dernière déclaration concernait un receveur diabétique insulinodépendant traité pour des séquelles de kératite herpétique. L'endophtalmie a été constatée lors de l'examen médical à J1 de la greffe. Initialement traité par antibiothérapie intra-vitréenne et par voie générale, la thérapeutique a été adaptée au vu des résultats positifs à *C. albicans* du liquide de déturgescence et de l'humeur aqueuse (fungizone en collyre et fluconazole par voie générale). Par ailleurs, l'examen histologique du bouton cornéen du receveur et de la collerette scléro-cornéenne du greffon a mis en évidence la présence d'éléments fongiques lévuriformes en voie de filamentation au niveau de l'épithélium du receveur et du donneur. L'évolution ophtalmique a été contrôlée avec un suivi en ambulatoire. Le receveur de la cornée controlatérale n'a pas présenté de problème infectieux.

L'imputabilité du greffon dans la survenue de cette endophtalmie a été considérée de niveau 2 – possible – en raison de la positivité du contrôle du liquide de déturgescence et de la collerette sclérale. Néanmoins, les contrôles réalisés par la banque fournisseur n'ont pas isolé de germe malgré leur bonne sensibilité (ensemencement d'un flacon Bactec® Mycosis avec 10 ml de milieu- mise culture automatisée, à +35°C, pendant 14 jours ; examen direct de l'endothélium avec prise de 10 clichés photographique ; mirage des flacons d'organoculture) et les pratiques chirurgicales, modifiées au décours de l'événement, ont pu favoriser une contamination croisée en raison du dépôt du bouton cornéen dans la cupule contenant le liquide de déturgescence du greffon.

La déclaration concernant un os massif (fémur entier gauche) signalait la survenue d'une séroconversion VHB d'un receveur opéré pour un sarcome d'Ewing. Les investigations ont confirmé la négativité du donneur d'os vis-à-vis du virus de l'hépatite B. L'enquête se poursuit localement afin de rechercher une éventuelle contamination intrafamiliale (notion d'hépatite B chronique chez le père de l'enfant opéré).

Conclusion sur les Els tissus

Les déclarations d'effets indésirables dans le cadre des greffes tissulaires sont particulièrement peu fréquentes. En ce qui concerne les événements indésirables déclarés dans les activités ophtalmologiques, le signalement des échecs de greffe au-delà d'un an post-implantation sont peu contributifs. Par contre, l'endophtalmie aigüe à *Candida albicans* à 24 heures post-opératoire paraît particulièrement grave et informative. L'incidence annuelle de cet événement se rapproche des taux communément admis d'endophtalmies infectieuses (environ 1‰). L'absence de positivité des contrôles réalisés par la banque fournisseur, malgré leur bonne sensibilité, légitime la réalisation de contrôles systématiques en per-greffe (du milieu de déturgescence des greffons et du bouton cornéen du receveur) pour orienter l'enquête des causes/racines mais ils restent néanmoins à standardiser.

1.4.4 La gravité des effets indésirables tissus-cellules

La biovigilance a pour objet la surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation des éléments et produits du corps humain mentionnés à l'article R.1211-29 du code de la santé publique indépendamment de tout critère de gravité. Les déclarations d'effets indésirables concernent donc à la fois des effets graves et non graves, attendus ou inattendus et liés ou susceptibles d'être liés aux produits thérapeutiques ou aux activités concernant ces produits (greffes, prélèvements...).

L'appréciation de la gravité aux stades initial et final de l'enquête fait partie des items introduits dans la nouvelle fiche de déclaration de biovigilance mais celle-ci n'a été publiée au Journal officiel de la République française que le 2 décembre 2010 et n'a donc pas été effective en 2010. En conséquence, l'estimation des effets indésirables graves (intensité supérieure ou égale à 3 selon l'échelle détaillée dans la fiche de biovigilance – voir partie 3.2) a été réalisée uniquement par la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS.

Le tableau n°16 ci-dessous fournit une indication du nombre de « réactions indésirables graves » (RIG) selon la définition de la Directive européenne 2004/23/CE, déclarées en 2010 en biovigilance en ce qui concerne les tissus et les cellules.

	Type de tissu/cellules	Nombre de RIG	Nombre total de tissus / cellules distribués
1	Cornée	1	4231
2	Membrane amniotique	0	2212
3	Os : -massif/segment/volet crânien -tête fémorale cryoconservée -viro-inactivé	0 0 0	213 2458 19970
4	Peau	0	14,33 m ²
5	Artère	0	462
6	Veine	0	566
7	Valve	0	149
8	Tissu ostéo-ligamentaire	0	23
9	Cartilage	0	18
10	Ménisque	0	
11	Parathyroïde	0	0
12	CSH périphériques autologues	3	3566
13	CSH périphériques allogéniques	7	1122
14	CSH médullaires autologues	0	31
14 bis	CSH médullaires autologues en orthopédie	0	259
15	CSH médullaires allogéniques	1	478
16	CSH de sang placentaire	5	350
17	Cellules mononuclées allogéniques (DLI)	0	164
18	Cellules mononuclées autologues	0	1255
Total		17	
Nombre total de tissus et cellules distribués : 37686			
Nombre de d'actes de greffes : 29335			
Nature des RIG notifiées		Nombre total de RIG	
Transmission d'une infection bactérienne		1	
Transmission d'une infection virale	VHB	0	
	VHC	0	
	VIH ½	0	
	Autre	0	
Transmission d'une infection parasitaire	Paludisme	0	
	Autre	0	
Transmission d'affections malignes		1	
Transmission d'autres affections		1 (infection fongique)	
Autres RIG	6 (intolérance grave lors de l'administration)		
	4 (mauvaise ou non prise de greffe)		
	3 (allergie)		
	1 (complication chez un donneur – mobilisation)		

On constate en 2010 que les réactions indésirables graves représentent 41% des déclarations relatives aux tissus/cellules faites à l'AFSSAPS.

Les deux transmissions de pathologies infectieuses concernent une contamination à *Staphylococcus epidermidis* d'un greffon de CSP allogéniques ayant entraîné une septicémie chez le receveur et une endophtalmie infectieuse à *Candida albicans* post-greffe de cornée. La transmission d'affection maligne concerne la survenue à 5 ans post-greffe d'une leucémie myélo-monocytaire chronique chez un receveur d'une unité de sang placentaire.

1.4.5 Les EI mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèses

Certains effets indésirables considérés comme attendus* et/ou non graves tels les maladies du greffon contre l'hôte, les rejets, voire les frissons ou autres manifestations cliniques non graves survenues en post-greffe n'étaient mentionnés que de façon compilée dans les rapports annuels de synthèse. A compter des prochains rapports annuels de synthèse (exercice 2011), ces événements ne seront dorénavant plus renseignés sous cette forme puisque le modèle type ne prévoit plus cette possibilité. Dès lors, tout événement signalé au correspondant local d'un établissement et entrant dans le champ de la biovigilance devra faire l'objet d'une déclaration.

Concernant l'exercice 2010, une annexe au format type avait été adressée aux correspondants locaux exerçant leur activité au sein d'un établissement doté d'une banque de tissus ou d'une unité de thérapie cellulaire.

