

Rapport d'activité biovigilance 2011

Junin 2012

Sommaire

Introduction	4
1. Les données 2011	5
1.1 Les sources de données	5
1.2 Les CLB et les déclarations	6
1.3 Les activités de prélèvements et d'administrations/greffes : données générales	11
1.3.1 Le nombre total 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	13
1.3.4 Nombre total de greffes ou d'administration	14
1.3.5 Nombre total de produits biologiques importés et exportés	15
1.4 Les effets indésirables	16
1.4.1 Les effets indésirables « organes ».....	17
1.4.2 Les effets indésirables « cellules et PTC »	24
1.4.3 Les effets indésirables « tissus »	28
1.4.4 La gravité des effets indésirables.....	30
1.5 Les incidents	31
1.5.1 Les incidents ayant fait l'objet d'une déclaration en 2011	31
1.5.2 La localisation des incidents dans la chaîne thérapeutique	35
1.5.3 Les non-conformités signalées dans les rapports annuels de synthèse.....	35
2 Les évolutions des déclarations	38
2.1 Les effets indésirables	39
2.2 Les incidents	39
3 Les autres faits marquants de l'année 2011	41
3.1 Edition du nouveau guide de biovigilance	41
3.2 Lait maternel et biovigilance	41
3.3 Fiche de signalement des effets indésirables post-greffe de cornées	41
3.4 Greffes pulmonaires et virus à tropisme respiratoire	44
3.5 Greffes dérogatoires	44
3.6 Commission nationale de biovigilance	44
3.7 Réunions, groupes de travail, congrès	44
Conclusion et synthèse	46
Rappel du contexte réglementaire	48

Contact : ANSM, Direction des médicaments et des produits biologiques
Département de l'évaluation des produits biologiques
Cellule Biovigilance
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

Liste des abréviations

ABM	Agence de la biomédecine
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et 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	Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (de l'ANSM)
EI(s)	Effet(s) indésirable(s)
EIG	Effet indésirable grave
ES	Etablissement de santé (préleveur et/ou greffeur)
LUI	Lactarium à usage intérieur
LUIE	Lactarium à usage intérieur-extérieur
PMO	Prélèvement multi-organes chez un sujet en état de mort encéphalique
PTA	Produit thérapeutique annexe
RAS	Rapport annuel de synthèse (ou rapport de synthèse annuel)
UTC	Unité de production des préparations de thérapie cellulaire
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C

Introduction

La Biovigilance a été créée en 2003. L'objectif était que l'ensemble des produits de santé soit couvert par un système de vigilance, permettant d'une part un retour d'information sur les pratiques médicales de routine et d'autre part la mise en œuvre de mesures correctrices mettant ainsi les patients au centre d'un dispositif plus protecteur et de meilleure qualité.

Après bientôt 10 ans, le bilan est contrasté.

Les premières années ont été consacrées à la mise en place du système de biovigilance par le biais de mesures organisationnelles et structurantes (nomination du réseau des Correspondants Locaux de Biovigilance, développement d'outils méthodologiques d'aide à l'organisation locale de la biovigilance et à la déclaration des effets indésirables/incidents). Elles ont permis une montée en charge progressive de la biovigilance se traduisant entre 2010 et 2011 par une augmentation de près de 60% des déclarations réceptionnées. Ce chiffre traduit surtout une meilleure notification des incidents et des effets indésirables et ne doit pas être pris comme un signal d'alerte sur une moindre qualité ou sécurité des produits ou des pratiques.

Néanmoins, malgré cette meilleure adhésion au système, force est de constater certaines limites. Limites en termes de moyens à l'échelon local avec une faible disponibilité des professionnels de santé pour pouvoir consacrer à la biovigilance l'attention qui lui aurait permise de mieux se développer au sein du système de soin. Limites en termes de culture de la vigilance, qui implique que les professionnels soient formés, aient le temps de prendre d'une part un certain recul sur leur pratique et d'autre part aient la conscience que la déclaration d'un effet indésirable si elle amène à reconsidérer une pratique médicale, n'est pas un acte péjoratif pour le professionnel de santé mais un acte positif pour les patients.

C'est justement la remise du patient au centre du système de santé qui a entraîné la création de l'ANSM, avec de profonds changements à venir des systèmes de vigilance.

L'un des premiers changements va être la création d'une direction de la surveillance qui apportera une aide dans l'animation des réseaux et permettra notamment une plus grande harmonisation dans la gestion des vigilances.

Un rapprochement de la gestion de la Biovigilance et de l'Hémovigilance, avec un partage d'expérience et une mutualisation de certains sujets, devrait également être engagé. Cela se traduira par une disparition des commissions nationales et par la création d'un comité technique et de groupes de travail communs. Cette mutualisation, comme piste d'amélioration du système, va permettre de confronter le champs et les professionnels de la biovigilance à ceux de l'Hémovigilance, notamment des coordonnateurs régionaux moins nombreux et plus spécialisés mais animés depuis la création de l'Hémovigilance par des réflexes de vigilance qui placent au centre de ce système tous les donneurs et les receveurs.

Enfin, un renfort en termes de moyens aussi bien humain que matériel est d'ores et déjà entrepris au sein de la cellule biovigilance avec l'arrivée prochaine d'un nouvel évaluateur et le lancement d'un appel à maîtrise d'ouvrage pour la création d'un système d'information permettant une meilleure gestion des déclarations.

C'est donc une nouvelle page de la Biovigilance qui s'ouvre et qui nous l'espérons tous permettra la poursuite du travail engagé, renforcera l'adhésion des professionnels de santé sans qui aucune vigilance n'est possible, sensibilisera les tutelles à la nécessité de dégager des moyens dédiés aux vigilances pour les professionnels de terrain, établira avec ces professionnels des référentiels d'effets indésirables/incidents attendus afin de faciliter le signalement de ceux qui ne sont pas attendus pour tendre vers une meilleure connaissance des problématiques liées à la greffe ou à l'administration de produits biologique afin d'améliorer la pratique et donc la sécurité des patients.

La cellule Biovigilance

1. Les données 2011

Conformément à l'article R.1211-45 du code de la santé publique, les correspondants locaux de biovigilance (CLB) en poste dans des établissements exerçant des activités de fabrication, transformation, préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation de produits issus du corps humain, autres que les produits sanguins labiles et les gamètes ou embryons, et le CLB de l'Agence de la biomédecine ont adressé à l'ANSM un rapport de synthèse de biovigilance.

Pour la première année, ces rapports ont également été demandés aux CLB exerçant leur mission dans des établissements dotés d'un lactarium à usage intérieur ou intérieur/extérieur. A cet effet, le modèle type de rapport, a fait l'objet d'une modification de sa trame destinée à l'adapter aux particularités du don de lait maternel à usage thérapeutique.

1.1 Les sources de données

Les fichiers sources utilisés pour la rédaction de ce rapport ont consisté en l'analyse des rapports de synthèse des CLB des établissements producteurs qui ont été réceptionnés entre le 27 février et le 5 juin 2012 ainsi que sur les déclarations des CLB réceptionnées par la cellule de biovigilance du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011.

Au total, 294 déclarations ont été reçues à l'ANSM en cours d'année 2011. Elles faisaient état de 296 événements se répartissant en 135 effets indésirables et 161 incidents.

Ce chiffre est en nette augmentation par rapport aux données de 2010 avec un gain de l'ordre de 60% en partie lié à l'augmentation sensible des déclarations d'effets indésirables (voir partie 1.4) et au plus grand nombre de déclarations d'incidents (voir partie 1.5).

Pour la première année, la cellule de biovigilance a également réceptionné les rapports de synthèse des lactariums qui feront désormais l'objet d'une centralisation des données d'activité et de vigilance à l'ANSM.

74 rapports annuels ont été adressés à l'ANSM. Ils émanent de :

- 39 unités de thérapie cellulaire, soit l'ensemble des sites autorisés pour des activités de préparation, conservation, distribution ou cession ;
- 33 banques de tissus, soit l'ensemble des sites autorisés pour des activités de préparation, conservation, distribution ou cession ;
- 18 lactariums autorisés au titre de l'article L.2323-1 soit 82,5% (14/17) des lactariums à usage intérieur-extérieur et 23,5% (4/17) des lactariums à usage intérieur ;
- 9 fabricants de PTA (9/10) ;
- l'Agence de la biomédecine.

Il est à noter en 2011 :

- L'autorisation d'ouverture de l'unité de thérapie cellulaire du centre hospitalier-universitaire (CHU) de Nice (en date du 04/04/2011);
- L'autorisation d'ouverture de l'unité de thérapie cellulaire du CHU d'Amiens (en date du 22/11/2011) ;
- La fermeture de la banque de tissus du CHU de Clermont-Ferrand (en date du 05/05/2011).

Par ailleurs, les sites de productions suivants n'ont pas adressé de rapport annuel de synthèse :

Pour les PTA : - la société Invitrogen-Lifetech

Pour les LUIE : - le centre hospitalier (CH) de Cherbourg

- le CHU de Lille

- le CHU de Strasbourg

Pour les LUI : - le CH d'Avranche

- le CH intercommunal de la Côte Basque (Bayonne)

- le CH de Beauvais

- le CH Laennec de Creil

- le CH intercommunal de Créteil

- le CH intercommunal de Cornouaille (Quimper)

- le CHU Robert Debré (AP-HP Paris)
- le groupe inter hospitalier d'Eaubonne-Montmorency
- le CH du Mans
- le CH de Limoges
- le CH de Lisieux
- l'hôpital Bel-Air de Metz-Thionville
- le CH René Dubos de Pontoise

Le faible nombre de rapports réceptionnés de la part des lactariums à usage intérieur peut s'expliquer par l'absence de connaissance réglementaire (1^{er} rapport du genre), par le peu de lien entre ces sites de production et l'ANSM et par l'absence de désignation, pour certains d'entre eux, d'un CLB.

1.2 Les CLB et les déclarations

Au 31 décembre 2011, 487 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule biovigilance de l'ANSM. Leur répartition est la suivante :

- 26 médecins / infirmiers de la coordination des prélèvements
- 35 médecins / infirmiers d'anesthésie/réanimation
- 50 médecins / infirmiers de bloc opératoire
- 20 infirmiers autres
- 54 chirurgiens orthopédistes
- 24 chirurgiens autres
- 69 pharmaciens (assurance de la qualité, pharmacie à usage intérieur)
- 11 médecins ou pharmaciens biologistes
- 134 médecins autres (ophtalmologistes, néphrologues, oncologues...)
- 14 directeurs d'établissement, affaires réglementaires
- 50 autres fonctions

Le nombre de CLB est relativement stable par rapport à 2010 (462 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.

Comme retrouvé les années précédentes, les 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.

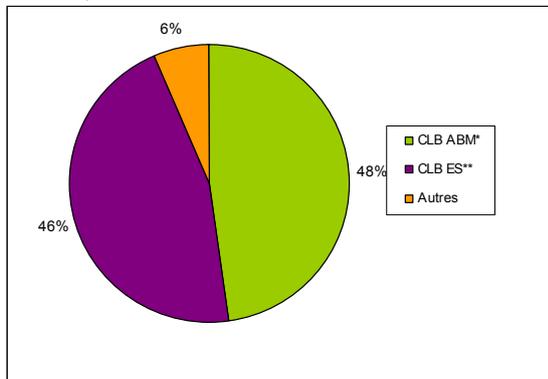
En 2011, le délai moyen de signalement (du professionnel de santé au CLB) était de 24 jours (18 jours pour les organes, 36 jours pour les cellules et 18 jours pour les tissus) et le délai moyen de déclaration (du CLB à l'ANSM) de 5 jours (4 jours pour les organes, 8 jours pour les cellules et 2 jours 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, de 48 heures pour les déclarations d'événements graves et de 15 jours pour les déclarations des autres événements par le CLB. Le délai de signalement reste stable par rapport à 2010 (34 jours) mais le délai de déclaration s'améliore (13 jours en 2010).

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

• Concernant les organes

199 déclarations « Organes » (98 déclarations d'ES et 101 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2011 et se répartissaient comme suit :

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



* Correspondant local de biovigilance de l'ABM

** Correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé

Figure 2. Origines des déclarations d'ES- organes

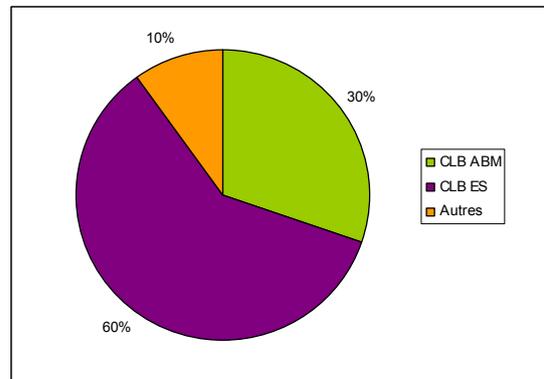
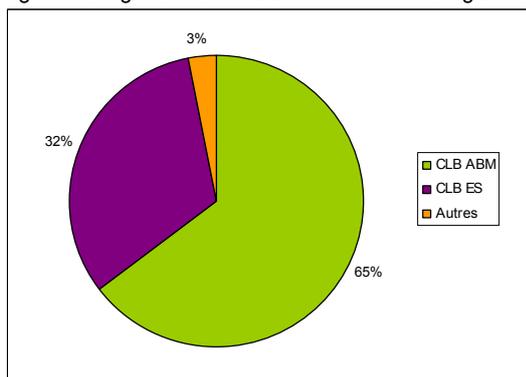


Figure 3. Origine des déclarations d'incidents -organes



La part des déclarations effectuées par les correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans les établissements de santé (ES) autorisés à prélever ou à greffer des organes continue à progresser et, pour la première année, dépasse les 50%.

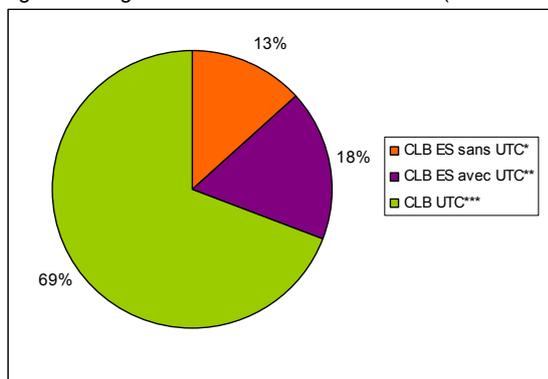
Cette progression traduit pour partie la politique d'incitation aux déclarations mise en place par l'ABM et l'ANSM. En effet, l'ABM envoie un courrier type au CLB dès lors qu'elle a connaissance d'événements indésirables non déclarés (événements signalés en règle générale à ses services de régulation et d'appui en raison de leur survenue en per-prélèvement ou en per/post-greffe précoce). En l'absence de réponse des ES à ces sollicitations, ces informations sont dorénavant transmises à la cellule de biovigilance de l'ANSM qui les relaie auprès des CLB pour juger de la pertinence d'effectuer une déclaration.

Les figures 2 et 3 illustrent la part respective du CLB de l'ABM et des CLB des ES dans les déclarations des effets indésirables ou des incidents. Comme les années précédentes, la fonction de répartition/attribution des greffons par l'ABM contribue à ce que ses services de régulation et d'appui soient en première ligne pour gérer l'alerte lors de l'observation de non-conformités pendant les prélèvements. Ceci conduit son CLB à effectuer la majorité des déclarations concernant les incidents. Inversement, en ce qui concerne les effets indésirables, ceux-ci pouvant survenir plus à distance de la greffe, sont majoritairement déclarés par les CLB des ES.

• Concernant les **cellules**

67 déclarations « cellules » (23 déclarations d'EIs et 44 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2011 et se répartissaient comme suit :

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



Les déclarations « cellules » restent très majoritairement adressées à l'ANSM par des CLB appartenant à une UTC (69%). Dans certains cas (cf. Figure 5), il s'avère que les CLB des UTC déclarent des effets indésirables pour le compte des CLB exerçant leur activité au sein d'établissements où sont réalisées les administrations. .

* 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

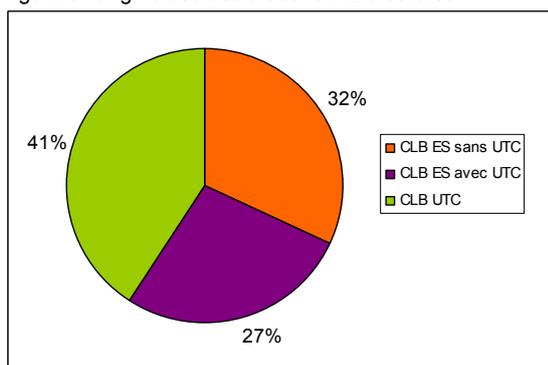
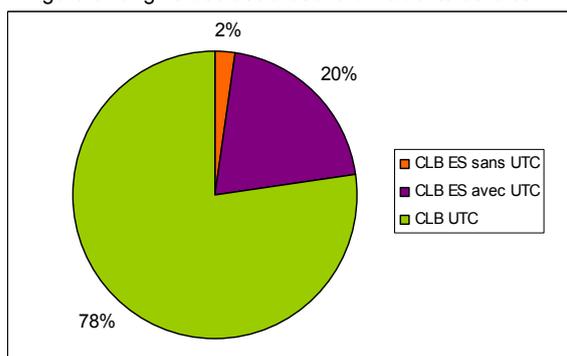


Figure 6. Origine des déclarations d'incidents-cellules



Les déclarations d'effets indésirables sont principalement effectuées par les CLB des établissements de santé (59% - 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 (78% - voir figure 6).

• Concernant les **tissus**

20 déclarations « tissus » (12 déclarations d'EIs et 8 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2011 et se répartissaient comme suit :

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

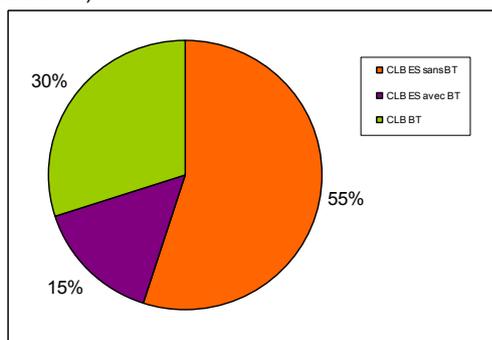


Figure 8. Origine des déclarations d'EIs-tissus

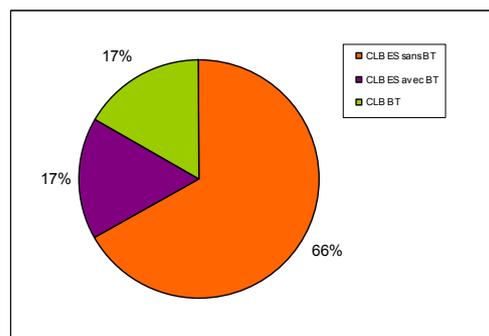
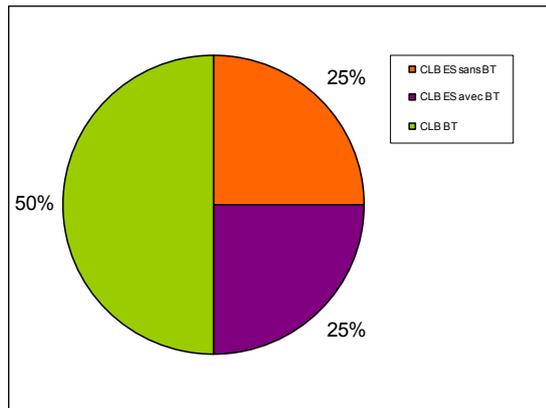


Figure 9. Origine des déclarations d'incidents-tissus



Les déclarations concernant les tissus, bien que peu nombreuses, sont plus fréquemment le fait de correspondants locaux situés dans des établissements ne possédant pas de banque de tissus. Cette situation, déjà présente les années antérieures, peut s'expliquer par une distribution plus large de ces produits biologiques.

• Concernant le lait maternel

Le lait maternel à usage thérapeutique fait partie des 15 produits désignés à l'article L.5311-1 définissant les missions de l'ANSM qui doit dès lors assurer la mise en œuvre de son système de vigilance. La définition de la biovigilance est compatible avec l'intégration du lait maternel délivré sur prescription médicale nominative dans son champ de surveillance. Néanmoins, la communication auprès des CLB sur l'intégration de la « lactovigilance » dans la biovigilance n'a été réalisée que fin 2011 avec l'édition du nouveau guide de biovigilance. Aussi, seul un signalement concernant le lait a été enregistré dans la base de données pour information étant donné que l'incident (voir détail page 34) a été traité par la direction de l'inspection de l'ANSM en partenariat avec l'Agence régionale de santé concernée.

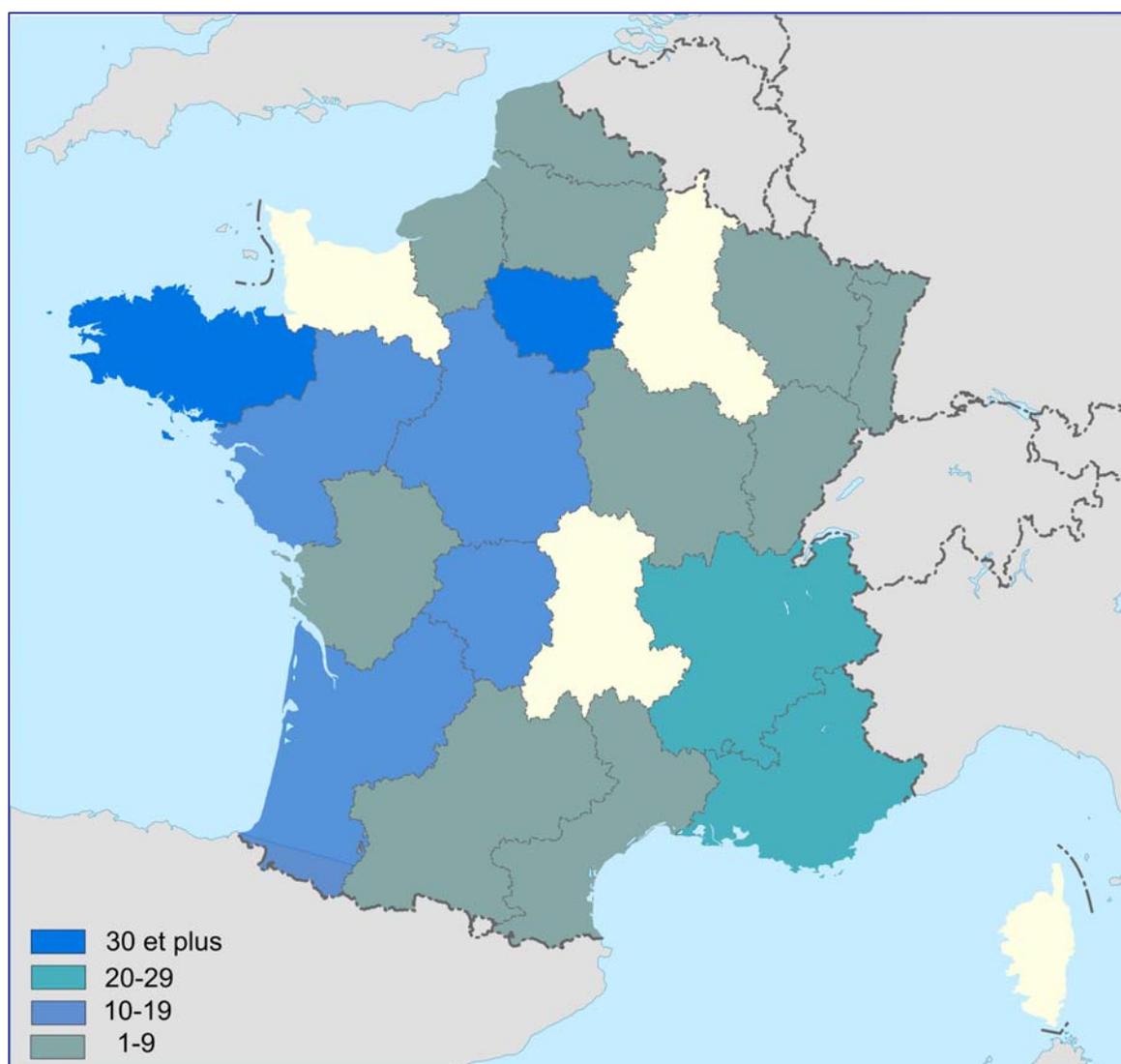
• Concernant les produits thérapeutiques annexes

La vigilance relative aux produits thérapeutiques annexes (PTA) entre dans le champ de la biovigilance. 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, transmises en matériovigilance ou en pharmacovigilance le cas échéant pour les investigations à mener en lien avec les fabricants, et gérées en biovigilance pour tout ce qui concerne l'impact des événements en termes de santé publique.

En 2011, seules 7 déclarations mettant en cause la qualité intrinsèque des PTA ont été adressées en biovigilance. Quatre d'entre elles concernaient des informations relatives au suivi post-don de donneurs de plasma reconnus ultérieurement atteints d'une forme sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces dons de plasma ont servis à la fabrication d'albumine potentiellement utilisée en tant que PTA par les banques de tissus et les unités de thérapie cellulaire. Aussi, pour chaque déclarations et conformément à l'avis de la Commission nationale de biovigilance, un courrier d'information a été adressé aux CLB et aux personnes responsables des structures de production afin de leur apporter toutes les informations dont dispose l'Afssaps pour pouvoir prendre les mesures nécessaires concernant les produits biologiques encore en stock.

Répartitions des signalements par régions

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



1.3 Les activités de prélèvements et d'administrations/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, le lactarium 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 produits biologiques utilisés par acte de greffe ou d'administration.

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.

Concernant le lait, s'agissant du premier rapport d'activité pour l'ensemble des lactariums, les données sont encore très parcellaires et hétérogènes. Les valeurs sont donc à prendre avec précaution et, au vu du nombre de rapports non réceptionnés, celles-ci sont nécessairement sous estimées.

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

Pour les donneurs vivants de 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 cytophères 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), chaque acte de prélèvement étant à risque d'incident ou d'effet indésirable.

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

Nature de l'organe	Nombre de donneurs prélevés
Cœur	435
Cœur-Poumon	12
Foie	1216
Intestin	10
Pancréas / Ilots	102/95
Poumon	301
Rein	1843

* 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	861
CSH périphériques - autologues	4615
CSH médullaires - allogéniques	480
CSH médullaires - autologues	27
CSH médullaires autologues à usage orthopédique	270
CSH placentaires	12923*
Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	173
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	2264
Total	21613

* : dont 12724 prélèvements à visée de mise en banque

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	309
Cornée	5599
Placenta pour MA*	76
Ménisque/cartilage	226
Os massif	124
Parathyroïde autologue	112
Peau	253
Rotule	
Tendon/ligament	6
Tête fémorale	21125
Cœur pour Valve	237
Veine	3369
Volet crânien autologue	297
Total	31733

* Membrane amniotique

Tableau 4. Nombre de donneuses de lait maternel à usage thérapeutique* :

Nature du don	Nombre de donneuses
Don personnalisé	2734
Don anonyme	1268
Non précisé	5622
Total	9624

* En ce qui concerne les donneuses de lait maternel, celles-ci n'ont été comptabilisées qu'une seule fois pour toute la période de don annuelle.

Au total, plus de 43000 donneurs d'organes, de tissus ou de lait ont été prélevés auxquels il faut ajouter plus de 21000 actes de prélèvements de cellules.

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 cytophères 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.
- Pour le lait : le volume validé est indiqué en litre.

Tableau 5. Nombre d'organes prélevés/validés* :

Nature de l'organe	Nombre d'organes prélevés
Cœur	435
Cœur-Poumon	12
Foie	1264
Intestin	10
Pancréas / Ilots	102/95
Poumon	349
Rein	3272
Total	5444

* Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 6. Nombre de préparations de thérapie cellulaire (PTC) validées :

Nature de la PTC	Nombre de PTC validées
CSH périphériques - allogéniques	1446
CSH périphériques - autologues	9125
CSH médullaires - allogéniques	609
CSH médullaires - autologues	42
CSH placentaires	3423
CSH médullaires autologues en orthopédie	272
Lymphocytes allogéniques et autres cellules mononucléées allogéniques	397
Autres cellules mononucléées autologues (PCE)	2264
Total	17578

Tableau 7. Nombre de tissus validés :

Nature du tissu	Nombre de tissus validés
Artère	594
Cornée	4467
Membrane amniotique	2194
Ménisque/cartilage	33
Os massif	287
Os viro-inactivé	27871
Parathyroïde autologue	116
Peau (m ²)	33,56
Rotule	0
Tendon/ligament	42
Tête fémorale cryo	2605
Valve cardiaque	202
Veine	612
Volet crânien autologue	288
Total (hors peau)	39311

Tableau 8. Volume de lait validé (en litres) :

Nature du lait	volumes validés
Lait pasteurisé	2709
Lait (nature non précisée)	37116
Type d'usage	
Lait maternel pour don anonyme	9418
Lait maternel personnalisé	11814
Usage non précisé	18593

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 2010 et de la même façon, des greffons prélevés en 2011 peuvent n'être comptabilisables parmi les greffons validés qu'en 2012.

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 cytophère 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 9. Nombre de PTC distribuées :

Nature de la PTC	Nombre de greffons distribués
CSH périphériques - allogéniques	1151
CSH périphériques - autologues	3698
CSH médullaires - allogéniques	583
CSH médullaires - autologues	26
CSH placentaires	420
CSH médullaires autologues en orthopédie	272
Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	335
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	2264
Total	8749

Tableau 10. Nombre de tissus distribués :

Nature du tissu	Nombre de tissus distribués
Artère	647
Cornée*	3904
Membrane amniotique	2335
Ménisque/cartilage	29
Os massif	270
Os viro-inactivé	25278
Parathyroïde autologue	2
Peau (m ²)	33,3
Rotule	0
Tendon/ligament	38
Tête fémorale cryo	2133
Valve cardiaque	192
Veine	613
Volet crânien autologue	176
Total (hors peau)	35617

Tableau 11 : volumes de lait distribués

Nature du lait	volumes distribués (L)
Lait lyophilisé	236
Lait pasteurisé	5669
Lait cru	516
Non précisé	32927

* Le différentiel important entre le nombre de cornées validées (cf. tableau 7) et le nombre de cornées distribuées (cf. tableau 10) s'explique pour une grande part par la comptabilisation, parmi les cornées validées et donc distribuables, de cornées dites « bouchon », non utilisables pour les kératoplasties transfixiantes en raison d'une qualité endothéliale insuffisante, qui n'ont finalement pas été utilisées.

1.3.4 Nombre total de greffes ou d'administration

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.

En ce qui concerne les nourrissons ayant reçu du lait maternel à usage thérapeutique, ceux-ci n'ont été comptabilisés qu'une seule fois

Tableau 12. Nombre de greffes d'organes *

Nature de l'organe	Nombre de greffes d'organes
Cœur	398
Cœur-Poumon	12
Foie	1164
Intestin	10
Pancréas**	75
Poumon	312
Rein	2976
Total	4947

* Source : Agence de la Biomédecine
 ** hors greffes d'ilots (actuellement réalisées dans le cadre d'essais cliniques)

Tableau 15. Nombre de nourrissons receveurs

Nature du don	Nombre de nourrissons receveurs
Lait maternel personnalisé	212
Non précisé	2094
Total	2306

Tableau 13. Nombre d'administrations de PTC

Nature de la PTC	Nombre d'administrations de PTC
CSH périphériques - allogéniques	1028
CSH périphériques - autologues	2870
CSH médullaires - allogéniques	560
CSH médullaires - autologues	18
CSH placentaires	309
CSH médullaires autologues en orthopédie	270
Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	255
Autres cellules mononucléées autologues (PCE)	2264
Total	7574

Tableau 14. Nombre de patients greffés ou d'actes de greffes tissulaires

Nature du tissu	Nombre de patients greffés
Artère	482
Cornée	3823
Membrane amniotique	1965
Ménisque/cartilage	29
Os massif	246
Os viro-inactivé	19538
Parathyroïde autologue	2
Peau	129
Rotule	0
Tendon/ligament	35
Tête fémorale cryo	1803
Valve cardiaque	192
Veine	482
Volet crânien autologue	176
Total	28902

1.3.5 Nombre total de produits biologiques 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 16. import/export d'organes

Nature de l'organe	import**	export**
Cœur	2	6
Cœur-Poumon	0	0
Foie	1	15
Intestin	0	1
Pancréas	0	1
Poumon	1	3
Rein	0	6
Total	4	32

** Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 17. import/export de PTC

Nature de la PTC	import	export
CSH périphériques - allogéniques	552	110
CSH périphériques – autologues	1	2
CSH médullaires - allogéniques	184	44
CSH placentaires	235	98
Lymphocytes allogéniques	48	10
Total	1020	264

Tableau 18. import/export de tissus

Nature du tissu	import	export
Artère	42	17
Cornée	0	82
Ménisque/ cartilage	29	0
Os massif	43	0
Os viro-inactivé	4293	1449
Peau (m ²)	6,92	0,86 (Mayotte)
Tendon/ ligament	12	0
Valve cardiaque	64	95 (cœurs)
Total (hors peau)	4483	1643

Les activités d'importation/exportation d'organes sont stables avec, comme les années précédentes, un excédent d'exportations. A contrario, les importations/exportations de PTC augmentent régulièrement avec une nette majorité de produits importés. Concernant les tissus, comme en 2010 mais de façon plus accentuée, la balance des importations/exportations penche nettement en faveur de l'importation des produits.