L'exploitation de ces annexes a fait ressortir 75 Els « attendus et/ou non graves » rapportés uniquement dans les rapports de synthèse. Ces effets indésirables concernaient uniquement les donneurs de cellules et les receveurs de préparations de thérapie cellulaire. Ils se répartissent de la façon suivante :

Fig. n°20 : Els signalés uniquement dans les RAS

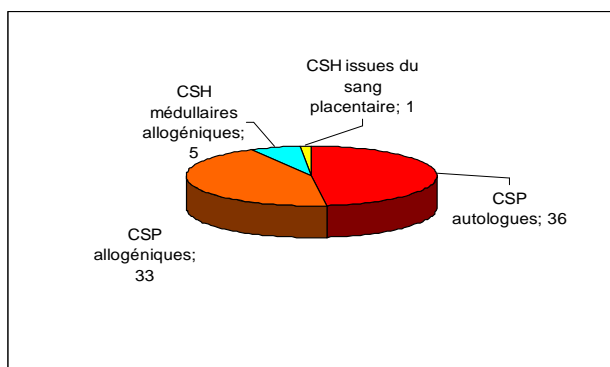
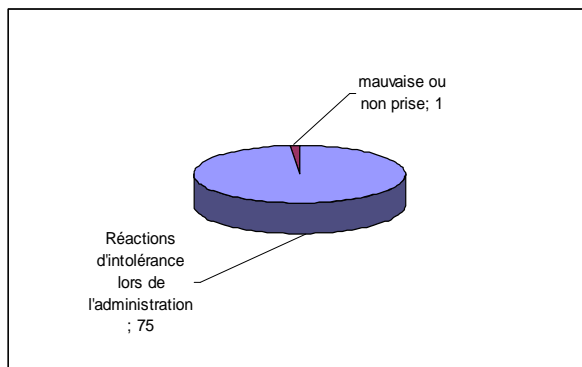


Fig.n°21 : Typologies des Els signalés uniquement dans les RAS



(*) Pour rappel, aucune liste n'est disponible répertoriant les Els attendus, graves ou non, liés à chaque type d'organes, de tissus ou de cellules. Le caractère prévisible ou imprévisible de l'EI et les modalités de déclaration qui en découlent (immédiate ou dans le RAS) peuvent donc être variables en fonction des sites.

1.5 Les incidents

1.5.1 Les incidents ayant fait l'objet d'une déclaration en 2010

Le nombre de déclarations d'incidents en 2010 est de 109.

Aucune notion de gravité n'entre en jeu dans les obligations de déclarations des incidents en biovigilance selon la réglementation française. Tout incident susceptible d'être dû aux produits entrant dans le champ de la biovigilance, qu'ils aient été ou non utilisés, ou aux activités les concernant, à savoir le prélèvement ou la collecte, la fabrication, la préparation, la transformation, la conservation, le transport, la distribution, la cession, l'importation, l'exportation, la répartition, l'attribution, la greffe ou l'administration doit faire l'objet d'une déclaration. Néanmoins, en pratique, les personnes susceptibles de signaler de tels incidents (coordinations de prélèvement, personnel des UTC ou des BDT, équipes de greffes, etc.) ou les correspondants locaux de biovigilance chargés de leur déclaration réalisent un tri basé à la fois sur leur expérience dans le domaine, sur son caractère prévisible ou non, sur sa répétabilité et sur ses conséquences (estimation de l'impact).

Parmi les 109 incidents déclarés, 68 concernaient les organes, 13 les cellules, 11 les tissus et 17 des produits thérapeutiques annexes entrant en contact avec les produits thérapeutiques (incidents potentiellement liés à un défaut de qualité intrinsèque du produit).

Le tableau 17 ci-dessous donne la typologie des incidents déclarés en biovigilance pour l'année 2010 (hors PTA).

Typologie	Greffons			Total
	Organes	Tissus	Cellules	
Qualification biologique	8			8
Incident prélèvement	7			7
Incident en cours de procédé			1	1
Qualité du greffon		3	6	9
Conservation				0
Conditionnement		1	4	5
Traçabilité				0
Transport			2	2
Péremption		2		2
Perte du greffon après libération		1		1
Contrôles microbiologiques (absence de stérilité)	43	2		45
Autres contrôles du greffon avec résultat(s) en post-greffe	8			8
Incident greffe				0
Autres	2	2		4
Total	68	11	13	92

- Typologies des principaux incidents concernant les organes

Parmi les 68 déclarations d'incidents réceptionnées en 2010 par la cellule de biovigilance concernant les problèmes observés lors de la chaîne de greffe, les principales concernaient :

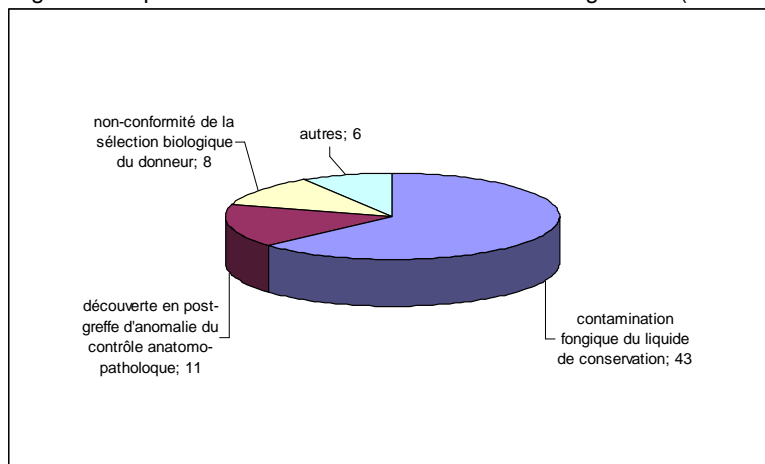
⇒ la découverte en post-greffe d'anomalies lors des contrôles des échantillons issus du prélèvement dont 5 tumeurs rénales (cas le plus fréquent : carcinomes à cellules claires de stade I-II de Furhman), 2 tumeurs prostatiques (1 adénocarcinome de score Gleason 7 sans extension, 1 adénocarcinome de score Gleason 6 Nx-Mx-R0), 1 adénocarcinome multifocal majoritairement intramuqueux sur cholécystite chronique, 1 tumeur endocrine du pancréas confirmée bénigne, 1 foyer splénique d'hyperplasie lymphoïde réactionnelle, 1 nodule pulmonaire de cryptococcose (une charge virale VIH-1 complémentaire a été réalisée et a confirmé la négativité VIH du donneur).

Ces incidents n'ont entraîné ni reprise chirurgicale ni détransplantation mais, le cas échéant, la mise en œuvre d'un suivi clinico-biologique spécifique.

⇒ des contrôles de qualification des donneurs non conformes tels 2 cas de mises à dispositions retardées de résultats de sérologies syphilis et toxoplasmose ainsi que 2 erreurs de typages HLA ayant fait l'objet de mesures correctives (avec notamment la mise en place de techniques de biologie moléculaire lors des gardes en lieu et place des techniques sérologiques) ;

⇒ 43 déclarations de contaminations fongiques de liquides de conservation d'organe sans effet indésirable relié ;

Fig. n°22 : répartition des déclarations d'incidents « organes » (nombre de déclarations)



- Typologie des principaux incidents concernant les préparations de thérapie cellulaire

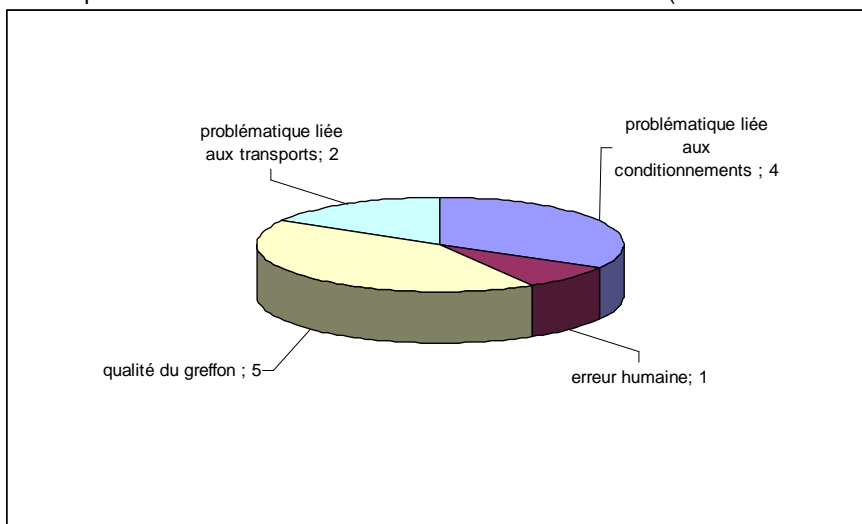
En 2010, les 13 déclarations d'incidents survenus au cours de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à l'administration des PTC ont principalement concernés :

⇒ des problématiques liées au conditionnement des greffons lors de leur prélèvement, transformation ou décongélation (désolidarisation de tubulures, fracture, fissure de poches)² ;

⇒ des qualités de greffons non-conforme aux prescriptions (prélèvement pauvre, faible viabilité ou chute de rendement après décongélation, discordance de résultats entre les données du site expéditeur et celles du destinataire) entraînant un risque de sortie tardive d'aplasie ;

⇒ des problématiques de transport (produit choqué, température de transport non respectée).

Figure n°23 : répartition des déclarations d'incidents « cellules/PTC » (nombre de déclarations)



L'Afssaps a été 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. Ces

² Les problématiques liées au conditionnement concernent le plus souvent des produits ayant le statut de dispositifs médicaux. Il en ressort que ce type d'incident peut faire l'objet de déclarations en matériovigilance non comptabilisées dans le présent rapport.

événements ont pu aboutir à la perte ou à l'altération de la qualité de produits le plus souvent irremplaçables. Cependant, les enquêtes de biovigilance destinées à la mise en œuvre de mesures correctives sont souvent difficiles à mener en raison du nombre important d'intervenants et de la multiplicité des scénarios. Aussi la commission nationale de biovigilance, 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.

Ainsi, 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 cytophèrese, 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. Cette communication avait pour but de leur 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 via l'ensemble des unités de thérapie cellulaire le 10 décembre 2010 pour diffusion aux destinataires finaux et mis en ligne sur le site internet de l'AFSSAPS.

- Typologie des incidents concernant les **tissus**

Onze déclarations d'incidents concernant les tissus ont été réceptionnées en 2010, elles concernaient notamment :

⇒ la perforation d'un greffon cornéen lors de sa préparation au bloc opératoire ;

⇒ la mise en évidence de contaminations bactériennes dans les liquides de déturgescence de cornées (sans conséquence clinique) ;

⇒ l'implantation de greffons osseux viro-inactivés dont les dates de péremption étaient dépassées (les contrôles sur échantillonnage sont revenus stériles et aucun effet indésirable n'a été rapporté en lien avec ces événements) ;

⇒ l'apparition de plages de lyses endothéliales sur des greffons cornéens : Entre juillet et octobre 2010 plusieurs déclarations de biovigilance ont été adressées à l'AFSSAPS faisant part de taux anormalement élevés de mauvaise qualité de l'endothélium des cornées aboutissant à une non-validation d'un nombre conséquent de greffons. Ces anomalies endothéliales se manifestaient par l'apparition de plages de lyse cellulaire observées lors du contrôle de la qualité des endothéliums cornéens au cours du procédé de préparation de cornées destinées à la greffe. Les informations complémentaires demandées par la cellule de biovigilance aux différents centres déclarants et au fabricant des milieux de transport et de conservation des cornées n'ont pas mis en évidence d'éléments confondants. Devant les causes multifactorielles possibles, une enquête à une grande échelle a été mise en place sous forme d'un questionnaire adressé à l'ensemble des banques de cornées nationales afin d'élargir les sources d'information à l'ensemble des producteurs. Cette enquête a démontré que cette problématique était commune à près de la moitié des banques mais aucun élément tangible n'a pour l'instant permis de relier ce phénomène à un point en particulier.

Aussi, en concertation avec la Direction des laboratoires et des contrôles de l'AFSSAPS, il a été décidé de réaliser une campagne de vérification des milieux de conservation des cornées. Ces milieux ne sont fournis en France que par un fabricant qui a donc le monopole de ces produits. A ce jour, les résultats préliminaires ne font pas apparaître de non-conformité avec les paramètres de qualité revendiqués par le fabricant et autorisés par l'AFSSAPS dans le cadre de l'AMM de ces PTA. Néanmoins, ces investigations de contrôle seront poursuivies avec la mise en œuvre d'autres tests destinés notamment à vérifier l'impact du transport sur la qualité de ces milieux.

- Typologie des incidents concernant les **PTA**

En août 2010, l'AFSSAPS a reçu via un correspondant local de biovigilance une déclaration d'incidents relatifs à l'observation d'un défaut de qualité de certaines poches de solution IGL-1[®] de l'Institut Georges Lopez (IGL) utilisées pour le stockage hypothermique des organes abdominaux.

Cette anomalie se traduisait par la désolidarisation de la cheminée de percutage lors de l'introduction du perfuseur rendant la poche inutilisable et par voie de conséquence, entraînant un manque de

produit potentiellement préjudiciable au prélèvement de l'organe. Le contact pris par la cellule de biovigilance avec le fabricant de ce PTA a permis d'obtenir des compléments d'informations faisant apparaître des signalements similaires dans d'autres centres hospitaliers et pour d'autres lots de solution de conservation d'organes IGL-1®.

L'expertise menée par le fabricant a permis de relier cette non-conformité à un changement de méthode de production des poches par son fournisseur.

En accord avec l'AFSSAPS, la société IGL a adressé un courrier d'information/recommandation aux utilisateurs des lots concernés afin de les alerter sur ce défaut de conception et leur préconiser par mesure de précaution de se munir de plus de poches que nécessaire lors d'un prélèvement d'organes pour éviter tout risque de pénurie de PTA. Cette solution a été jugée préférable au retrait des produits en raison de la relativement faible fréquence de survenue de l'incident, de l'absence de risque de contamination du greffon, de l'absence de réelle alternative à ce PTA et du risque inhérent au changement de pratique.

Ce courrier, adressé également par la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS à l'ensemble des correspondants locaux de biovigilance, a permis de faire remonter 12 autres signalements faisant état d'anomalies similaires dont certaines apparaissaient sur des lots initialement non listés. Aussi, l'alerte a été élargie à l'ensemble des lots mis sur le marché depuis 2010. Le fournisseur des poches a par ailleurs été contacté par le département de veille sanitaire de l'AFSSAPS en raison de l'utilisation probable de ce modèle de contenant pour d'autres dispositifs (dispositif médical, médicament...) qui pourraient être concernés par cette non-conformité.

Par ailleurs, une déclaration a été reçue, relative à la mise en évidence de précipités au sein d'une poche du liquide de conservation d'organes ViaSpan® (Bristol-Myer-Squibb). L'enquête auprès du fabricant n'a pas retrouvé de cas concordant avec le lot concerné. Il est par ailleurs à noter que la possible formation d'un précipité ou présence de particules est un phénomène connu qui est mentionné sur la notice d'utilisation du produit ainsi que sur l'étiquetage avec la consigne de ne pas utiliser une poche si la solution comporte des particules, un précipité ou une contamination.