1.4 Les effets indésirables

Le nombre total de déclarations d'effets indésirables pour l'année 2011, quelle que soit leur gravité, était de 133 (versus 77 en 2010).

Le tableau 19 donne la répartition par typologie des 135 effets indésirables mentionnés dans les 133 déclarations reçues, 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 19. Typologie des EI

Typologies	Produit biologique				Total
	Organes	Tissus	Cellules	Lait	
Infection bactérienne précoce (< à 15j post-greffe ou post-administration)	7	0	0	0	7
Infection fongique	1	0	1	0	2
Infection virale (réactivation)	1	0	0	0	1
Infection virale (séroconversion)	5	0	0	0	5
Complication tumorale	3	0	0	0	3
Inefficacité ou échec de greffe/administration	2	3	5	0	10
Autre complication clinique per ou post-greffe précoce (≤15j)	44	0	12	0	56
Complication clinique post-greffe tardive (> 15j)	27	9	0	0	36
Manifestation biologique isolée	1	0	0	0	1
Autres effets	9	0	5	0	14
Total	100	12	23	0	135

Cinq séroconversions virales ont été déclarées en 2011 :

- 1 séroconversion CMV attendue en post-greffe hépatique (*mismatch* CMV) ;
- 1 séroconversion HHV8 (*mismatch*) avec développement d'un sarcome de Kaposi cutané ;
- 1 séroconversion VHB (apparition d'anticorps anti-HBc) à 11 mois post-greffe rénale chez un receveur non répondeur à la vaccination (donneur avec un profil dit « contact avec le VHB – Ac anti-HBc positif isolé », imputabilité du greffon dans la transmission de niveau 2 – possible) ;
- 2 séroconversions VHC : 1 séroconversion à 1 mois post-greffe hépatique (imputabilité du greffon exclue/improbable) et 1 séroconversion à 9 mois post-greffe rénale (imputabilité du greffon exclue/improbable).

Par ailleurs, 4 déclarations d'effets indésirables ont concerné des donneurs sains de cellules souches hématopoïétiques :

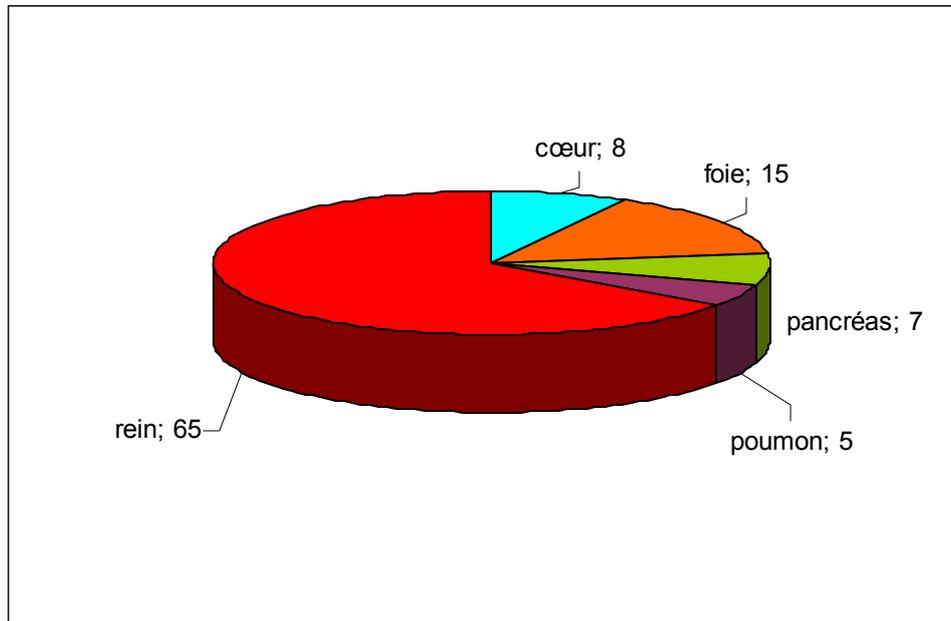
- ✓ 1 donneur en situation intrafamiliale,
- ✓ 3 donneurs non apparentés (dont 1 EI dont l'imputabilité a été estimée de niveau 1).

Ces déclarations sont détaillées dans les paragraphes suivants.

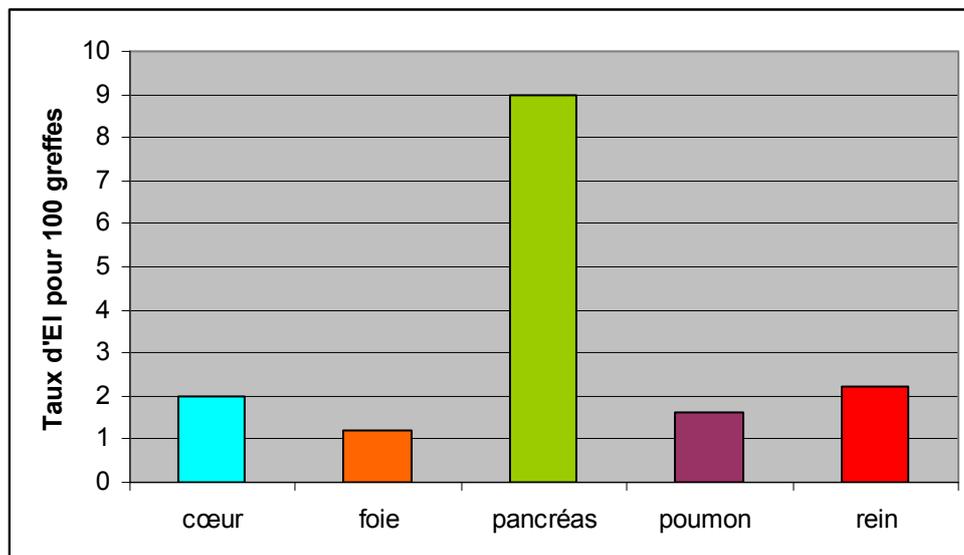
1.4.1 Les effets indésirables « organes »

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 10 : Nombre total d'effets indésirables déclarés par type d'organes



Histogramme 1 : répartition des taux d'EIs pour 100 greffes



Les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (65 EIs déclarés en 2011 – figure 10), néanmoins, lorsque ce chiffre est rapporté au nombre de greffes réalisées (voir histogramme 1), les greffes pancréatiques sont associées au plus fort taux de déclarations d'effets indésirables (7/75 soit 9%).

Note : Les données relatives aux EIs ayant trait aux organes sont détaillées dans le rapport de synthèse 2011 de l'ABM disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr rubrique « espaces des professionnels / prélèvement et greffe / biovigilance ».

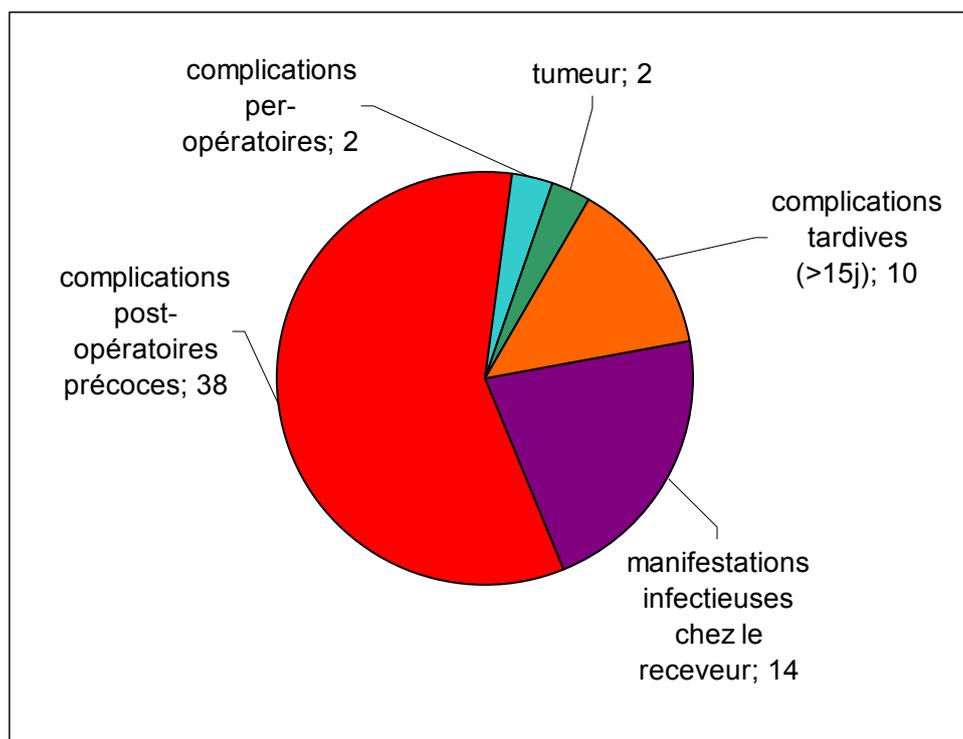
Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 2% (soit 1 EI déclaré toutes les 50 greffes).

- Typologies des effets indésirables « Rein »

En 2011, une augmentation sensible des déclarations d'effets indésirables relatives aux greffes rénales est à noter. Celle-ci peut s'expliquer pour partie par la politique d'incitation à la notification des événements graves (décès, détransplantation, échec primaire...) mise en œuvre conjointement par l'ABM et par l'ANSM.

Il est à noter qu'aucun effet indésirable déclaré ne concernait les donneurs vivants.

Les typologies des 65 déclarations d'effets indésirables dans la cadre des greffes rénales sont représentées dans la figure n°11 ci-dessous :



Manifestations infectieuses (14)

- HBV :
 - une réactivation virale chez un receveur à profil dit « infection ancienne guérie »
 - une séroconversion à 11 mois post-greffe (apparition d'anticorps anti-HBc chez un receveur non répondeur à la vaccination anti-VHB) possiblement liée au greffon (donneur à profil dit « contact avec le VHB »). Les investigations menées dans l'établissement de santé concerné ont mis en évidence un non respect des procédures locales ayant entraîné l'absence de mise en œuvre de thérapeutique antivirale adaptée et l'absence de suivi spécifique, bien que l'information de la greffe dérogatoire soit mentionnée dans le dossier médical du receveur. Ce défaut de communication à l'origine du retard à la prise en charge a fait l'objet de mesures correctives (modification du dossier médical informatisé de l'établissement afin d'alerter plus expressément les cliniciens sur le caractère dérogatoire de la greffe et sur les mesures de prophylaxie et de suivi à mettre en œuvre). Ce dossier est encore en cours avec une demande par l'ANSM auprès de l'ABM afin d'étudier si des mesures complémentaires pourraient être mises en œuvre lors de l'attribution des greffons pour rappeler aux équipes de greffes le caractère dérogatoire et la nécessité de mettre en place une thérapeutique appropriée.
- VHC : une séroconversion à 9 mois post-greffe avec un niveau d'imputabilité du greffon estimé à 1 (exclu/improbable) après enquête.

- HHV8 : une séroconversion HHV8 (donneur +, receveur naïf) avec développement d'un sarcome de Kaposi cutané
- Septicémie/choc septique d'origine bactérienne :
 - 6 sepsis dont 2 avec un niveau d'imputabilité du greffon 3 « probable-vraisemblable » (même espèce bactérienne isolée dans le liquide de conservation de l'organe et au niveau du foyer infectieux ce qui est en faveur d'une contamination per-prélèvement de l'organe le plus souvent par brèche digestive).
 - 3 décès dans des contextes infectieux sans lien établi avec les greffons.
- Septicémie/foyer infectieux d'origine fongique :
 - une septicémie à *Candida glabrata* avec un niveau d'imputabilité 3 « probable-vraisemblable » puisque l'enquête menée par l'ANSM (génotypage des souches isolées dans les hémocultures du receveur du rein droit et dans le liquide de conservation du rein gauche, effectué à la Direction des contrôles par technique de Rep PCR avec détection par microélectrophorèse) a mis en évidence des profils qualifiés de similaires.
 - une collection septique de la loge compliquée d'un anévrysme mycotique aboutissant à la détransplantation du receveur (à noter : ce receveur a également présenté une septicémie bactérienne en lien avec une contamination du liquide de conservation du greffon à entérobactéries multi-résistantes comptabilisée ci-dessus).
 - une lame de drainage positive (*Candida albicans* dans le PTA et dans la lame, sans comparaison génotypique), imputabilité de niveau 2 « possible ».

Complication tumorale (2)

- Décès d'un receveur de rein par métastases pulmonaires d'un mélanome. Les investigations tendant à démontrer la possibilité d'une transmission du mélanome du donneur au receveur rénal reposent essentiellement sur les résultats des examens de typage HLA effectués chez le donneur, le receveur et sur l'ADN extrait du tissu tumoral prélevé au niveau des métastases pulmonaires du donneur. Le laboratoire ayant réalisé le typage HLA sur l'ADN des lésions a rendu ses résultats "sous réserve" en raison des difficultés de lecture liée à la mauvaise qualité de l'échantillon. Il s'agissait d'une recherche des allèles DR et DQ du donneur et du receveur par PCR SSP sur les lésions qui, seule, a mis en évidence la présence d'une faible bande d'amplification des allèles DQB1 du donneur. Néanmoins, les experts consultés ont jugé nécessaire la confirmation de ce résultat par l'exploitation du reliquat d'échantillon par d'autres techniques. La seule possibilité d'examen complémentaire à notre disposition était la réalisation d'une comparaison des empreintes génétiques du donneur, du receveur et de la lésion tumorale. Ces examens n'ont pas pu être réalisés en raison des contraintes médico-légales. L'imputabilité du greffon dans la survenue du décès du receveur pulmonaire a donc été établie au niveau 2 "possible" et un suivi des autres receveurs a été mis en place par les établissements de santé.
- Leucothrombopénie fébrile à 5 mois post-greffe évoquant des épisodes de syndrome d'activation macrophagique dans un contexte de qualification du donneur particulier (donneur traité par quadrithérapie anti-tuberculeuse en pré-don et découverte en post-greffe d'une hémopathie clonale T). La recherche de clonalité T est réalisée trimestriellement chez le receveur (à ce jour, les résultats sont négatifs), néanmoins, l'hypothèse retenue par l'équipe en charge du suivi du receveur est tout de même une transmission d'un clone T par le donneur à l'origine des manifestations hématologiques.

Complications per-opératoires (2)

- 1 détransplantation sur table pour partie liée à la qualité du pédicule vasculaire du greffon.
- 1 détransplantation d'hémostase.

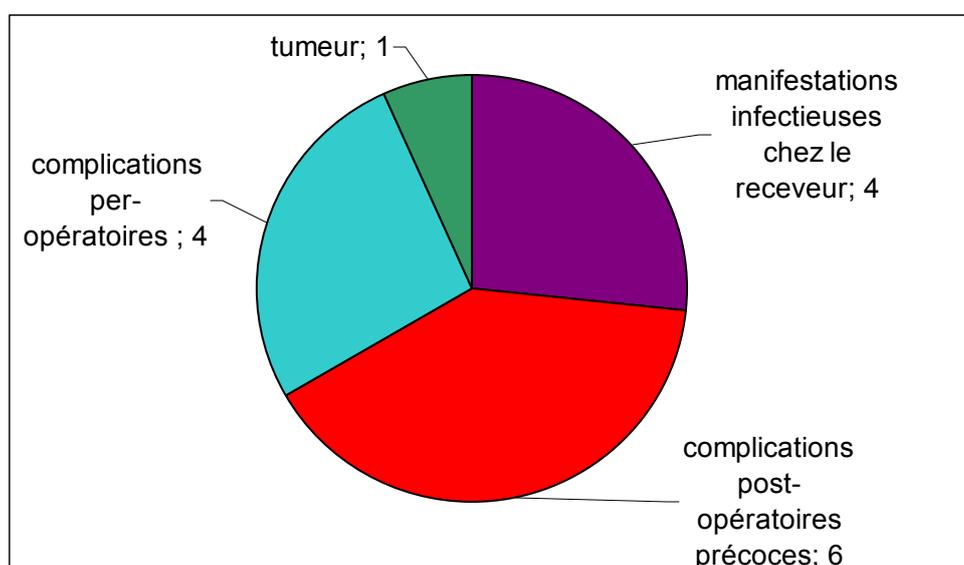
Complications post-opératoires précoces (< à 15j) (38)

- 35 détransplantations principalement pour thrombose vasculaire (n=20).
- 2 décès secondaires à des troubles de l'hémostase (CIVD).
- 1 syndrome de détresse respiratoire aigu d'origine possiblement immuno-allergique.