Enfin, 2 déclarations ont été adressées à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS par le fabricant Origio-Medicult concernant des produits utilisés en assistance médicale à la procréation. Ces déclarations concernant des produits ayant un statut de dispositif médical, celles-ci ont été transmises pour traitement en matériovigilance et envoyées pour information en AMP-vigilance à l'Agence de la biomédecine.

1.5.2 La gravité des incidents tissus-cellules

Les « incidents indésirables graves » concernant les tissus et les cellules, tels que définis par la directive 2004/23/CE, sont présentés dans le tableau n°17 ci-après. Ils représentent près de 80% des déclarations concernant les incidents tissus-cellules.

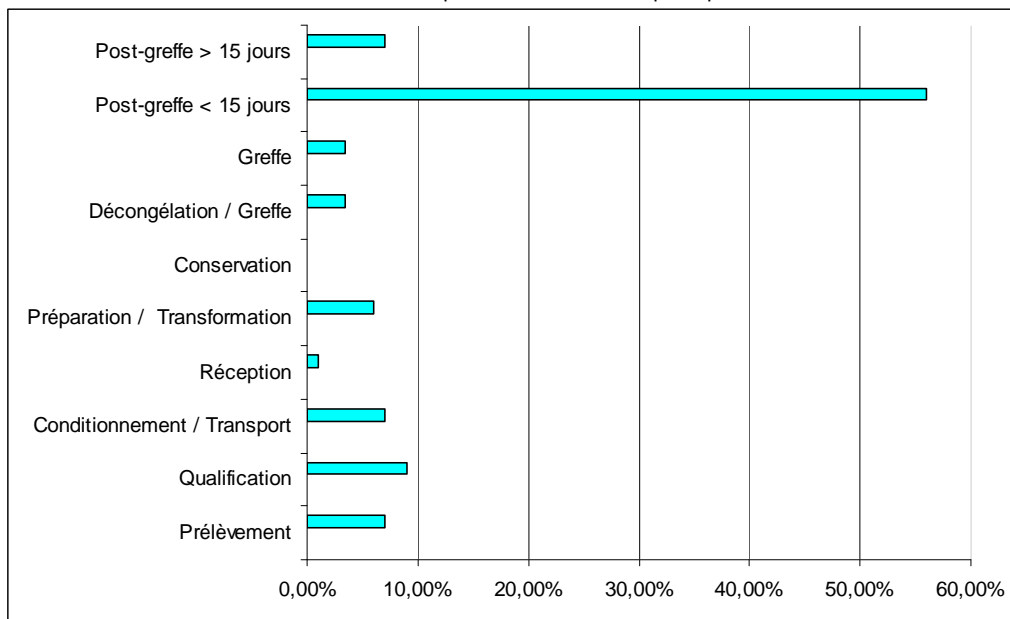
Tableau 18. Incidents indésirables graves concernant les tissus et les cellules (modèle européen)

Nombre total de tissus et de cellules validés : 49179				
Nombre total des incidents indésirables graves susceptibles d'avoir nui à la qualité et à la sécurité des tissus et des cellules en raison d'un problème lié :	Précisions			
	Défaut des tissus /cellules	Equipement défectueux	Erreur humaine	Autre
A l'obtention : 0				
Au contrôle : 10	<ul style="list-style-type: none"> ● contrôle (résultat en post-greffe) hors spécification (10) 			
Au transport : 2		<ul style="list-style-type: none"> ● température inadaptée (1) 	<ul style="list-style-type: none"> ● choc (1) 	
A la transformation : 4		<ul style="list-style-type: none"> ● Désunion de tubulure lors de la transformation (3) 	<ul style="list-style-type: none"> ● erreur dans le procédé de congélation (1) 	
Au stockage : 0				
A la distribution : 2		<ul style="list-style-type: none"> ● Rupture de poche à la décongélation (1) 	<ul style="list-style-type: none"> ● erreur de conditionnement (1) 	
Aux matériels : 0				
A un autre facteur : 1			<ul style="list-style-type: none"> ● mésusage du greffon lors de l'administration (1) 	
Total : 19	10	5	4	0

1.5.3 La localisation des incidents dans la chaîne thérapeutique

La localisation des incidents, selon les étapes de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à la greffe et au suivi post-greffe, montre que la date de mise en évidence de la majorité des incidents déclarés est le post-greffe immédiat (< 15 jours). Ils concernent fréquemment, et surtout pour les organes, le rendu d'un contrôle microbiologique positif *a posteriori* de l'étape d'administration ou de greffe (le plus souvent sans effet indésirable chez le receveur en raison de l'antibioprophylaxie mise en œuvre) ou des contrôles de qualification de donneurs non conformes (mises à disposition retardées de résultats mineurs, typage HLA incomplet).

Histogramme 1. Localisation des incidents selon les étapes de la chaine thérapeutique.

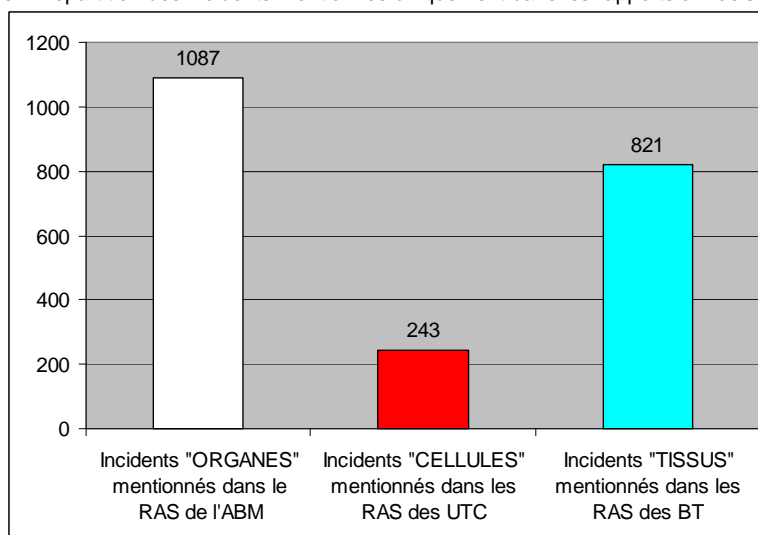


1.5.4 Les incidents mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèse

2107 incidents ont été déclarés uniquement dans les rapports annuels de synthèse adressés à l'AFSSAPS par les CLB des sites producteurs.

Pour les tissus et les cellules, ces incidents, sans impact clinique ou biologique pour le receveur ou le donneur, sont fréquemment des non-conformités observées avant la validation du produit thérapeutique. Ils ne relèvent donc pas de la biovigilance mais du management de la qualité mis en place par le producteur.

Histogramme 2 Répartition des incidents mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèse (RAS).



Les 1087 incidents concernant les organes concernent les contaminations bactériennes.

Les incidents « cellules » et « tissus » se répartissent de la façon suivante :

Fig. n°24 : incidents « cellules » mentionnés dans les RAS

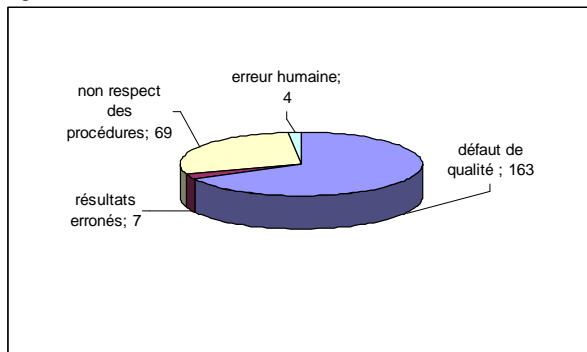
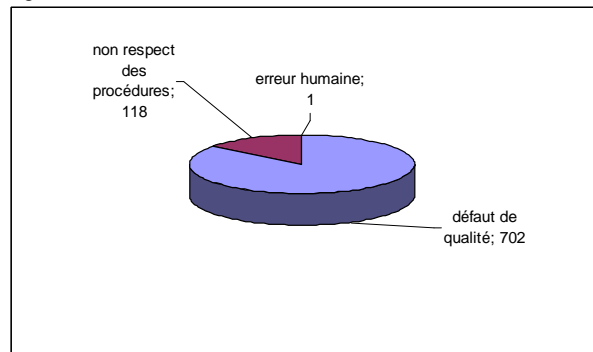


Fig. n°25 : incidents « tissus » mentionnés dans les RAS



En ce qui concerne les cellules, ces incidents sont constitués majoritairement par des rendements cellulaires inférieurs aux prescriptions lors des prélèvements ou de la décongélation des greffons. Pour les tissus, la majorité de ces « incidents » concerne l'observation de contrôles hors-spécifications en cours de préparation des greffons (les rendant de facto « non validables » donc, hors champs de la biovigilance).

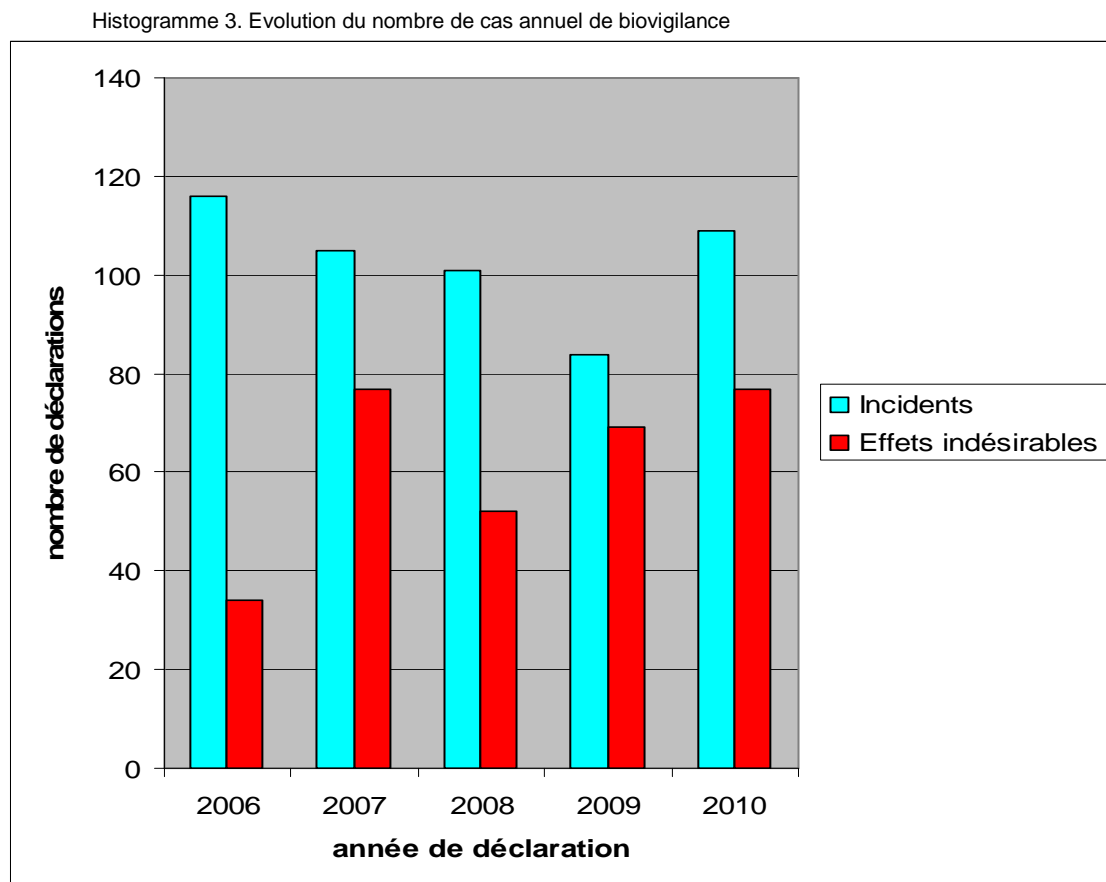
Cas des produits thérapeutiques annexes

L'AFSSAPS a reçu 9 des 10 rapports annuels de synthèse provenant des fabricants de produits thérapeutiques annexes (solutions de conservation d'organe, milieux d'organo-culture, solvant pour cryoconservation, psoralène pour photochimiothérapie extra-corporelle, etc.).

Leur analyse a fait ressortir, en dehors des déclarations mentionnées au chapitre 1.5.1, un unique incident considéré comme non grave relatif à la déchirure d'un conditionnement primaire d'une poche de milieu de conservation d'organe et n'ayant pas fait l'objet de déclaration sur un total de 91693 unités vendues en 2010 tout produits et conditionnements confondus.

2 Les évolutions des déclarations

Le présent chapitre a pour objet d'illustrer sous forme de graphiques, les évolutions en termes de nombre de déclarations total (EIs + incidents) ou par catégories (EI ou incident).



Pour 2010, rapportés aux nombres de produits thérapeutiques validés (ou prélevés pour les organes) ou aux nombres de greffes réalisées, les taux d'incidents et d'effets indésirables se répartissent comme suit :