Complications post-opératoires tardives (10)

- 8 décès dont la quasi-totalité est survenue au sein d'un même établissement de santé sur une période échelonnée de plusieurs mois. Ce taux de mortalité inhabituel a conduit à l'interruption puis à suspension temporaire des activités de greffe le temps nécessaire aux investigations. La surmortalité constatée s'est avérée être multifactorielle en lien avec une conjonction de facteurs porteurs de risques (locaux, management de la qualité, écologie bactérienne, organisation du travail) qui ont fait l'objet de mesures correctives permettant la reprise des activités après contrôle par les autorités compétentes.
- 1 hémorragie post-néphrostomie.
- 1 hépatite d'origine indéterminée (exclusion des causes toxiques, médicamenteuses et infectieuses).
- [Typologies des effets indésirables « Foie »](#)

Les principales étiologies des 15 effets indésirables déclarés en 2011 chez les receveurs hépatiques sont représentées dans la figure n°12 ci-dessous :



Manifestations infectieuses

- Séroconversion VHC diagnostiquée plus de 6 mois après la greffe. Néanmoins, l'analyse rétrospective (sur échantillothèque) a mis en évidence un signal positif en anticorps anti-VHC chez le receveur présent depuis le premier mois post-opératoire avec une diminution progressive des titres d'anticorps sans charge virale associée. Le donneur présentait une sérologie VHC négative et la PCR VHC réalisée sur échantillothèque s'est révélée négative (imputabilité finale du greffon de niveau 1 « exclue/improbable ») ;
- Séroconversion CMV à 6 mois post-greffe (dans un contexte de *mismatch* CMV) avec négativation de la charge virale 1 semaine après la reprise du traitement antiviral ;
- Décès par défaillance multiviscérale secondaire à un choc septique à *Candida albicans* ;
- Décès par défaillance multiviscérale sur sepsis bactérien avec une imputabilité du greffon établie au niveau 1 (exclu/improbable) par l'équipe de greffe.

Complications per ou post-greffe précoces

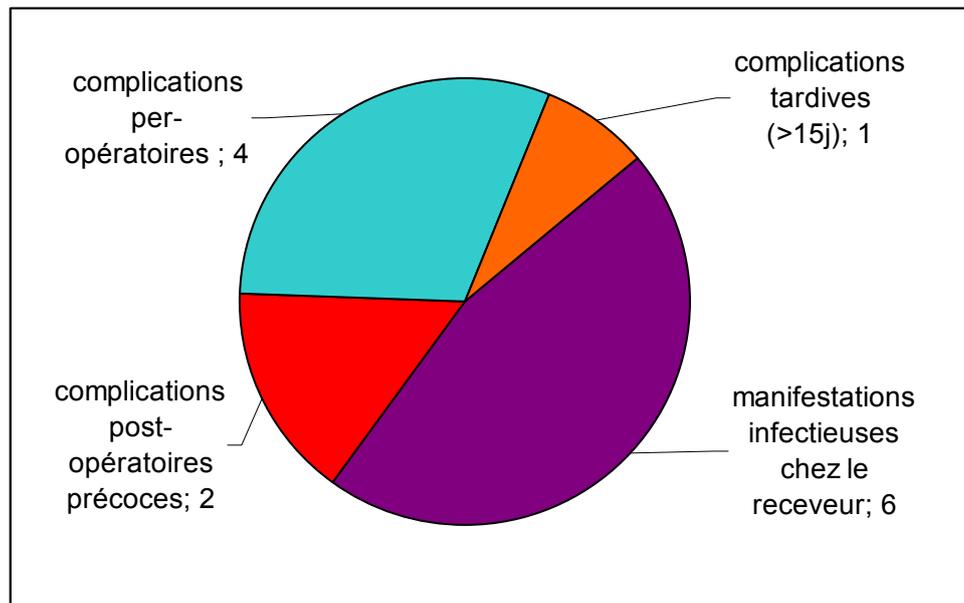
- Inscription en super-urgence d'un patient ayant subi une hépatectomie pré-greffe alors que le greffon qui lui était destiné a été refusé en raison de la découverte secondaire d'une métastase ganglionnaire d'un cancer anaplasique à petites cellules chez le donneur. La communication entre l'équipe de prélèvement et l'équipe de greffe a fait l'objet d'un retour d'expérience afin que ce type d'événement (début d'intervention chez un receveur sans prise en considération de lésions suspectes lors d'un prélèvement multi-organe) ne puisse se reproduire ;
- Défaillances multiviscérales pluri-factorielles, survenues dans divers établissements, aboutissant aux décès des receveurs sans que la qualité ou que la sécurité des greffons ne soient remises en question.

Complication tumorale

- Découverte d'un cholangiocarcinome 11 mois après greffe hépatique. L'hypothèse la plus probable retenue par les hépatologues est que le donneur était porteur d'un cholangiocarcinome infraclinique. L'imputabilité du greffon est donc estimée de niveau 3 (vraisemblable/probable). Les autres receveurs concernés par ce prélèvement multi-organes font l'objet d'un suivi adapté.

- Typologies des effets indésirables « Cœur » et « Poumon »

Les effets indésirables déclarés en 2011 chez les greffés pulmonaires ou cardiaques sont regroupés dans la figure n°13 ci-dessous :



Manifestations infectieuses

- Suspicion d'une transmission de grippe saisonnière chez un receveur de cœur et un receveur de poumon, tous les deux décédés dans un contexte d'infection virale. Cet événement, présenté lors de la Commission nationale de biovigilance du 15 juin 2011, a abouti à l'envoi d'un questionnaire aux responsables médicaux et chirurgicaux des programmes de greffes pulmonaires destiné à apprécier les modalités de prise en compte des épidémies de grippe sur leurs activités. Au vu des résultats de cette enquête, une note conjointe ANSM-ABM a été adressée à la Direction générale de la santé pour qu'une réflexion soit menée sur les modalités de diffusion des informations sur les épidémies de grippe saisonnière et des alertes qui en découlent, ainsi que sur d'autres épidémies saisonnières, notamment les épidémies à virus respiratoires (VRS) (dossier en cours).
- Pneumopathie à *Klebsiella pneumoniae* chez un transplanté pulmonaire avec une imputabilité du greffon de niveau 3 « probable/vraisemblable » puisqu'une souche de même phénotype avait été isolée dans le liquide de conservation du greffon.
- Tuberculose pulmonaire diagnostiquée à 3 mois post-greffe (greffe bi-pulmonaire) chez un receveur d'origine malgache présentant en pré-transplantation des lésions micronodulaires non calcifiées, des adénomégalies médiastinales non calcifiées et un foyer de bronchectasies du lobe moyen (sans antécédents connus de tuberculose ni notion de contage évidente). L'absence d'échantillon reflétant le greffon n'a pas permis d'établir un niveau d'imputabilité autre que 2 « possible ».
- Sepsis à *Pseudomonas aeruginosa* à 36 heures post-transplantation cardiaque aboutissant au décès du receveur dans un contexte de choc septique. Probable colonisation du receveur en pré-greffe. Imputabilité du greffon de niveau 2 « possible ».
- Décès d'un transplanté cardiaque en post-opératoire immédiat dans un contexte de choc septique non documenté et d'insuffisance ventriculaire droite par sténose du tronc de l'artère

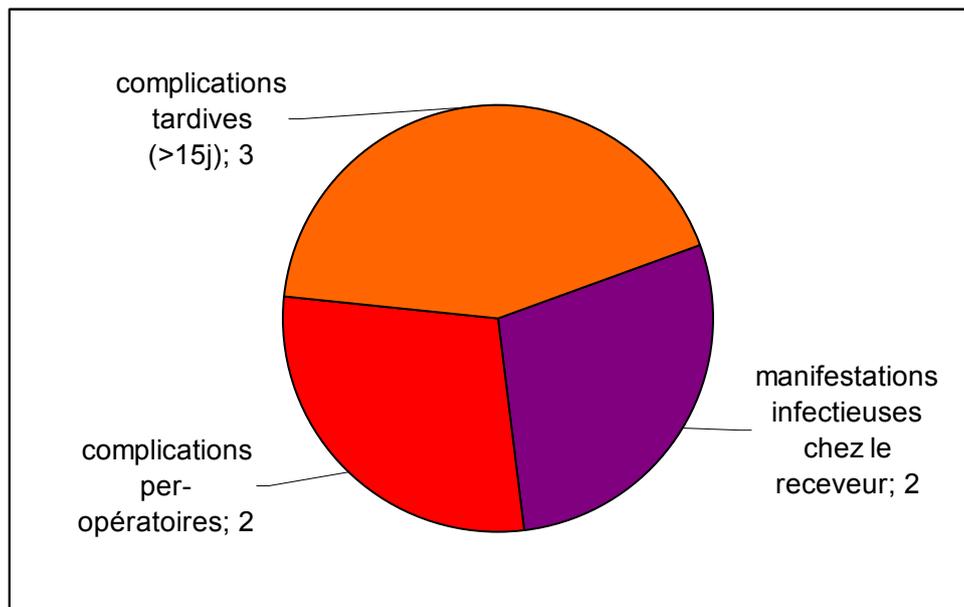
pulmonaire. Imputabilité du greffon dans la survenue du sepsis estimée de niveau 1 « exclue/improbable ».

Complications per ou post-greffe précoces

- Deux décès de receveurs pulmonaires en per-opératoire :
 - un arrêt cardiaque non récupéré en cours de pneumonectomie probablement lié à une hypertension artérielle pulmonaire non monitorée. Cet événement a abouti à la modification du monitoring avec la mise en place systématique d'un cathéter de Swan-Ganz.
 - Un décès dans un contexte hémorragique à 48 heures post-greffe bi-pulmonaire.
- Deux décès de receveurs cardiaques par défaillance multiviscérale.
- Deux détransplantations de receveurs cardiaques, l'une pour défaillance primaire du greffon (nécrose dans le territoire de la coronaire droite) et l'autre liée à la découverte d'une anomalie valvulaire aortique sur le greffon en per-opératoire (non visualisée lors du prélèvement en raison d'un patch aortique volontairement long).

- Typologies des effets indésirables « Pancréas »

Les 7 effets indésirables concernant les transplantations pancréatiques sont présentées dans la figure n°14 ci-dessous.



Manifestations infectieuses

- Deux détransplantations survenues dans un contexte de contamination fongique (à *Candida* sp) des liquides de conservation avec pour l'une d'entre elles une septicémie à *Candida lusitanae* ;

Complications per ou post-greffe précoces

- 2 thromboses vasculaires précoces.

Complications post-opératoires tardives (> 15 jours)

- 3 détransplantations survenues dans un même établissement qui ont abouti à la mise en place d'une modification des critères d'acceptation et de transplantation des greffons pancréatiques (dossier en cours).

Conclusion sur les Els organes

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les activités de greffes d'organes est en constante augmentation avec une part de plus en plus importante de déclarations émanant directement des correspondants locaux de biovigilance en poste dans des établissements autorisés aux prélèvements ou aux greffes. Cette situation tend à démontrer l'efficacité de la politique d'incitation à la déclaration directe mise en œuvre par l'ABM et l'ANSM. Jusqu'alors, il était de coutume que le correspondant local de biovigilance de l'ABM déclare en lieu et place des CLB des établissements, les événements portés à sa connaissance via les services de régulation et d'appui régionaux de l'ABM. Ce circuit particulier avait pour principal handicap d'exclure du champ des investigations le CLB de l'établissement qui est le seul en capacité de collaborer étroitement avec les équipes de prélèvement ou de greffe ainsi qu'avec la structure de coordination hospitalière de prélèvement et donc d'avoir un ancrage local indispensable à la vérification des mesures correctives mises en œuvre le cas échéant. Néanmoins, le circuit reste perfectible et un nombre non négligeables d'événements sont encore déclarés uniquement par le CLB de l'ABM malgré les relances effectuées auprès des CLB des établissements par l'ABM et la cellule de biovigilance de l'ANSM.

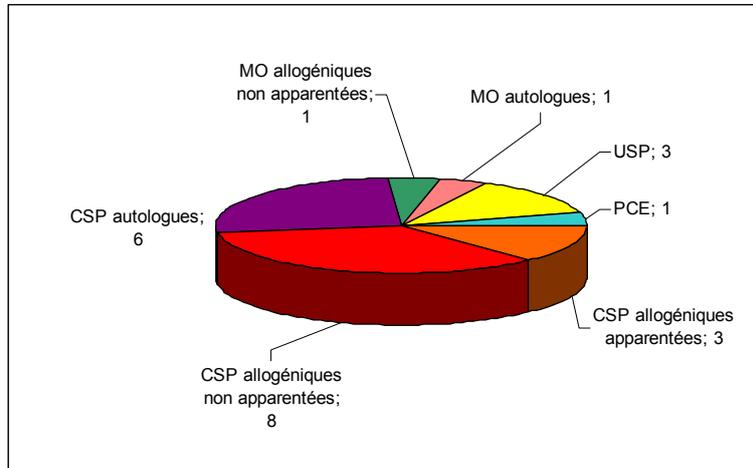
En ce qui concerne les typologies d'effets indésirables, force est de constater que certains événements considérés comme des indicateurs de compliance (EI « attendus ») du système de notification restent sous-déclarés comme les complications septiques et chirurgicales en post-greffes précoces alors que d'autres comme les détransplantations sont en nette augmentation. Il est probable pour ces dernières que l'obligation de réinscrire les patients dans les bases « receveurs » de l'ABM incite à la déclaration.

En ce qui concerne les effets indésirables inattendus ou dont les mesures correctives normalement efficaces ont failli ou n'ont pas été prises, le nombre de déclarations reste encore faible et le recueil de ces événements doit être amélioré.

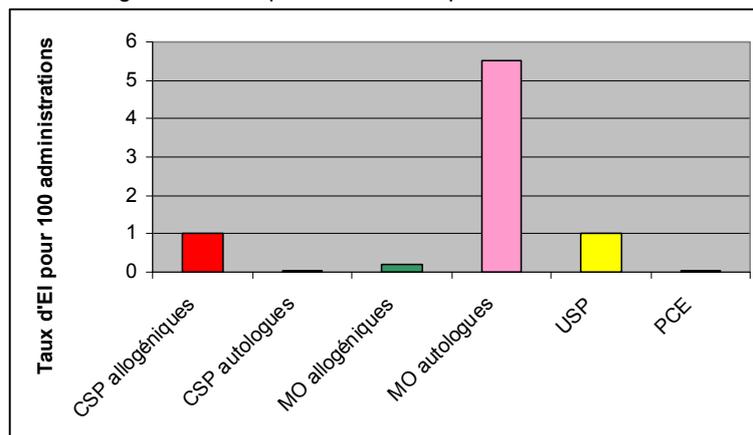
1.4.2 Les effets indésirables « cellules et PTC »

Les figures ci-dessous illustrent d'une part la répartition des 23 effets indésirables par types de préparations de thérapie cellulaire (PTC) administrées et d'autre part, les taux d'EIs par type de PTC administrées rapportées au nombre d'actes de greffes réalisées :

Fig n°15 : nombre total d'EIs par type de Cellules-PTC



Histogramme 2 : répartition des EIs pour 100 administrations



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 CSP autologues et allogéniques alors que la part des effets indésirables relative aux greffes de moelles osseuses autologue est très nettement revue à la hausse. Cette dernière observation s'explique par le très faible nombre de greffes de ce type réalisées en 2011 (18 greffes) de telle sorte que l'unique déclaration (dont l'imputabilité du greffon dans la survenue de l'effet est faible – cf. détail des cas dans les typologies ci-dessous) fait basculer la représentation graphique.

Il est à noter que parmi les 23 effets indésirables déclarés en 2011, 4 ont concerné des donneurs sains volontaires.

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 0,29% (soit 1 EI déclaré toutes les 344 administrations/greffes)

- Typologies des effets indésirables « CSP autologues »

Tout comme en 2010, le nombre de déclarations concernant des effets indésirables liés au prélèvement ou à l'administration de CSP autologues est resté particulièrement faible au regard du nombre de greffes avec uniquement 6 déclarations. Ce chiffre tend à confirmer la qualité et la sécurité

des greffons reflétant la maîtrise de la chaîne de greffe pour des produits dont le prélèvement semble bien toléré, le transport est court, la préparation et l'administration sont standardisées.

Ces 6 déclarations ont consisté en :

- 1 éruption cutanée associée à des troubles digestifs et à une perturbation du bilan hépatique chez un patient immunodéprimé dans les suites d'une autogreffe pour lymphome folliculaire ;
- 1 crise comitiale au décours de la réinjection du greffon dans un contexte fébrile accompagné de céphalées avec récupération *ad integrum* ;
- 2 pics fébriles en fin de perfusion sans séquelle ;
- 1 reconstitution hématologique tardive sans séquelle ;
- 1 crise de tétanie lors du prélèvement des cellules souches, avec vomissements et douleurs abdominales, chez un patient suivi pour lymphome.

- Typologies des effets indésirables « CSP allogéniques »

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les CSP allogéniques est également relativement faible (10 déclarations), mais avec près de trois fois moins de greffes que les CSP autologues, la part des EI est donc plus importante. Ces 10 déclarations sont résumées ci-après.

- Trois déclarations concernant des donneurs :
 - 2 mobilisations insuffisantes chez des donneurs sains (1 donneur fichier et 1 donneur apparenté) ayant conduit à un prélèvement de moelle additionnel ;
 - 1 mise en évidence d'une anémie ferriprive dans le suivi post-don d'une donneuse (imputabilité du prélèvement de niveau 1 « exclue/improbable » au vu de la faible quantité d'érythrocytes prélevée par aphérèse et de l'existence d'autres causes de saignements chroniques).
- Deux œdèmes lésionnels pulmonaires post-administration ou TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) de gravité 3 :
 - 1 TRALI inversé (anticorps chez le receveur) lié à la présence d'anticorps anti-neutrophiles (anti-HNA-1) chez un receveur masculin réagissant avec les neutrophiles du donneur de CSH (phénotype donneur HNA1-a (NA1) positif avec phénotype granulocytaire complet HNA 1a+ 1b+ 1c-) ;
 - 1 TRALI inversé lié à la présence d'anticorps anti-HLA chez une receveuse réagissant avec un concentré de plaquettes d'aphérèse administré concomitamment avec le greffon de CSP allogéniques.
- Deux sorties tardives d'aplasie dont l'une liée à un problème de transport d'un greffon importé (durée de transport non conforme et perte de viabilité) et l'autre à un produit importé très riche en cellules nucléées totales (avec perte de viabilité à réception et clonogénicité nulle).
La problématique des conditions de transport des cellules souches hématopoïétiques a fait l'objet d'un groupe de travail spécifique et un courrier d'information sur ce sujet a été adressé en janvier 2011 aux directeurs des établissements concernés (voir rubrique « faits marquants » page 41)
- Deux réactions fièvre-frissons en post-administration.
- Une réaction de type allergique (érythème/prurit) en fin d'injection.
- Une non-prise de greffe.

- Typologies des effets indésirables « unités de sang placentaire »

Le nombre de déclarations d'effets indésirables post-greffes d'unités de sang placentaire a diminué en 2011 et seule trois événements ont été déclarés à la cellule de biovigilance :

- Une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée liée à l'administration d'une unité importée : la centrifugation post-décongélation n'a pas permis d'isoler correctement la couche cellulaire du surnageant. Le greffon a donc été dilué sans lavage et le produit administré chez un receveur hyperhydraté. Le produit administré présentait une concentration finale en DMSO

et en Gentran 40 à 2,5%. Les préconisations pour le lavage telles que recommandées par l'exportateur n'étaient pas réalisables dans la banque destinataire en raison de l'absence de disponibilité de l'un des produits (Gentran 40). Ce point souligne la nécessité de disposer en amont des recommandations des banques d'origine lors des cessions/importations de produits.

- Une absence de prise de greffe dans le cadre d'une greffe de 2 cordons importés constatée à J42 chez un patient atteint d'un lymphome B de haut grade. Il est à noter que l'un des deux cordons présentait des spécifications hors norme (rendement en CD34+ inférieur à la cible et perte de viabilité importante).
- Un cas de mauvaise tolérance à l'administration : gêne respiratoire (arrêt de la transfusion, masque à oxygène, Polaramine et méthylprednisolone), amélioration puis reprise de la transfusion avec débit plus lent avec épisode hyperthermique à 38,8°C en fin de perfusion (à noter : produit lavé en hydroxyéthylamidon et contrôle bactériologique négatif).

- Typologies des effets indésirables « CSH médullaires allogéniques et autologues »

Seules deux déclarations ont été reçues en 2011 :

- Une déclaration d'effet indésirable post-prélèvement chez un donneur sain : cette déclaration faisait état de lombalgies basses avec un point douloureux électif à la charnière lombo-sacrée droite apparues au décours immédiat d'un prélèvement de moelle osseuse réalisé en mars 2009. Les examens d'imagerie ont mis en évidence des débris métalliques compatibles avec des fragments de trocart de prélèvement mais ceux-ci se situent dans une région controlatérale au point douloureux. La présence de ces fragments, qui constitue une perte de chance pour ce patient (contre-indication aux examens par résonnance magnétique), et la douleur controlatérale ont été pris en charge par l'assurance spécifique souscrite par le registre France Greffe de Moelle.
- Une déclaration d'infection post-greffe (fièvre à 40°C en post-administration avec choc septique et transfert en unité de soin intensif). Néanmoins, l'imputabilité du greffon dans la survenue de cet effet indésirable a été jugée faible bien qu'un staphylocoque à coagulase négative ait été isolé lors du contrôle de l'une des deux poches administrées en raison de l'existence d'une fièvre en pré-greffe liée à la contamination du cathéter à chambre implantable.

- Typologies des effets indésirables « cellules mononucléées autologues - PCE »

Une seule déclaration d'effet indésirable lié à l'administration de cellules mononucléées autologues dans le cadre d'une photochimio-thérapie extracorporelle a été effectuée en 2011. Le receveur, traité par PCE pour GVH aiguë digestive, a présenté, une septicémie à *Candida glabrata* à J+5 post administration. Le produit cellulaire s'est avéré être contaminé au même germe en post-prélèvement. Cette septicémie peut donc possiblement être liée à l'administration de la préparation cellulaire contaminée mais également avoir d'autres portes d'entrée (digestive chez ce patient porteur de *Candida* dans les selles, périphérique – cathéter et chambre implantable contaminés,...). L'imputabilité du greffon a donc été établie de niveau 2 « possible ».

Conclusion sur les Els cellules
--

A l'inverse de ce qui est observé pour les organes, les déclarations d'effets indésirables post-greffes de cellules souches hématopoïétiques sont en léger recul et les événements « repères » (non-prise ou rejet) mentionnés dans le rapport de biovigilance 2010 illustrent le déficit de notifications. En effet, seules deux déclarations concernant un non-prise/rejet du greffon ont été réceptionnées en 2011 ce qui est bien en-dessous des valeurs attendues au vu du nombre de greffes allogéniques pratiquées. Il est probable que l'absence de directive précise auprès des cliniciens les orientant sur ce qui doit faire l'objet de déclarations systématiques est un des éléments qui concourent à la sous-déclaration dans une discipline où la prise de risque thérapeutique et la survenue d'effets indésirables « attendus » sont importantes.

La publication de fiches de signalement spécifiques pour chaque type de greffe (allogéniques, autologues) ainsi que pour les événements propres aux donneurs mises à disposition des cliniciens dans chaque service de prélèvement et de greffe de cellules souches pourrait être un élément permettant d'avoir un meilleur reflet des problématiques hématologiques. Ces fiches devront favoriser, notamment, la vigilance sur les produits importés et la vigilance sur les donneurs.

1.4.3 Les effets indésirables « tissus »

En 2011, les 12 déclarations d'effets indésirables concernant le prélèvement ou la greffe de tissus sont illustrées dans les schémas ci-dessous :

Fig. n°16 : nombre total d'EIs par type de tissus

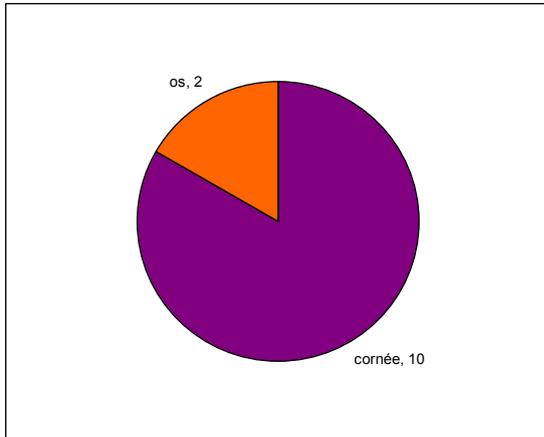
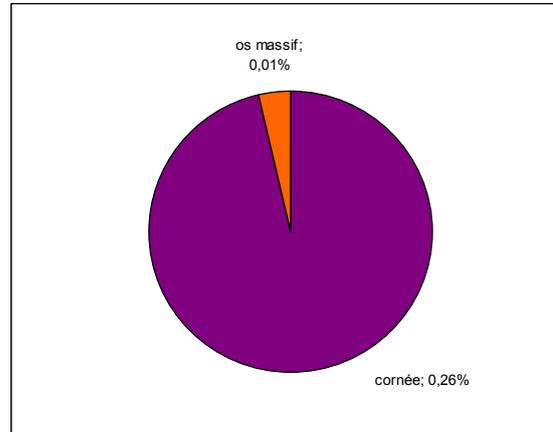


Fig. n°17 : pourcentages d'EIs rapportés au nombre de greffes par type de tissus

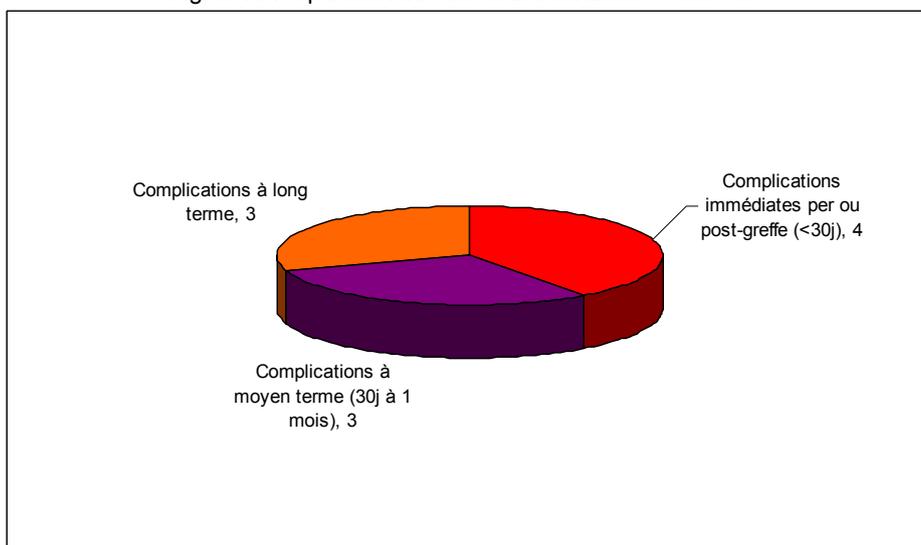


Il est à noter qu'aucun effet indésirable n'a été déclaré concernant les membranes amniotiques, les vaisseaux, les valves, la peau, les os viro-inactivés et les autres natures de tissus, de telle sorte que, rapporté au nombre total de patients greffés tissulaires, le pourcentage d'effets indésirables déclarés est particulièrement faible dans cette catégorie de produits thérapeutiques : 0,04% (soit 1 EI déclaré toutes les 2408 greffes).

- Typologies des effets indésirables « cornée »

Les 10 déclarations concernant les cornées se répartissaient comme suit :

Fig. n°18 : répartition des effets indésirables « cornées »



- Effets indésirables à court terme (< à 30 jours)
 - 1 réaction inflammatoire de type endophtalmie infectieuse sans germe isolé ;
 - 1 échec primaire avec œdème persistant, absence de réépithélialisation et de cellules endothéliales de la cornée (greffe sur kératocône) ;
 - 1 infection oculaire à J+10 évoluant vers une décompensation endothéliale ;
 - 1 ulcération persistante.

- Effets à moyen terme (30j à 1 an post-greffe)
 - 1 pathologie cornéenne du donneur non dépistée (antécédent de chirurgie réfractive) ;
 - 1 abcès d'installation insidieuse sur plusieurs mois (enquête menée par la banque de cornée non en faveur d'une contamination du greffon) ;
 - 1 rejet irréversible précoce (< 1an)
- Effets à long terme
 - 3 rejets (dont 2 rejets irréversibles) au-delà d'un an post-greffe (respectivement à 23 ans, 3 ans et 2 ans).
- Typologies des effets indésirables « os viro-inactivé »

Deux déclarations concernant les os viro-inactivés ont été adressées à la cellule de biovigilance : une déclaration relative à la présence de *Staphylococcus aureus* sur un site d'ostéotomie (surinfection d'un hématome secondaire à une chute au regard de la cicatrice d'ostéotomie, pas d'autre cas concordant avec les greffons du même lot, imputabilité du greffon de niveau 2 « possible »).et une déclaration concernant une contamination à *Staphylococcus capitis* et *Pseudomonas stutzeri* dans les suites post-opératoires d'une fracture ouverte (imputabilité du greffon de niveau 2 « possible » en tenant en considération le fait que l'état cutané du patient n'était pas optimal avec un effet d'augmentation de la tension cutanée lors de la mise en place d'une plaque interne, ostéotomie d'ouverture et infection lors d'une préalable déhiscence cutanée).

Conclusion sur les Els tissus

La mise à disposition en juillet 2011 d'une fiche de signalement spécifique des effets indésirables post-greffes de cornées (voir faits marquants p41) a permis d'augmenter légèrement les notifications concernant ce domaine. Néanmoins, le nombre de déclarations « cornées » reste en-deçà des valeurs attendues concernant les décompensations endothéliales primitives immédiates. A contrario, le nombre d'endophtalmie est à surveiller puisque supérieur aux valeurs attendues (voir faits marquants p41).

Pour les autres types de tissus, l'absence de déclarations, hormis deux déclarations relatives à des os viro-inactivés, concernant des problèmes de sécurité ou de qualité soulève des interrogations sur la part respective de la sous-notification et de la sureté de ces produits biologiques.

1.4.4 La gravité des effets indésirables

Les déclarations d'effets indésirables concernent 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 au stade initial de l'enquête fait partie des items introduits dans la fiche de déclaration de biovigilance publiée au Journal officiel de la République française le 2 décembre 2010. Celle-ci est déterminée à l'aide d'une échelle d'intensité comportant 5 niveaux :

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

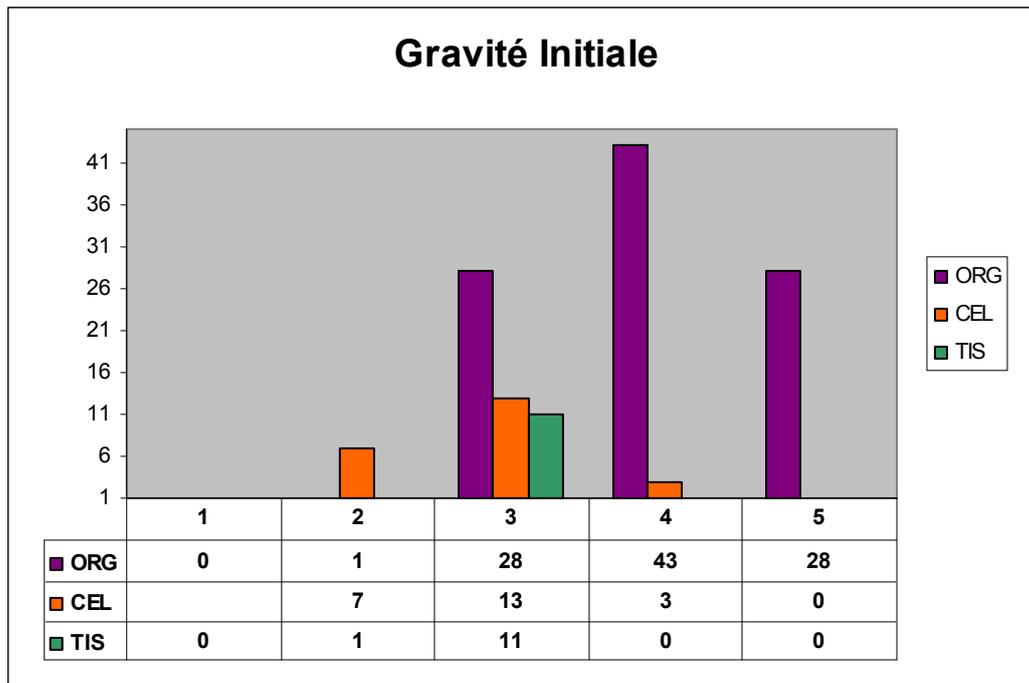
2-Modérée : Manifestations cliniques ou biologiques sans menace vitale à court ou long terme et ne nécessitant pas d'hospitalisation.

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.

L'histogramme 3 illustre la répartition des intensités initiales des déclarations relatives aux effets indésirables



Pour rappel, la **cotation de la gravité est factuelle** et ne repose pas sur une probabilité de survenue de complications (si de telles complications surviennent ultérieurement en lien avec l'effet indésirable initial, alors la cotation de la gravité est réévaluée lors de la clôture de l'enquête).

A la déclaration, on constate en 2011 que les effets indésirables graves (\geq au niveau 3) représentent 93% des effets avec une proportion majoritaire pour les organes.

1.5 Les incidents

1.5.1 Les incidents ayant fait l'objet d'une déclaration en 2011

Cent soixante et une déclarations d'incidents ont été réceptionnées en 2011, dont 101 concernaient les organes, 44 les cellules, 8 les tissus, 7 les produits thérapeutiques annexes (incidents potentiellement liés à un défaut de qualité intrinsèque du produit) et 1 le lait maternel à usage thérapeutique.

Le tableau 20 ci-dessous donne la typologie des incidents déclarés (hors PTA).

Typologie	Greffons				Total
	Organes	Tissus	Cellules	Lait	
Qualification sérologique	3			1	4
Qualification bio-clinique	11	1	1		13
Incident prélèvement			1		1
Incident en cours de procédé			1		1
Qualité du greffon			9		9
Conservation			1		1
Conditionnement			6		6
Traçabilité					
Transport			4		4
Péremption					
Perte du greffon après libération			1		1
Contrôles microbiologiques (absence de stérilité) avec résultats en post-greffe	67	2	16		85
Autres contrôles du greffon avec résultat(s) en post-greffe	14				14
Incident greffe	3		2		5
Autres	3	5	2		10
Total	101	8	44	1	154

- Typologies des principaux incidents concernant les organes

Parmi les 101 déclarations d'incidents réceptionnées en 2011 par la cellule de biovigilance concernant les problèmes observés lors de la chaîne de greffe, les principales concernaient :

⇒ 67 contaminations microbiologiques de liquides de conservation d'organe dont une très large majorité concerne la présence de levures sans effet indésirable associé. L'origine de ces contaminations est liée à la survenue de brèches digestives lors des prélèvements ;

⇒ 14 déclarations liées à la découverte en post-greffe d'anomalies lors des contrôles des échantillons du donneur issus du prélèvement dont 8 tumeurs rénales (cas le plus fréquent : carcinomes à cellules claires de stade I-II de Furhman), 1 tumeur prostatique (1 adénocarcinome de score Gleason 9 sans embols et sans infiltration capsulaire ou séminale), 1 tumeur pancréatique (foyers de néoplasie intra-épithéliale de bas grade du type PanIN-1 et plus focalement PanIN-2), 1 tumeur surrénalienne (incidentalome sur la surrénale gauche sans examen d'anatomo-pathologie associé), 1 tumeur stromale (Gastro-intestinal stromal tumors de la petite courbure de l'estomac de très bas grade de malignité), 1 tumeur mammaire (nodule suspect dans le segment supéro-externe du sein), 1 lymphome folliculaire (lymphome B folliculaire de grade 1-2).

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

⇒ 11 déclarations relatives à la qualification bio-clinique des donneurs tels des hémocultures ou des prélèvements pulmonaires distaux protégés positifs, l'absence de réalisation d'examens d'imagerie (coronarographie) entraînant une perte de chance par non prélèvement du cœur, la connaissance en post-greffe d'un antécédent récent de vaccination anti-amarile non signalé lors de l'entretien avec les proches ;

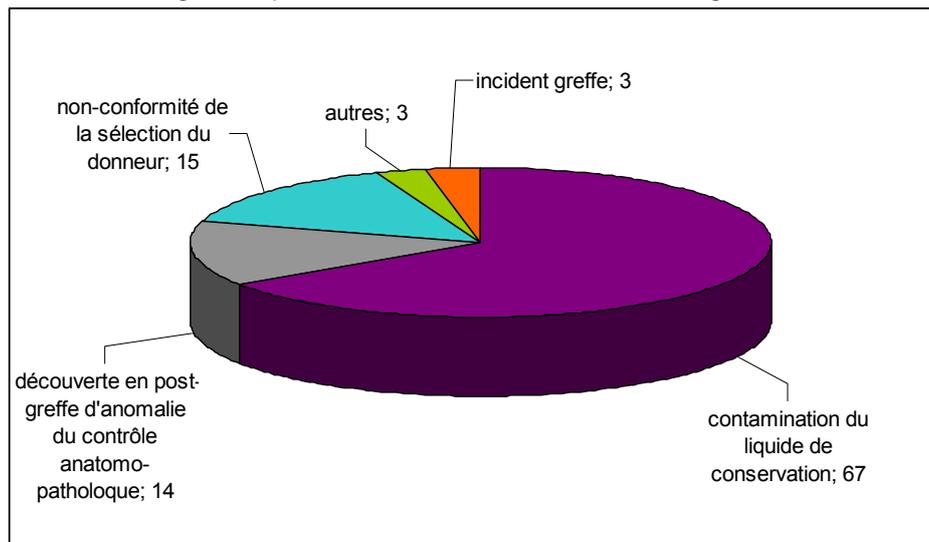
⇒ 3 déclarations concernant la qualification sérologique du donneur : 1 dépistage génomique viral (DGV) positif vis-à-vis du VHB chez un donneur multi-organes à profil sérologique dit « naïf », 1 DGV positif vis-à-vis du VHB chez un donneur de reins à profil dit « infection ancienne guérie », 1 retard

dans la réalisation de la sérologie syphilis. La découverte de DGV positifs en post-greffe soulève la question de la prise en charge des receveurs et de sa standardisation ;

⇒ 3 déclarations « incident greffe » dont l'une concernait une erreur d'attribution d'un greffon rénal due à la quasi-homonymie des deux receveurs en attente de greffe (erreur finalement sans conséquences cliniques pour le patient greffé en lieu et place du receveur initialement retenu) et les deux autres des interruptions opératoires liées à la récusation des greffons pour défauts de qualité ;

⇒ 3 déclarations « autres » concernant des non-conformités à la limite du champ de la biovigilance telles l'observation lors du prélèvement d'organes de liquide intrapéritonéal en grande abondance interrompant le process et des durées opératoires trop prolongées entraînant une perte de chance par récusation des greffons liés à un défaut de qualité.

Fig. 19 : répartition des déclarations d'incidents « organes »



- Typologie des principaux incidents concernant les préparations de thérapie cellulaire

En 2011, les 44 déclarations d'incidents survenus au cours de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à l'administration des PTC ont principalement concerné :

⇒ des greffons non-conformes 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 contrôles bactériologiques positifs avec des résultats obtenus en post-administration (sans impact clinique chez les receveurs) essentiellement liés à des contaminations per-prélèvement de moelles osseuses par des germes commensaux de la flore cutanée (un rappel des bonnes pratiques a été adressé aux équipes de prélèvement) ;

⇒ des problématiques liées au conditionnement des greffons lors de leur prélèvement, transformation ou décongélation (désolidarisation de tubulures, fracture, fissure de poches)¹ sans lien avec un lot spécifique de dispositifs médicaux ;

⇒ des problématiques de transport (produit choqué, température ou durée de transport non respectée, passage au portique à rayon X) majoritairement observés lors de l'importation de produits cellulaires quel que soit le pays d'origine ce qui souligne la nécessité d'encadrer plus encore les règles de transport (cf. faits marquants p41) ;

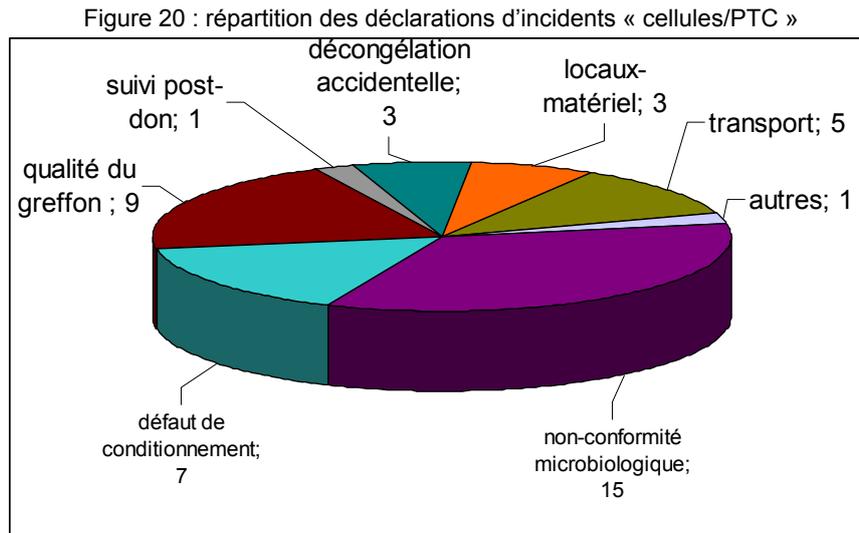
¹ Les problématiques liées au conditionnement concernent le plus souvent des produits ayant le statut de dispositifs médicaux. Il en ressort que ce type d'incident peut faire l'objet de déclarations en matériovigilance non comptabilisées dans le présent rapport.

⇒ des défauts matériels ou de locaux (inondation d'une zone d'atmosphère contrôlée, fuite d'une cuve de cryoconservation avec perte des produits, défaut de la sonde de température en pleine phase de descente de température engendrant une perte des cellules) ;

⇒ des erreurs humaines liées au non-respect des procédures et aboutissant à la décongélation trop précoce de préparations de thérapie cellulaire ;

⇒ une discordance entre le groupe sanguin annoncé et le groupe sanguin contrôlé d'une unité de sang placentaire banquée (avec typage HLA vérifié et conforme) ;

⇒ une découverte chez un donneur de moelle de lésions secondaires médiastinales d'un adénocarcinome rénal à cellules claires (diagnostic réalisé 6 ans après le don, mise en place d'un suivi du receveur par imagerie).



- Typologie des incidents concernant les tissus

Seules 8 déclarations d'incidents concernant des tissus ont été réceptionnées en 2011, elles concernaient notamment la découverte de contaminations bactériennes ou fongiques pouvant avoir un impact potentiel chez les receveurs des organes prélevés concomitamment aux tissus (qui pour leur part ont fait l'objet d'une destruction) ainsi que des résultats de contrôles microbiologiques positifs en post-greffes (résultats des contrôles sur les milieux de transport obtenus après la distribution)

- Typologie des incidents concernant les PTA

Sept déclarations relatives à incidents liés à l'utilisation de produits thérapeutiques annexes ont été adressées en biovigilance.

⇒ Deux d'entre elles concernaient l'observation du défaut de qualité de certaines poches de solution IGL-1[®] de l'Institut Georges Lopez (IGL) mentionnée dans le rapport annuel de biovigilance 2010.

⇒ Une déclaration faisait part d'un incident de biovigilance relatif au mésusage de la solution Custodiol[®] (solution de rinçage et de stockage hypothermique pour organes de la société Eusapharma). En effet, certains schémas d'administration revendiquaient un usage in vivo de ce produit thérapeutique annexe pour l'obtention d'une cardioplégie provoquée, bien qu'aucune autorisation nationale pour un statut de médicament n'ait été délivrée (NB : l'administration in vivo de ce produit pour l'obtention d'une cardioplégie nécessite le statut de médicament). Une rencontre avec le fabricant a eu lieu à l'ANSM en novembre 2011 pour évoquer ce point d'ordre réglementaire

(régularisation de la mise sur le marché en tant que médicament de cette solution qui bénéficie par ailleurs d'une telle autorisation dans d'autres pays européens).

⇒ Quatre déclarations émanant du LFB Biomédicaments s'inscrivant dans le cadre des mesures d'information liées à l'utilisation d'un plasma issu d'un donneur reconnu ultérieurement atteint d'une forme sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) pour la fabrication de médicaments dérivés du sang.

Cette diffusion fait suite aux mesures recommandées par la Commission nationale de biovigilance et a pour objet d'apporter toutes les informations dont dispose l'ANSM aux responsables des unités de thérapie cellulaire ou des banques de tissus qui pourraient conserver des préparations de thérapie cellulaire ou des tissus préparés avec des lots d'albumine désormais périmés afin de mettre en œuvre toutes mesures jugées utiles.

Pour rappel, la dernière actualisation du rapport sur l'évaluation du risque de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob dans sa forme sporadique par le sang et ses composants, en date de novembre 2007, a de nouveau confirmé le niveau de sécurité des médicaments dérivés du sang, dont l'albumine. Ce rapport a été rendu public le 18 décembre 2007 (www.afssaps.sante.fr).

Aussi, cette communication sur ce défaut de qualité, et non de sécurité, a pour objet, par analogie avec les mesures prises pour les médicaments dérivés du sang, d'envisager de ne pas utiliser les greffons en stock. Toutefois, une telle mesure doit être pondérée pour les greffons par le contexte d'urgence vitale, d'unique alternative thérapeutique ou de pénurie éventuelle. Dans l'hypothèse de leur utilisation, une information préalable des prescripteurs doit leur être communiquée.

- [Typologie des incidents concernant le lait](#)

Une erreur humaine dans la prise en compte des résultats sérologiques d'une donneuse de lait survenue au lactarium de Marmande, a eu pour conséquence la distribution de 30 lots d'un lait potentiellement contaminé par le virus de l'hépatite B. Des mesures conservatoires ont été mises en place par le lactarium dès l'annonce de cet incident le 3 mars 2011 en lien avec la Direction de l'Inspection et des Etablissements de l'Afssaps.

Une inspection a été diligentée le 7 mars 2011 pour recueillir l'ensemble des données, évaluer les actions correctives mises en place et étudier la pertinence de la mise en œuvre d'autres actions.

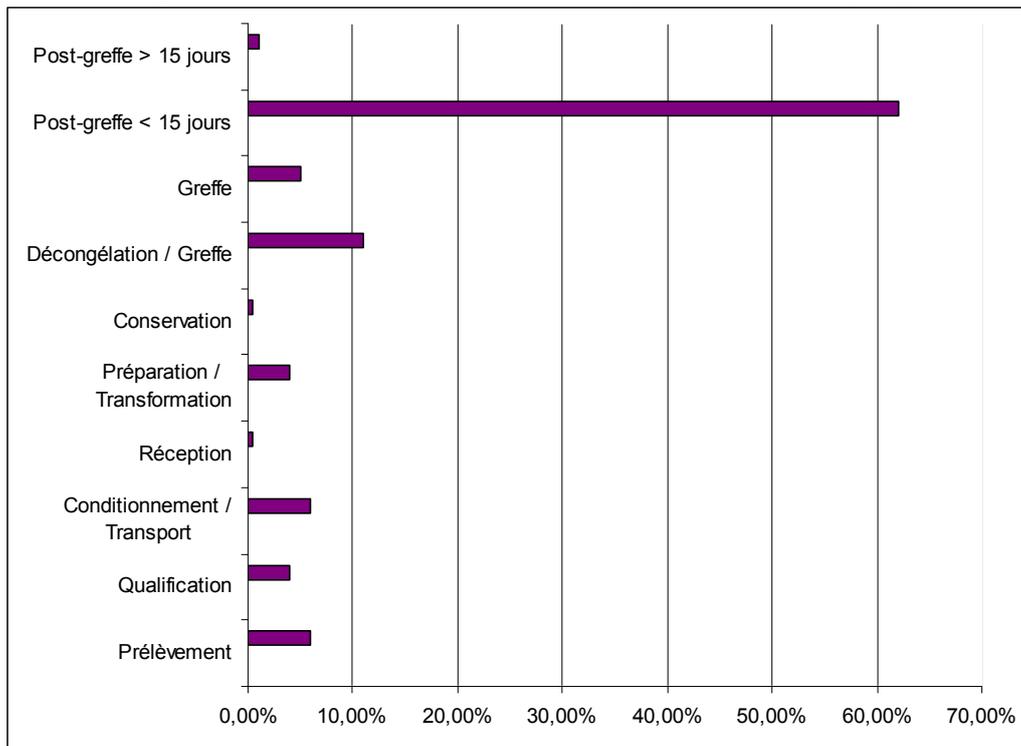
Le suivi de cet incident a été géré conjointement par le lactarium, la Croix Rouge Française (propriétaire du lactarium), la direction de l'inspection de l'Afssaps, la Direction Générale de la Santé et l'Agence Régionale de Santé d'Aquitaine. Ceci a conduit à la mise en place d'un suivi des enfants ayant consommé le lait potentiellement contaminé en suivant les règles établies par le Haut Conseil de Santé Publique dans l'avis émis le 15 avril 2011. A ce jour, aucune séroconversion n'a été constatée.

Ce cas a mis en exergue la nécessité de disposer d'une gestion centralisée des incidents, des risques d'incidents et des effets indésirables liés au lait maternel au sein d'une structure telle que la cellule de biovigilance de l'ANSM. En conséquence, la nouvelle édition du guide de biovigilance publiée en 2011 a inclus des items spécifiques au lait maternel (voir faits marquants p41) et pour la première année, les CLB exerçant des activités dans des établissements dotés d'un lactarium à usage intérieur ou intérieur/extérieur ont dû renseigner un rapport annuel de synthèse propre à cette activité.

1.5.2 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 les organes pour lesquels le rendu d'un contrôle microbiologique positif se fait *a posteriori* de la greffe (le plus souvent sans effet indésirable chez le receveur en raison de l'antibioprophylaxie mise en œuvre).

Histogramme 4. Localisation des incidents selon les étapes de la chaîne thérapeutique.



1.5.3 Les non-conformités signalées dans les rapports annuels de synthèse

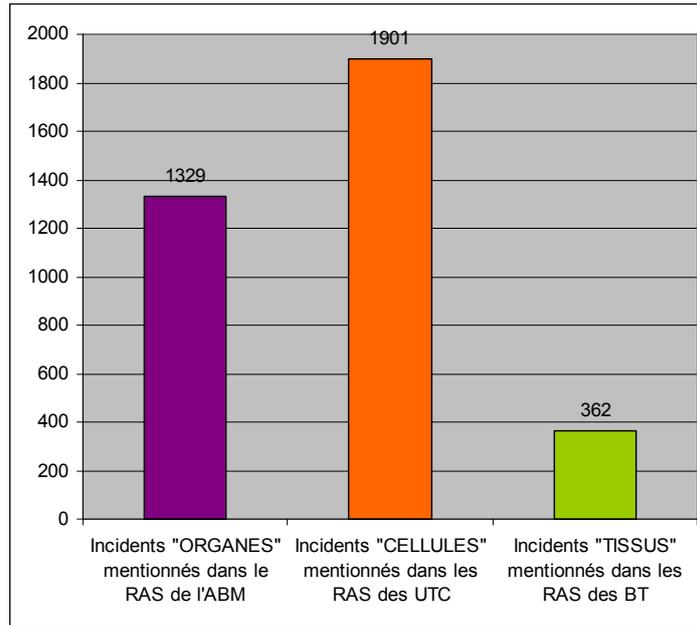
Le format type du rapport annuel de synthèse 2011 ne prévoyait plus la possibilité d'y adjoindre des signalements d'incidents voire d'effets indésirables non déclarés au fil de l'année. Néanmoins, certains correspondants locaux ont souhaité préciser dans leur rapport des non-conformités sans impact clinique observées le plus souvent avant la validation du produit thérapeutique (et entrant dans le champ du management de la qualité propre à l'établissement) ainsi que quelques effets indésirables non graves et attendus tels deux réactions d'intolérance (frissons) post-administration de CSH.

Par ailleurs, en raison de leur survenue particulièrement fréquente, le CLB de l'ABM a mentionné dans son rapport de synthèse les signalements concernant les contaminations bactériennes des liquides de conservation observées après la mise en contact avec les organes et qui n'avaient pas fait l'objet de déclaration. Pour rappel, ces événements sont essentiellement liés à la survenue de brèches digestives lors du prélèvement.

Ainsi, 2107 non-conformités ont été déclarées uniquement dans les rapports annuels de synthèse adressés à l'ANSM par les CLB des sites producteurs dont 1329 par le CLB de l'ABM.

Pour les tissus et les cellules, ces non-conformités, sans impact clinique ou biologique pour le receveur ou le donneur, sont fréquemment observées avant la validation du produit thérapeutique et ne relèvent donc pas de la biovigilance.

Histogramme 5 : Répartition des non-conformités mentionnées uniquement dans les rapports annuels de synthèse (RAS).



Les 1329 non-conformités concernant les organes ont trait aux contaminations bactériennes (ainsi que certaines contaminations bactériennes et fongiques) des liquides de conservation.

Les non-conformités « cellules » et « tissus » se répartissent de la façon suivante :

Fig. 21 : non-conformités « cellules » mentionnées dans les RAS

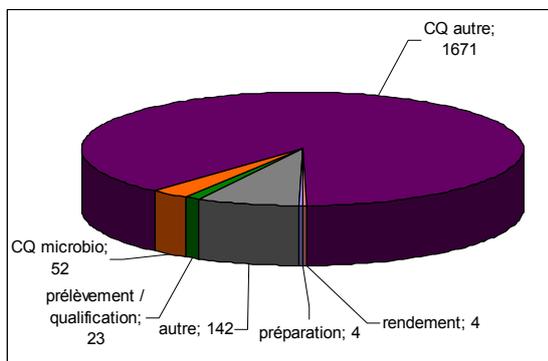
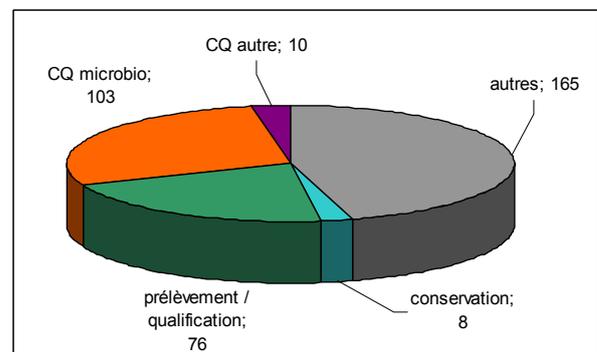


Fig. 22 : non-conformités « tissus » mentionnées dans les RAS



En ce qui concerne les cellules, ces non-conformités sont essentiellement constituées par des contrôles qualité (CQ) non conformes (notamment en termes de volume pour les unités de sang placentaire les rendant de facto « non validables », donc hors champs de la biovigilance). Pour les tissus, la majorité de ces non-conformités concerne les cornées avec l'observation de contrôles hors-spécifications en cours de préparation des greffons, des contrôles microbiologiques positifs ou des non-qualifications biologiques de donneurs.

Cas des produits thérapeutiques annexes

L'ANSM 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 114074 unités vendues en 2011 tous produits et conditionnements confondus.

Cas du lait

Les 18 rapports de synthèse recueillis pour l'année 2011 rapportent un total de 19 non-conformités.

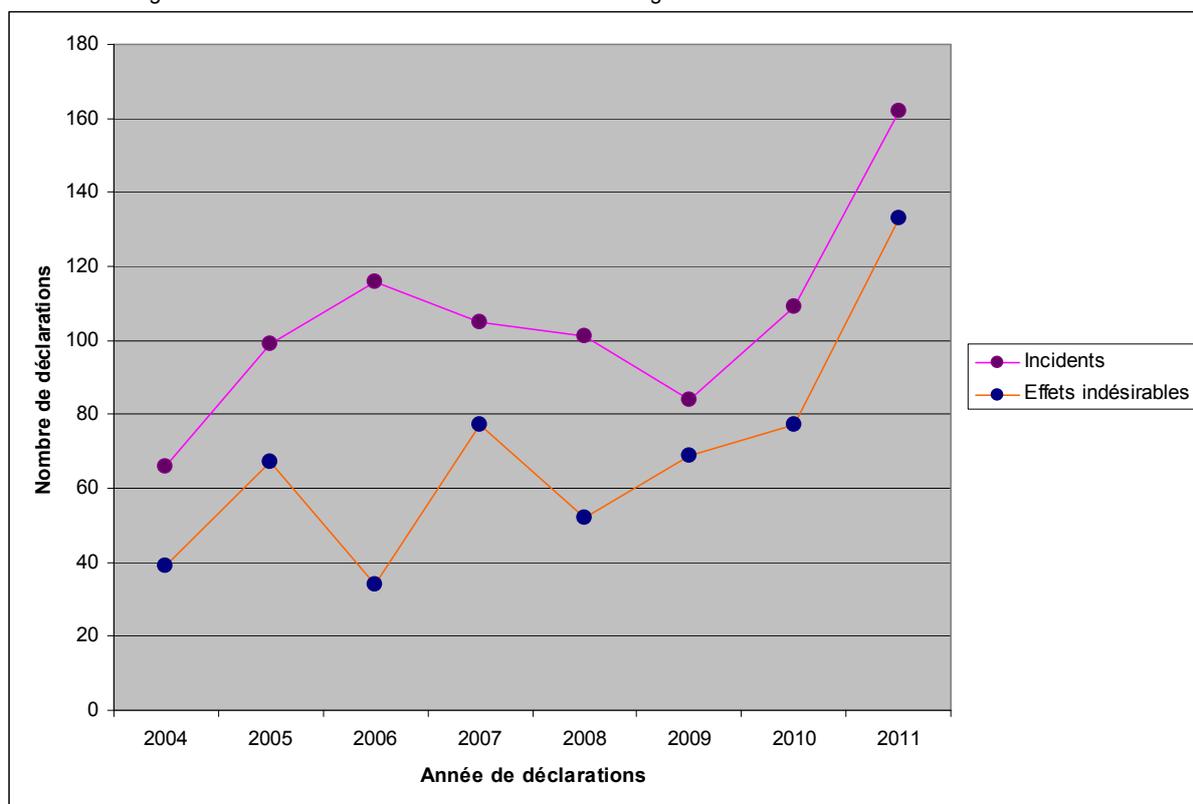
Les non-conformités relevées en interne concernent essentiellement la traçabilité (gestion informatique, étiquetage, comptage, rangement), les conditions de pasteurisation (panne ou dysfonctionnement du matériel) et les conditions de conservation (panne ou dysfonctionnement du matériel, trop faible capacité de stockage) des laits maternels. Un cas de non-conformité a été signalé par un utilisateur et concerne une fêlure du biberon observée à la décongélation. Cet événement semble être isolé.

Concernant la traçabilité, force est de constater, dans les rapports fournis, la difficulté pour les lactariums de disposer à ce jour d'indicateurs fiables concernant le nombre de nourrissons receveurs de lait à usage thérapeutique. En effet, les lactariums n'ont pas pour mission d'assurer la traçabilité complète, c'est-à-dire le lien donneuse-nourrisson receveur. Les règles de bonnes pratiques du 3 décembre 2007 précisent au chapitre IX que la responsabilité du lactarium s'arrête à la réception du produit par l'établissement destinataire de telle sorte que les dernières étapes (conservation sur site et délivrance) ne sont pas de leur ressort. Néanmoins, les bonnes pratiques précisent que la délivrance doit être effectuée de manière à permettre la traçabilité jusqu'au receveur. Aussi, la mise en place des procédures de traçabilité au sein des établissements de santé stockant et délivrant du lait maternel distribué par un lactarium reste une étape indispensable qui devra être renforcée pour assurer d'une part le lien donneur-receveur et d'autre part l'efficacité de la biovigilance en cas de survenue d'EI.

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).

Figure 23. Evolution du nombre de cas annuel de biovigilance



Pour 2011, 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 (tous niveaux de gravité et d'imputabilité confondus), se répartissent comme suit :

Figure 24

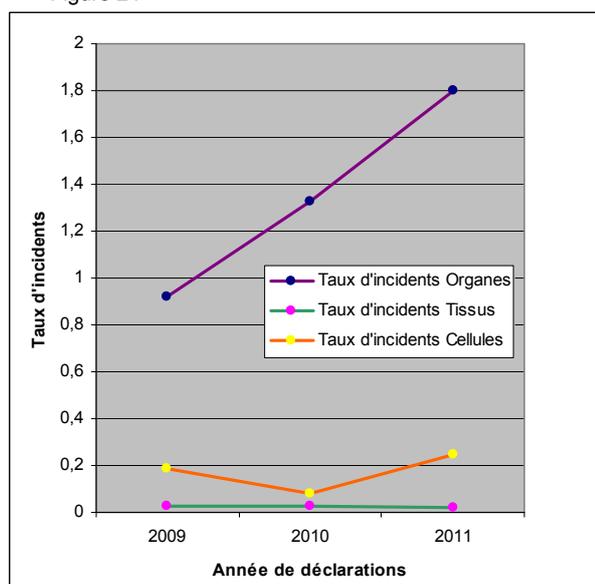
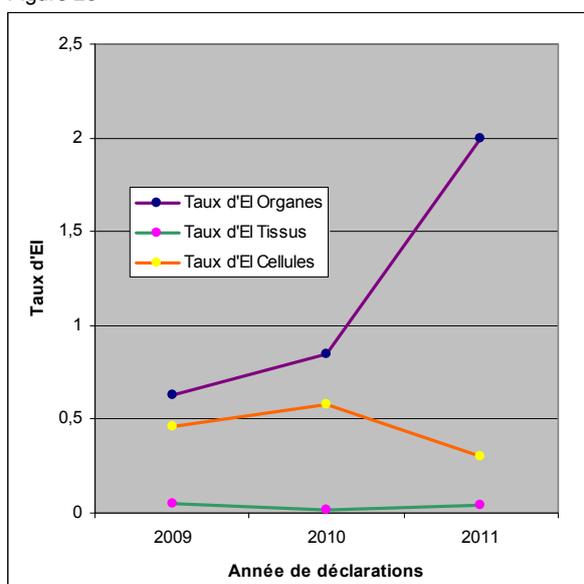
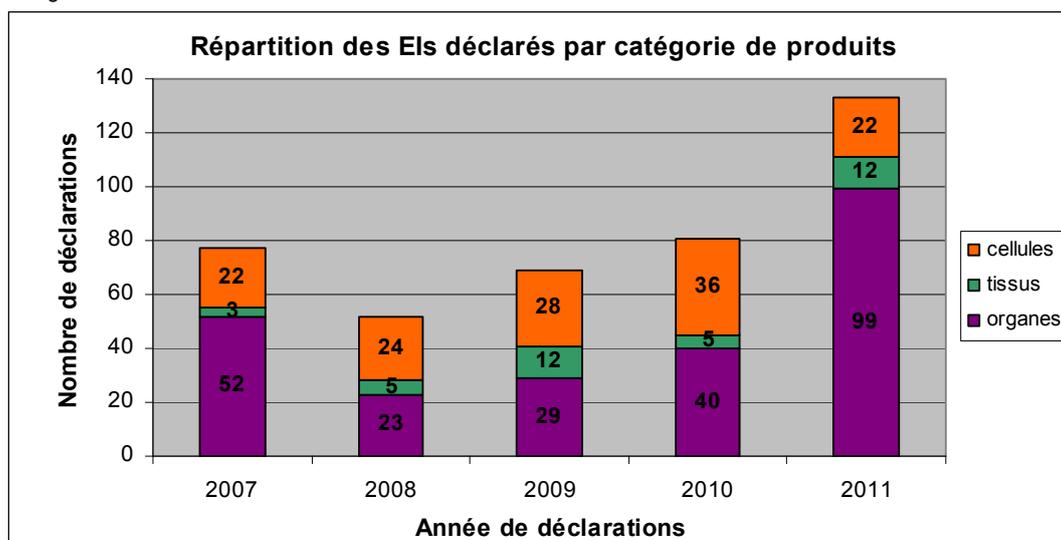


Figure 25



2.1 Les effets indésirables

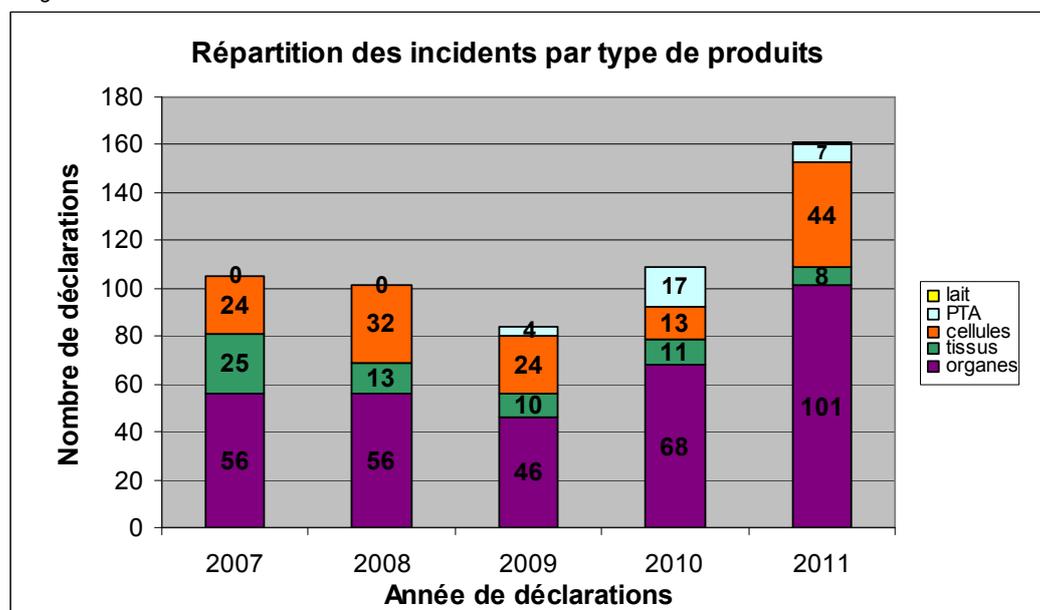
Figure 26



Comme les années précédentes, 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 près de 29 000 greffes tissulaires réalisées en 2011 (dont près de 20 000 greffes d'os viro-inactivés). Les EI concernant les organes représentent toujours la majorité des EI déclarés. Les raisons en sont multiples, une meilleure remontée des EI observés par les cliniciens (surtout ceux nécessitant une réinscription du receveur sur liste d'attente), une moins grande standardisation des critères de qualité des greffons en comparaison avec les critères de qualité des tissus/cellules préparés et contrôlés avant leur administration par des structures spécialisées comme les BDT et les UTC.

2.2 Les incidents

Figure 27



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).

Les mêmes constatations que pour les EI sont observées pour les incidents déclarés pour les organes et les mêmes explications peuvent être proposées.

3 Les autres faits marquants de l'année 2011

3.1 Edition du nouveau guide de biovigilance

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

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

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

- ✓ Le regroupement dans un « tronc commun » de tous les items concernant à la fois l'ensemble des produits biologiques (incluant le lait – cf. point 3.2) ;
- ✓ L'ajout de précision sur le circuit de déclaration et sur les liens ANSM/ABM ;
- ✓ L'introduction de nouveaux items tels les médicaments de thérapie innovante (MTI), la gestion des alertes ascendantes ou descendantes ;

Ce document a été envoyé par courrier électronique à l'ensemble des correspondants locaux de biovigilance en novembre 2011 et est disponible sur le site internet de l'ANSM rubrique activité ⇒ assurer les vigilances ⇒ biovigilance ⇒ correspondants locaux de biovigilance ⇒ guide pratique. ([http://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/bcef203df79ae53c65ff2277f9bc52f5.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/bcef203df79ae53c65ff2277f9bc52f5.pdf))

La mise à jour de ce document sera poursuivie en 2012 avec notamment une révision de la typologie des événements devant faire l'objet de déclaration.

3.2 Lait maternel et biovigilance

Le lait peut être utilisé dans le cadre d'un don personnalisé (don de lait d'une mère à son propre enfant) ou d'un don anonyme (don de lait d'une mère à un autre enfant que le sien). Il peut être destiné à un nourrisson en bonne santé (« lait aliment », préparation des repas lactés réalisée par les biberonneries) ou à un nourrisson malade ou dans un état anormal de croissance pour lequel le lait maternel représente un produit de santé (« lait thérapeutique »). Seul ce deuxième usage entre stricto sensu dans le champ de la biovigilance qui a pour définition la surveillance des éléments et produits issus du corps humain (hors produits sanguins labiles et gamètes) utilisés à des fins thérapeutiques. Néanmoins, un même lot de lait pouvant être utilisé pour ces deux usages, la cellule de biovigilance de l'ANSM peut être une porte d'entrée pour l'ensemble des événements et rediriger, le cas échéant, les problématiques spécifiquement liées au « lait aliment » auprès des instances concernées. La nouvelle édition du guide de biovigilance inclut une annexe dédiée au lait et la prochaine édition comportera des exemples de typologie d'événements qui doivent faire l'objet de déclaration. La communication auprès des professionnels de santé concernés (cf. point 3.7) devra être poursuivie afin de les informer sur l'importance de la centralisation des problématiques relatives au lait maternel.

3.3 Fiche de signalement des effets indésirables post-greffe de cornées

Conformément au plan d'action entériné en 2010 (cf. rapport annuel de biovigilance 2010), le groupe de travail « greffes en ophtalmologie » a publié une fiche de signalement spécifique aux effets indésirables post-greffes de cornées dans le but d'inciter les professionnels de santé à déclarer les événements indésirables et de disposer des données de suivi pour situer les pratiques au regard des données internationales.

Cette fiche a été mise à disposition des professionnels en juillet 2011 (voir document ci-après) accompagnée d'un courrier les incitant à la tester en effectuant une analyse rétrospective ciblée des principaux effets indésirables graves observés sur une cinquantaine de greffe.

Le CHU de Besançon a réalisé ce travail de compilation de données sur 53 dossiers de patients greffés de cornées ayant au moins un an de recul post-greffe.

Parmi ces 53 patients, 14 présentaient des facteurs de risque recensés dans la fiche et 7 effets indésirables (EI) ont été observés dont 1 EI à court terme (1 échec primaire de greffon postérieur dans le mois suivant la greffe), 4 EIs à moyen terme (1 décompensation endothéliale sur kératoplastie lamellaire postérieure (KLP), 1 astigmatisme géant sur kératoplastie transfixiante (KT), 1 kératite infectieuse sur KT et 1 abcès cornéen sur fil de suture) et enfin 2 EIs à long terme (supérieur à 1 an : 2 décompensation endothéliale sur KT).

Ces chiffres doivent être comparés aux données internationales de l'EBAA (Eye Bank association of America) qui établissent les taux de survenue des échecs primaires à 0,086%, des endophtalmies à 0,011% et des kératites infectieuses à 0,016% (données 2009) ou aux données de l'EEBA (European Eye Bank Association) qui retrouvent 0,12% d'échecs primaires, 0,02% d'endophtalmies et 2,9% « d'autres événements ». Sur la base de ces chiffres, il est attendu en France entre 4 et 8 échecs primaires par an (alors qu'un seul événement de ce type a été déclaré en 2011 – cf. p.28) et 1 déclaration d'endophtalmie tous les 2 ans (alors que 3 endophtalmies ont été déclarées entre 2011 et début 2012).

La notification plus importante d'endophtalmies sera à surveiller et un effort de communication sur la fiche de signalement devra être réalisé auprès des professionnels pour favoriser la notification des autres types d'effets indésirables. A plus long terme, le recours au logiciel GLAC (logiciel de gestion de liste d'attente de greffe de cornées géré par l'ABM) à des fins de suivi et de vigilance ciblée pourrait se révéler un outil complémentaire.

FICHE DE SIGNALEMENT DES EFFETS INDESIRABLES – GREFFES DE CORNEE							
N° du greffon		N° GLAC du patient		DDN			
Date de la greffe		Sexe	<input type="checkbox"/> Masculin	<input type="checkbox"/> Féminin			
		Œil opéré	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> G			
Type de greffe : <input type="checkbox"/> transfixiante <input type="checkbox"/> lamellaire antérieure <input type="checkbox"/> architectonique <input type="checkbox"/> endothéliale							
EFFETS INDESIRABLES							
1- A court terme (per-greffe jusqu'au 1 ^{er} mois post-greffe)							
<input type="checkbox"/> Echec primaire (Décompensation endothéliale primitive)							
<input type="checkbox"/> Infection oculaire bactérienne, fongique, parasitaire ou virale (endophtalmie y compris)							
<input type="checkbox"/> Infection systémique compatible avec une transmission donneur-receveur.							
<input type="checkbox"/> Ulcération persistante ou perforation cornéenne							
2- A moyen ou long terme						1 mois à 1 an	> 1 an
<input type="checkbox"/> Toute pathologie oculaire qui pourrait évoquer une transmission à partir du donneur (par exemple: les pathologies tumorales du segment antérieur)						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Toute pathologie systémique qui pourrait évoquer une transmission à partir du donneur (maladies virales transmissibles (rage, hépatites, etc.), maladies malignes ; maladie à prions...)						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Pathologies cornéennes du donneur non dépistées (antécédent de chirurgie réfractive, dystrophie cornéenne dont le FUCHS, kératocône, cicatrices....)						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rejet irréversible						<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Décompensation cellulaire endothéliale dont cornea guttata						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Endophtalmie chronique						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Infection locale à développement tardif dont kératite ou kérato-endothélite bactérienne, fongique, virale ou parasitaire.						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Echec (nécessité de re-greffe) Préciser la cause :						<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Persistance de défauts épithéliaux (ulcérations épithéliales) compliqués (baisse visuelle, infection, rejet, ulcération stromale, perforation...) ou développement de tumeur épithéliale, dysplasie ou hyperplasie épithéliale						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Défaut ou trouble de la transparence cornéenne (opacification cornéenne, calcifications, retard de transparence cornéenne, infiltrat inflammatoire...)						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Astigmatisme induit par la greffe ou astigmatisme géant (> 8 D) lié ou susceptible d'être lié à une récidence ou une apparition de kératocône sur greffon						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Perte anatomique ou fonctionnelle du globe oculaire						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Décès du patient en relation avec l'activité de greffe						<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FACTEURS DE RISQUE							
<input type="checkbox"/> Aucun facteur de risque							
<input type="checkbox"/> Facteur(s) de risque (à entourer)							
<ul style="list-style-type: none"> - Néo-vascularisation superficielle/profonde (précisez nombre de quadrants :.....) - Atteinte auto-immune (Pemphigoïde oculaire cicatricielle) - Greffe de grand diamètre (>8,5) ou excentrée requise - Hypertonie /glaucome - Inflammation oculaire /uvéïte - Terrain neurotrophique - Altérations de la statique/cinétique palpébrale 				<ul style="list-style-type: none"> - Greffe « à chaud » - Antécédent de rejet sur œil homo ou controlatéral - Terrain atopique - Greffe pédiatrique ou âge <16 ans - Re-greffe (précisez nombre :.....) - Atteinte à herpes viridae (HSV, VZV) - Syndrome sec - Brulure chimique - Autre : précisez 			

3.4 Greffes pulmonaires et virus à tropisme respiratoire

Dans le cadre de ses missions de vigilances sanitaires, la cellule de biovigilance de l'ANSM a été informée en début d'année 2011 par l'Agence de la biomédecine du décès d'un patient greffé pulmonaire dans un contexte d'infection grippale post-greffe précoce. Cet événement, présenté lors de la Commission nationale de biovigilance du 15 juin 2011, a abouti, suite à la tenue d'une réunion spécifique sur ce thème, à l'envoi d'un questionnaire aux responsables médicaux et chirurgicaux des programmes de greffes pulmonaires. Cette démarche était destinée à apprécier les modalités de prise en compte des épidémies de grippe sur leurs activités et a permis de présenter des résultats à la fois au groupe « thorax » de l'Agence de la biomédecine et à la Commission nationale de biovigilance du 9 février 2012.

L'analyse des réponses au questionnaire, émanant de 8 sites de greffes (sur 12 au total), a mis en évidence une connaissance insuffisante des phases des épidémies de grippe puisque près de 42% des services ont signalé qu'ils ne disposaient pas d'informations précises sur ce sujet.

La diffusion d'information sur les phases épidémiques de la grippe auprès des professionnels de santé exerçant dans le domaine des greffes au sens large semble donc un élément à renforcer afin que les mesures nécessaires soient anticipées par les équipes de greffe. Un courrier en ce sens, a été adressé conjointement par l'ABM et l'ANSM à la Direction générale de la santé.

3.5 Greffes dérogatoires

Les conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite ont été publiées par arrêté en date du 19 septembre 2011.

Celui-ci permet la greffe de tout organe autre que le foie et de CSH ou de cellules mononucléées (CMN) prélevés chez des donneurs présentant un profil sérologique dit « infection ancienne guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif) pour tous les receveurs avec un suivi des marqueurs de l'infection. Il définit également un cadre dérogatoire pour les organes (y compris le foie) et les CSH/CMN prélevés chez des donneurs présentant des anticorps anti-HBc isolés ainsi que pour les foies issus de donneurs à profil dit « infection ancienne guérie ». Ces greffes dites dérogatoires sont assujetties à la mise en œuvre d'une échantillothèque spécifique à visée de biovigilance.

3.6 Commission nationale de biovigilance

La Commission nationale de biovigilance s'est réunie le 3 février et le 15 juin 2011. Ces réunions ont permis entre autres l'approbation du rapport annuel de biovigilance 2010 et la présentation de divers sujets (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).

3.7 Réunions, groupes de travail, congrès

⇒ Le groupe de travail « cellules » s'est réuni en octobre 2011 pour poursuivre le travail initié par la diffusion du courrier d'information concernant le transport des cellules souches hématopoïétiques. L'élaboration de recommandations de transport est en cours et fera l'objet d'une communication en 2012.

⇒ Le groupe de travail « méthodologie » a mis à jour la nouvelle édition du guide de biovigilance qui a été publiée en novembre 2011.

⇒ Pharmacopée et contrôles microbiologique des cornées

La nécessité d'harmoniser les pratiques a amené la Direction des contrôles à proposer une standardisation des contrôles microbiologiques des greffons cornéens conservés en organoculture sur la base des résultats de 8 années de surveillance de marché et de réunions interdisciplinaires (direction des contrôles, banques de cornées, laboratoires de microbiologie sous-traitants, unité

sécurité virale, biovigilance). Celle-ci a pour objectifs de préciser notamment le type d'échantillon et l'étape à contrôler ainsi que la méthodologie à mettre en œuvre.

L'objectif est une publication dans la Pharmacopée française en 2012 d'un chapitre général sur le contrôle bactériologique et fongique des greffons cornéens conservés en organoculture à l'écriture duquel participe la cellule de biovigilance.

⇒ Autres réunions

Par ailleurs, la cellule de biovigilance a participé aux réunions mensuelles de la coordination des vigilances et rédigée deux articles pour le bulletin des vigilances (voir bulletins n° 53 et 55 pour l'année 2011 – consultables sur le site internet de l'ANSM) et un article pour le bulletin d'hémovigilance (voir bulletin n° 22 également consultable sur le site de l'ANSM).

Enfin, la cellule de biovigilance a participé à la réunion annuelle de l'association des lactariums de France (novembre 2011), au congrès de la SFBCT (poster en partenariat avec la direction des contrôles sur le contrôle de la qualité externe des cellules souches hématopoïétiques et la biovigilance, septembre 2011) et au projet international NOTIFY organisé par le National Centre for Transplantation italien et par l'Organisation Mondiale pour la Santé (Bologne, février 2011).

Conclusion et synthèse

Le nombre de déclarations de biovigilance est en constante augmentation depuis ces 4 dernières années, avec en 2011 près de 60% de déclarations de plus par rapport à 2010.

Pour la première année, le taux global de notification d'événements indésirables, tous grades confondus, tous niveaux d'imputabilité et quel que soit le stade d'enquête, rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées (hors lait) dépasse celui observé en hémovigilance (0,71% versus 0,24%).

Cette augmentation est particulièrement sensible en ce qui concerne les événements relatifs aux greffes d'organes ce qui doit être interprété davantage comme une meilleure remontée des problèmes rencontrés en per ou post-greffe précoces plutôt que comme le reflet d'une augmentation des défauts de qualité ou de sécurité des greffons. La politique d'incitation à la déclaration des effets indésirables menée par l'ABM et l'ANSM semble porter ses fruits, néanmoins certains événements sont encore sous-notifiés au vu des données de la littérature internationale.

Le travail de mise en perspective destiné à interpréter la part des effets indésirables et des incidents au vu de l'activité globale des greffes reste donc encore délicat et les efforts de communication sur la nécessité de centraliser les événements indésirables, attendus et inattendus, auprès des professionnels doivent être poursuivis.

Les outils mis à disposition et les différentes bases informatiques qui recensent les événements survenus chez les donneurs et les receveurs doivent également faire l'objet d'un travail d'amélioration via notamment le développement de la télédéclaration et d'échanges inter-bases (base ANSM, bases ABM) afin d'aider le plus possible les correspondants locaux dans la réalisation de leurs missions. Ces éléments sont d'autant plus importants que celles-ci augmentent progressivement et qu'elles sont le plus souvent réalisées sans temps dédié dans les établissements de santé. A titre d'exemple, l'ajout en 2011 des activités de « lactovigilance » a mis en évidence les limites du système pour nombre de correspondants concernés qui découvriraient ce nouveau champ d'investigation, lequel parfois se surajoutait à leurs activités de surveillance des greffes d'organes, de tissus et de cellules. En conséquence, un nombre relativement important de rapports annuels concernant les lactariums n'ont pas été adressés et la lecture de ceux réceptionnés a mis en exergue le nécessaire travail d'harmonisation des pratiques avec les autres produits biologiques que les correspondants locaux devront mettre en œuvre notamment en ce qui concerne la traçabilité entre le lait distribué et le nourrisson receveur.

Les chiffres clés de l'année 2011 et les évolutions réglementaires

• Activité de prélèvement et d'administration/greffe

Durant l'année 2011, près de 5444 (+4,6%) organes, 31733 (+8,4%) tissus, 21613 (+42%) produits cellulaires et plus de 49000 litres de lait ont été prélevés/collectés et ont permis la réalisation de 41423 (+21%) actes de d'administrations/greffes (hors lait).

• Incidents et effets indésirables

294 déclarations ont été réceptionnées par la cellule de biovigilance de l'ANSM faisant état de :

- ✓ 161 incidents (+47%) se répartissant en 101 incidents organes, 44 incidents cellules, 8 incidents tissus, 7 incidents PTA et 1 incident lait ;
- ✓ 135 (+67%) effets indésirables se répartissant en 100 EI organes, 23 EI cellules, 12 EI tissus. Parmi ceux-ci, 4 concernaient des donneurs sains volontaires de cellules souches hématopoïétiques (1 donneur en situation intrafamiliale, 3 donneurs non apparentés avec un cas d'imputabilité de niveau 1 « exclue/improbable »).

• Parutions réglementaires

Arrêté du 21 janvier 2011 modifiant l'arrêté du 6 novembre 1996 modifié portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes.

Décision du 21 janvier 2011 fixant le modèle type de rapport de synthèse annuel des effets indésirables et des incidents prévu à l'article R. 1211-45 du code de la santé publique.

LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques - cf. article 8.

Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins.

Rapport de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions - Deuxième rapport sur les dons volontaires et non rémunérés de tissus et de cellules.

Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.

Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire.

Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

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).

Décision du 3 décembre 2007 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 3 de l'article L.2323-1 du code de la santé publique (lactarium).

Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale.

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.

Arrêté du 5 août 2010 fixant les références des normes d'accréditation applicables aux laboratoires de biologie médicale.

Arrêté du 23 décembre 2010 modifiant l'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation

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 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.

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