Taux d'incidents/produits validés

Organes : 1,33%

Tissus : 0,03%

Cellules : 0,08%

Taux d'effets indésirables/greffes

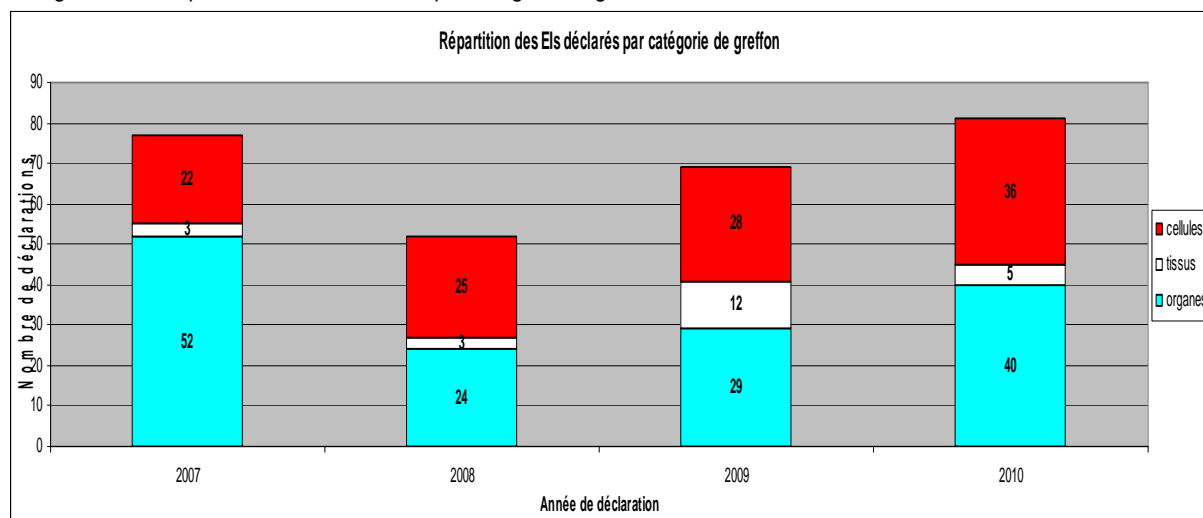
Organes : 0,85%

Tissus : 0,02%

Cellules : 0,58%

2.1 Les effets indésirables

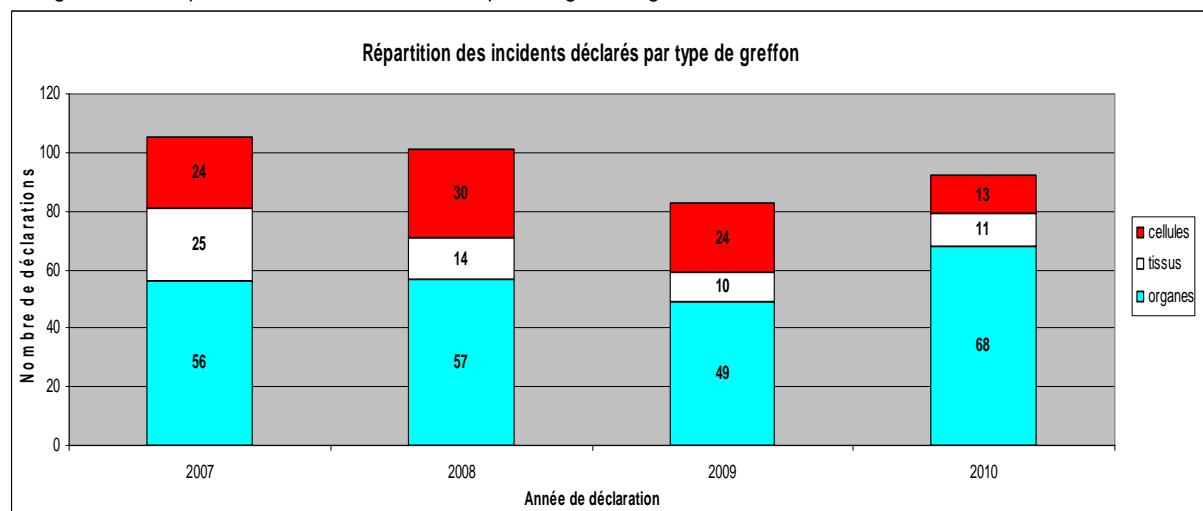
Histogramme 4. Répartition des Els déclarés par catégorie de greffon



Les déclarations d'effets indésirables concernant les tissus restent particulièrement peu fréquentes et ceci est d'autant plus significatif que ces produits thérapeutiques sont parmi les plus utilisés avec plus de 23 000 greffes tissulaires réalisées en 2010 (dont près de 20 000 greffes d'os viro-inactivés). Cet élément peut être le reflet d'une excellente sécurité de ces produits ou bien d'une sous-notification importante des effets indésirables.

2.2 Les incidents

Histogramme 5. Répartition des incidents déclarés par catégorie de greffon



Les faibles nombres d'incidents déclarés pour les cellules et les tissus peuvent pour partie être expliqués par la mise en œuvre de procédés de production standardisés voire, pour les os viro-inactivés industrialisés. Il est rappelé que seuls les incidents survenant ou mis en évidence après la validation finale du greffon ou entraînant une perte de chance pour un receveur potentiel voire un risque pour un donneur vivant (re-prélèvement éventuel) font l'objet de déclarations auprès de la cellule de biovigilance. Les autres incidents sont gérés dans le cadre du management de la qualité propre à chaque site (gestion des non-conformités).

3 Les autres faits marquants de l'année 2010

3.1 Greffes dérogatoires

Pour rappel, les 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) ont fait l'objet d'un encadrement réglementaire 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 du 21 décembre 2005 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 la réalisation de nombreuses greffes :

- ⇒ pour les dérogations VHB : 617 greffes d'organes sur 3 ans effectifs (soit 6% de l'activité totale) et 61 greffes de CSH ;
- ⇒ pour les dérogations VHC : 13 greffes d'organes et 5 greffes de CSH.

Les principaux effets indésirables constatés ont consisté en la survenue de :

- ⇒ 4 séroconversions VHB avec expression clinique de la maladie 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),
- ⇒ 1 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 mis en place par ce nouveau contexte réglementaire consistent en :

- ⇒ un complément de la qualification des donneurs 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, dans le cadre de protocoles (hors routine mais pérenne, 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, dans le cadre de protocoles (hors routine mais à échéance le 26 décembre 2015 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.

Cette thématique a été illustrée par une déclaration de biovigilance reçue en août 2010 concernant une séroconversion tardive survenue à 31 mois post-greffe dérogatoire.

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. Cependant, 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. Un courrier d'information, rédigé en partenariat avec l'ABM, a été diffusé à l'ensemble des équipes de greffes prenant en charge des receveurs de foie dans le cadre de greffes dérogatoires afin de leur recommander un suivi d'une durée minimale de 6 ans post-greffe.

3.2 Evolution de la fiche de déclaration de biovigilance

Le projet de nouvelle fiche de biovigilance et de son guide de remplissage ont fait l'objet d'une présentation à la Commission nationale de biovigilance du 25 juin 2010 afin que les versions définitives testées par les CLB lors du premier semestre 2010 puissent être officiellement adoptées.

Suite au vote favorable des membres de la commission, cette nouvelle fiche a été publiée au Journal officiel de la République française le 2 décembre 2010 (voir exemplaire ci-après avec les principales modifications surlignées en rouge).

FICHE DE BIOVIGILANCE

ORGANE
TISSU
CELLULES
PTA¹

Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques

Département de l'évaluation des produits biologiques

Cellule de biovigilance

Téléphone : 01.55.87.35.16

Fax : 01.55.87.34.92

Mail : biovigilance@afssaps.sante.fr

Cadre réservé à l'Afssaps

Fiche BV N°

1. Signalant & déclarant

À remplir par le signalant	À remplir par le correspondant local de biovigilance (CLB)
Identité du signalant	Identité du CLB
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Qualité :	Qualité :
Coordonnées du signalant	Coordonnées du CLB
Téléphone :	Téléphone :
Fax :	Fax :
E-mail :	E-mail :
Adresse :	Adresse :
	Date de la déclaration : _ _ / _ _ / _ _
	Numéro de référence interne :
	<input type="checkbox"/> Déclaration initiale

2. Produit(s) concerné(s)

Nature du greffon et numéro d'identification <input type="checkbox"/> Allogénique <input type="checkbox"/> Autologue	
Nom du PTA ⁽¹⁾ , fabricant et numéro de lot	
Site de préparation* ou lieu de prélèvement* ou adresse du fabricant* (pour les PTA)	
Préciser le cas échéant si : <input type="checkbox"/> greffon ou produit importé <input type="checkbox"/> greffon ou produit exporté	
Origine*/destination* de l'import*/export* :	Date de l'import*/export* : _ _ / _ _ / _ _

(1) PTA : produit thérapeutique annexe * Rayer les mentions inutiles

3. Donneur et receveur(s) impliqués (ou potentiellement impliqués)

Donneur					
Statut : <input type="checkbox"/> Vivant <input type="checkbox"/> SME ⁽²⁾ <input type="checkbox"/> DDAC ⁽³⁾ <input type="checkbox"/> PPM ⁽⁴⁾ Don intrafamilial : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non					
N° identification :		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _	
Date du prélèvement : _ _ / _ _ / _ _			Lieu de prélèvement :		
Receveur					
N° identification :		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F		Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _	
Date de greffe : _ _ / _ _ / _ _			Site de greffe :		
Autres receveurs d'organe et/ou de tissu** et/ou de cellules** : <input type="checkbox"/> oui (préciser ci-dessous dans le tableau) <input type="checkbox"/> non					
N° identification					
Nature du greffon					
Date de greffe	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _
Lieu de greffe (établissement et ville)					

** : Pour les tissus et les cellules, préciser le nom de la banque de tissus ou de l'unité de thérapie cellulaire concernée :

(2) SME : sujet en état de mort encéphalique et à cœur battant ; (3) DDAC : donneur décédé après arrêt cardiaque et mise en place d'une technique de préservation des organes, (4) PPM : donneur de tissus prélevé en post-mortem à la morgue

4. Description de l'incident et/ou de l'effet indésirable

Le cas échéant joindre une description plus complète sur papier libre. Préciser le nombre de pages jointes (et rappeler le nom de l'émetteur sur chaque page) :

Date (de survenue* ou de mise en évidence*)

_____|_____|_____

de l'incident

de l'effet indésirable (donneur* ou receveur*)

*rayer les mentions inutiles

Description :

Intensité de l'effet indésirable :

Initiale 1 2 3 4 5

Finale 1 2 3 4 5

1-Négligeable : Manifestations cliniques ou biologiques ne nécessitant aucune prise en charge ou traitement médical.

2-Modérée : Manifestations cliniques ou biologiques sans menace vitale à court ou long terme et ne nécessitant pas d'hospitalisation.

3-Sévère : Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant, prolongeant ou compliquant une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un dommage permanent ou la défaillance d'une fonction corporelle. A noter : les infections sévères susceptibles d'avoir été transmises par le greffon ou les activités de prélèvement ou de greffe doivent systématiquement être déclarées et ceci à un niveau de gravité supérieur ou égal à 3.

4-Majeure : Menace vitale immédiate.

5-Décès.

Enquête : en cours non réalisée* non réalisable*

terminée - date de clôture : _____|_____|_____

Préciser l'analyse des causes (et leur conclusion pour les enquêtes terminées)

*si l'enquête n'a pas été réalisée, dire précisément pour quelles raisons cette décision a été prise.

Imputabilité (lien entre le produit ou l'activité de prélèvement ou de greffe et l'effet indésirable en début et en fin d'enquête) :

Initiale : 1-Exclue/improbable 2- Possible 3- Vraisemblable/probable 4- Certaine non évaluable

Finale : 1-Exclue/improbable 2- Possible 3- Vraisemblable/probable 4- Certaine non évaluable

5. Evaluation locale de la criticité et des mesures prises

Probabilité de récurrence de l'effet indésirable ou de l'incident (probabilité pour que l'évènement se reproduise au vu des contrôles mis en place) :

R1-rare R2-peu probable R3-possible R4-vraisemblable R5-pratiquement certaine non évaluable

Conséquences potentielles de l'effet indésirable ou de l'incident sur les patients, sur le stock de greffons ou de PTA

C1 C2 C3 C4 C5 non évaluable

1-Négligeables (absence de manifestations cliniques et/ou biologiques ou de conséquence pour le stock de produits).

2-Modérées (manifestations cliniques et/ou biologiques modérées ne nécessitant pas obligatoirement une intervention médicale ou un traitement correcteur ou retard de quelques greffes ou administrations).

3-Importantes (invalidité ou incapacité permanente, intervention médicale et traitement correcteur ou annulation ou retard de plusieurs greffes ou administrations).

4-Majeures (menace vitale pour le ou les patients ou nombre significatif de greffes ou d'administrations annulées nécessitant le recours à des produits importés).

5-Alarmantes (décès du ou des patients ou annulation de toutes greffes ou administrations).

Description des mesures mises en œuvre localement pour diminuer la criticité (RxC)

6. Diffusion de l'information

Autre(s) correspondant(s) de biovigilance informé(s) : Non Oui (préciser lieu et date)

Date d'information de l'ABM (SRA et/ou CLB de l'ABM) : _____|_____|_____

Autre(s) vigilance(s) informée(s) : Non Oui (préciser)

Autre(s) équipe(s) de greffe informée(s) : Non Oui (préciser lieu et date)

DATE ET SIGNATURE DU SIGNALANT

DATE ET SIGNATURE DU CORRESPONDANT LOCAL DE BIOVIGILANCE

3.3 Commission nationale de biovigilance

La Commission nationale de biovigilance s'est réunie le 29 janvier et le 25 juin 2010. Ces réunions ont permis entre autres l'approbation du rapport annuel de biovigilance 2009 et la présentation de divers sujets et axes d'amélioration pour la nouvelle mandature de la Commission (voir les comptes rendus de la commission nationale de biovigilance mis en ligne sur le site internet de l'AFSSAPS : www.afssaps.fr, rubrique « publications », ordres du jour et comptes rendus de commissions).

3.4 Réunions, groupes de travail, congrès

⇒ **Le groupe de travail « cellules »** s'est réuni en avril et en septembre 2010 pour élaborer des recommandations concernant le transport des cellules souches hématopoïétiques qui ont été adressées aux correspondants locaux de biovigilance et aux personnes responsables des unités de thérapie cellulaire le 10 décembre 2010. Ces recommandations sont disponibles sur le site internet de l'AFSSAPS (www.afssaps.fr, rubrique informations de sécurité/lettres aux professionnels).

⇒ **Le groupe de travail « méthodologie »** a mis à jour la nouvelle édition du guide de biovigilance qui fera l'objet d'une publication à la fin du premier semestre 2011, celle-ci ayant été repoussée en raison de l'intégration de l'activité « Lait maternel » dans ce support.

⇒ **Le groupe de travail « greffes en ophtalmologie »** c'est réuni le 28 octobre 2010 à l'AFSSAPS. Cette première réunion a été l'occasion de rappeler qu'aux USA, avec 60 000 greffes de cornées environ chaque année, le taux de complications sévères est considéré comme relativement faible mais représente tout de même approximativement 1/1000 endophtalmies aiguës post-opératoires, 1/1000 décompensations endothéliales primitives immédiates, 1/10000 complications infectieuses tardives. Avec près de 4 000 greffes réalisées chaque année en France, force est de constater que le nombre de déclarations d'effets indésirables sévères reçues par la biovigilance reste inférieur à ces estimations. 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, donc de greffe, plus important et faisant craindre un risque de pénurie de greffons.

A la vue de ce double 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'un outil méthodologique spécifique (type fiche à cocher recensant les principaux événements indésirables). Cet outil fera l'objet d'une phase de test au 2^{ème} semestre 2011.

Par ailleurs, la cellule de biovigilance a participé aux réunions mensuelles de la coordination des vigilances et rédigée deux articles pour les bulletins (voir bulletins n° 49 et 52 pour l'année 2010 – consultables sur le site internet de l'AFSSAPS). Ce comité, qui a été mis en œuvre en 1999, a pour objectif d'améliorer la cohérence des différentes vigilances et d'obtenir une vision transversale sur les dossiers complexes. A ce titre, ces réunions permettent, notamment, l'échange d'information entre les diverses vigilances pouvant être concernées par les événements entrant dans le large champ de la biovigilance (matérovigilance, hémovigilance, PMA vigilance, pharmacovigilance, etc.).

Une réunion organisée par l'Agence régionale de santé d'Alsace (le 29 novembre 2010), une présentation lors des 10 ans du contrôle de la qualité externe de l'AFSSAPS (le 8 octobre 2010) ainsi qu'une participation au Master « Vigilances et sécurité sanitaire au sein de l'AFSSAPS » ont permis de rencontrer les professionnels et futurs professionnels concernés par la biovigilance et d'échanger sur les difficultés et les attentes de chacun.

Conclusion et synthèse

Le troisième rapport annuel de biovigilance a été établi sur les mêmes bases que le deuxième, à savoir l'exploitation des déclarations annuelles et des investigations qui en ont découlées ainsi que celle des données contenues dans les rapports de synthèse.

Cette présentation factuelle recense un nombre d'incidents et d'effets indésirables sensiblement augmenté par rapport aux années antérieures : 186 déclarations faisant état de 109 incidents et 81 effets indésirables ont ainsi été réceptionnés par la Cellule Biovigilance. Parmi celles-ci, 105 concernaient les organes (68 incidents et 40 effets indésirables – chiffres supérieurs au nombre total de déclarations en raison de certains événements concernant plus d'un effet indésirable), 48 les cellules (13 incidents et 36 effets indésirables), 16 les tissus (11 incidents et 5 effets indésirables) et enfin, 17 déclarations mettaient en cause la qualité intrinsèque de produits thérapeutiques annexes.

Rapporté aux nombres de produits validés ou aux nombres de greffes réalisées, la fréquence de survenue d'incidents ou d'effets indésirables reste relativement faible avec, respectivement, 0,2% d'incidents (soit 1 incident déclaré toutes les 500 validations - ou prélèvement pour les organes) et 0,24% d'effets indésirables (soit 1 effet indésirable déclaré toutes les 417 greffes). Comme les années précédentes, ces chiffres restent les plus bas lorsqu'il s'agit des activités « tissus » (0,03% d'incidents et 0,02% d'effets indésirables) et sont les plus élevés dans les activités « organes » (1,33% d'incidents et 0,76% d'effets indésirables). Il est probable que les processus de transformation des os viro-inactivés (processus industrialisés standardisés) et la part importante qu'ils représentent dans le nombre total des greffons validés soient pour partie responsable des excellents chiffres observés pour les tissus. Il reste néanmoins certaines questions relatives à la surveillance de ces greffes sur le moyen ou long terme pour lesquelles les données de vigilances restent trop parcellaires. Un travail de remontées d'information via une fiche de signalement spécifique (à l'instar du travail en cours de réalisation concernant les greffes de cornées) pourrait être mis en œuvre pour s'assurer que l'absence de données reflète bien l'absence d'effet indésirable et non pas une sous-notification chronique.

En ce qui concerne les organes, la part relativement importante d'incidents déclarés concernant les contaminations microbiologiques des liquides de conservations montre l'efficacité des mesures de surveillance préconisées dans le guide de « prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes » (recommandations de l'ABM du 16 septembre 2008). Néanmoins, elle indique également la nécessité d'étudier la corrélation entre la positivité des liquides et la morbi-mortalité des receveurs afin de proposer le cas échéant des mesures d'antibioprophylaxie adaptées en post-greffe.

En ce qui concerne les activités « cellules », la part des déclarations d'incidents a fortement baissé (13 incidents de la chaîne déclarés en 2010 vs 24 en 2009 et 30 en 2008), les incidents restant étant essentiellement liés aux produits transportés sur de longue distance (voire importés). Cet élément justifie la poursuite des travaux du groupe « cellules » portant sur le transport d'une façon générale.

La lecture de ce 3^{ème} rapport met également en lumière le manque d'interprétation des données nationales, qui sont dans ce bilan purement factuelles, par rapport aux effets indésirables classiquement décrits dans la littérature internationale : il est en effet regrettable de ne pas disposer d'éléments pouvant servir de repère pour situer la biovigilance française et plus précisément, les taux de complications liés aux activités de prélèvement et de greffe, type de greffon par type de greffon, au regard de données européennes voire internationales. Cette absence de mise en perspective s'explique partiellement par le faible taux de publications internationales pertinentes (en effet, les pratiques et les indications de greffes ne sont pas homogènes). Le rapport annuel de biovigilance européen pourrait aussi être un outil permettant de positionner la France par rapport aux Etats membres mais il s'avère que ce document n'a pas permis à ce jour d'analyses cohérentes en raison des données trop parcellaires (il est à noter que la France, via la biovigilance, représente à elle seule près de 40% des déclarations européennes concernant les effets indésirables graves pour les tissus et les cellules).

En conséquence, pour la quatrième édition de ce rapport, un travail de positionnement et d'interprétation des données doit être réalisé afin de permettre d'une part de situer les activités de greffes réalisées sur le territoire national, en termes de survenues d'incidents ou d'effets indésirables par rapport à l'activité globale de greffe, et d'autre part de permettre de dégager des axes d'amélioration des pratiques sur la base des déclarations de Biovigilance. A titre d'exemple, on peut noter des sous-notifications flagrantes de certains événements comme la survenue d'effets indésirables de types veino occlusifs en post greffe hépatique ou les échecs de greffes après

administration de CSH. Aussi, un travail visant à améliorer les remontées d'information doit être mis en place avec l'objectif d'établir des recommandations spécifiques en fonction de l'observation de certains signaux afin d'améliorer la pratique et donc la sécurité des patients qui reçoivent ces greffons.

Les chiffres clés de l'année 2010 et les évolutions réglementaires

• **Activité de prélèvement et de greffe**

Durant l'année 2010, près de 49673 produits d'origine humaine dont 5204 organes, 29273 tissus et 15196 produits cellulaires ont été prélevés et ont permis la réalisation de 34043 actes de greffes.

• **Incidents et effets indésirables**

186 déclarations ont été réceptionnées par la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS faisant état de :

- ✓ 109 incidents se répartissant en 68 incidents organes, 13 incidents cellules, 11 incidents tissus, 17 incidents PTA ;
- ✓ 81 effets indésirables se répartissant en 40 EI organes, 36 EI cellules, 5 EI tissus. Parmi ceux-ci, 4 concernaient des donneurs vivants (1 donneur de rein en situation intrafamiliale, 1 donneur de cellules souches hématopoïétiques périphériques en situation autologue et 2 donneurs de moelle osseuse en situation allogénique).

• **Contexte réglementaire**

La parution en date du 29 avril 2010 de l'arrêté portant nomination à la Commission nationale de biovigilance auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

La publication de la Directive 2010/45/UE du Parlement européen et du Conseil relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation ;

La publication en date du 2 décembre 2010 de la Décision fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L.1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits ;

La publication en date du 26 décembre 2010 du Décret n° 2010-1625 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain ;

La publication en date du 26 décembre 2010 de l'Arrêté relatif aux protocoles prévus à l'article R.1211-21 du code de la santé publique pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C.

Rappel du contexte réglementaire

Textes nationaux

La liste qui suit est chronologique

Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Loi n°94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

Loi n°96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire qui définit les thérapies cellulaires et géniques.

Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Loi n°2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance et modifiant le code de la santé publique.

Loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Décret n° 2004-829 du 19 août 2004 relatif aux conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes et modifiant le code de la santé publique.

Arrêté du 19 août 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation, transformation, de conditionnement, de conservation, d'importation, de transport et de distribution des produits thérapeutiques annexes.

Décret n°2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).

Arrêté du 29 avril 2010 portant nomination à la Commission nationale de biovigilance auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Décision du 2 décembre 2010 fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L.1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits.

Décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 du relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévus à l'article R.1211-21 du code de la santé publique pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C.

Textes communautaires

Directive 2004/23/CE du 31 mars 2004 du Parlement européen et du Conseil relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et des cellules humains.

Directive 2006/86/CE du 24 octobre 2006 de la Commission portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.

Directive 2005/45/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation.