

Rapport annuel biovigilance 2012

Juillet 2013

Sommaire

Le mot de la Direction de la surveillance	4
1. Les données 2012	5
1.1 Sources de données	5
1.2 CLB et déclarations	6
1.3 Répartition des déclarations et des événements par types de produits	6
1.4 Répartition des déclarations par type de déclarants	7
1.5 Répartition des signalements par régions	9
1.6 Répartition des effets indésirables par gravité.....	10
1.7 Répartition des incidents dans la chaîne thérapeutique	10
1.8 Données générales sur les activités	11
2. Les évolutions des déclarations	15
2.1 Effets indésirables	16
2.2 Incidents.....	16
3. Les événements déclarés	17
3.1 Evénements ORGANES.....	18
3.1.1 Généralités effets indésirables et incidents.....	18
3.1.2 Problématiques rein.....	19
3.1.3 Problématiques foie.....	22
3.1.4 Problématiques cœur et poumons.....	23
3.1.5 Problématiques pancréas	24
3.1.6 Conclusion sur les effets indésirables « organes »	25
3.2 Evénements CELLULES	26
3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES.....	26
3.2.2 Problématiques CSP autologues	28
3.2.3 Problématiques CSP allogéniques.....	28
3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques et autologues.....	29
3.2.5 Problématiques sang placentaire.....	29
3.2.6 Problématiques cellules mononucléées autologues - PCE et CSH médullaire à usage orthopédique	29
3.2.7 Conclusion sur les événements « cellules ».....	30
3.3 Evénements TISSUS et LAIT	30
3.3.1 Généralités effets indésirables et incidents TISSUS et LAIT	30
3.3.2 Problématiques cornée	31
3.3.3 Problématique tissus composites allogéniques.....	32
3.3.4 Conclusion sur les événements « tissus ».....	32
3.4 Evénements PTA.....	33
4 Les autres faits marquants de l'année 2012	34
4.1 Création de l'Ansm et nouvelle gouvernance	34
4.2 Groupe de travail Tuberculose	34
4.3 Transport des CSH.....	35
Conclusion et synthèse	36
Rappel du contexte réglementaire	37

Contact : ANSM, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
Equipe Biovigilance : Dr J-Olivier Galdbart, Ophélie Broca, Sophie Lucas-Samuel
143/147 bd Anatole France. 93285 Saint-Denis Cedex
Tél : 01 55 87 35 66 Fax : 01 55 87 34 92 Mail : biovigilance@Ansm.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
BIOVAC	Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
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
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique
EBV	Virus Epstein-Barr
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
PCE	Photochimiothérapie extra-corporelle
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

Le mot de la Direction de la surveillance

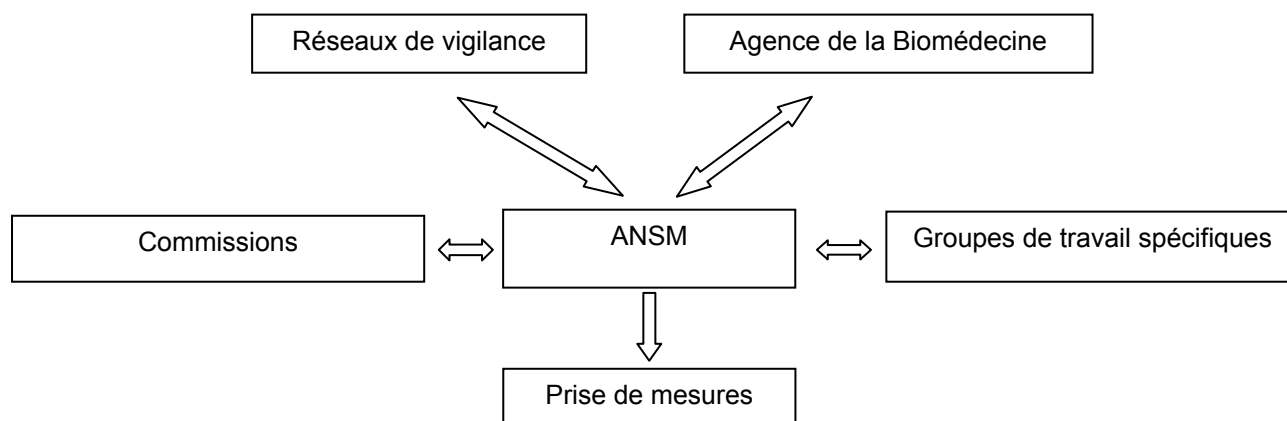
Comme annoncé dans le précédent rapport d'activité de biovigilance, l'ANSM a mis en place un nouveau mode de gouvernance et une nouvelle organisation pour répondre à des missions et des prérogatives renforcées. Ces dernières sont destinées à garantir, au nom de l'Etat, la sécurité des patients lors de l'utilisation des médicaments et des produits de santé et l'accès aux innovations thérapeutiques.

Le décret n° 2012-597 publié le 29 avril 2012 relatif à l'ANSM précise le mode de gouvernance de la nouvelle Agence, qui accorde une place primordiale aux professionnels de santé et aux patients.

L'ANSM reprend les missions d'évaluation, d'inspection, de contrôle et de régulation de l'Afssaps auxquelles s'ajoutent de nouvelles prérogatives et missions conférées par la loi du 29 décembre 2011. Elle dispose ainsi, de moyens renforcés pour assurer la surveillance et l'évaluation des produits de santé.

La nouvelle organisation interne de l'ANSM répond à la volonté de décloisonner et de promouvoir l'interaction entre les équipes pour une plus grande efficacité et réactivité. Elle repose ainsi, sur un fonctionnement matriciel permettant la mise en synergie de compétences scientifiques et techniques. C'est ainsi que huit directions produits (chargées de l'évaluation du rapport bénéfice/risque durant tout le cycle de vie des médicaments, dispositifs, préparations, produits biologiques...) travaillent en synergie avec cinq directions métiers (affaires juridiques et réglementaires, évaluation, surveillance, contrôle, inspection).

Par ailleurs, l'agence met en place progressivement, pour l'ensemble de ses vigilances, de nouvelles modalités d'échanges avec les réseaux et de recours à l'expertise externe. Ce nouveau fonctionnement, schématisé ci-dessous pour la biovigilance, permet une interaction forte entre l'ANSM, les réseaux de vigilance « de terrain », les groupes de travail et les commissions, afin de prendre les mesures nécessaires pour garantir la sécurité des patients.



Concernant le domaine spécifique de la biovigilance, deux directions travaillent en étroite collaboration : la direction produit en charge des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins (BIOVAC) et la direction de la surveillance (SURV). La BIOVAC est une direction d'environ 40 personnes constituée de 3 équipes produits dont une équipe responsable des thérapies innovantes et des produits du corps humain. Cette équipe est chargée de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces produits durant tout leur cycle de vie, elle assure notamment l'analyse des événements indésirables et incidents déclarés dans le cadre de la biovigilance et l'animation des groupes de travail relatifs à cette activité. La direction de la surveillance est une direction d'environ 80 personnes composée de plusieurs pôles dont un pôle en charge de la biovigilance. Ce pôle est notamment en charge de l'animation, de la structuration et du développement du réseau de biovigilance mais également de l'organisation de l'évaluation et de la gestion du risque afin d'assurer la qualité et la cohérence des méthodes d'évaluation. Il assurera également la réalisation d'enquêtes nationales sur des thématiques spécifiques en lien avec la BIOVAC.

1. Les données 2012

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rédige annuellement un rapport de biovigilance conformément à l'article R.1211-34 du code de la santé publique. Ce rapport est établi sur la base des déclarations reçues à l'Ansm et du contenu des rapports de synthèse adressés, conformément à l'article R.1211-45, par 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 (PSL) et les gamètes ou embryons, et par le CLB de l'Agence de la biomédecine (ABM).

1.1 Sources de données

Les fichiers sources utilisés pour la rédaction de ce rapport ont consisté en l'analyse des 85 rapports de synthèse des CLB des établissements producteurs qui ont été réceptionnés entre 8 mars et le 11 juin 2013 et des déclarations des CLB réceptionnées par la cellule de biovigilance du 1^{er} janvier au 31 décembre 2012.

Au total, 372 déclarations ont été reçues à l'ANSM au cours de l'année 2012. Elles faisaient état de 387 événements se répartissant en 163 effets indésirables et 224 incidents.

Ce chiffre est en augmentation par rapport aux données de 2011 avec un gain de l'ordre de 27% en lien un plus grand nombre de déclarations d'effets indésirables (voir partie 2.2) et une augmentation sensible des déclarations d'incidents (voir partie 2.1).

Pour la deuxième année, la cellule de biovigilance a également réceptionné les rapports de synthèse des lactariums qui font, depuis 2011, l'objet d'une centralisation des données d'activité et de vigilance à l'ANSM.

Les rapports annuels adressés à l'ANSM émanent de :

- L'ensemble des unités de thérapie cellulaire autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution, cession de PTC utilisées en routine (soit 35 UTC);
- L'ensemble des banques de tissus autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution ou cession de tissus utilisés en routine ou dans le cadre d'essai clinique (soit 31 BDT);
- 26 lactariums autorisés au titre de l'article L.2323-1 soit 88% (15/17) des lactariums à usage intérieur-extérieur et 71% (12/17) des lactariums à usage intérieur ;
- 11 fabricants de PTA (11/12) ;
- l'Agence de la biomédecine.

Il est à noter en 2012 :

- La fermeture de la banque de tissus de l'EFS site de Créteil H. Mondor (transfert des activités sur le site de Paris-St Antoine) le 7 octobre 2012 ;
- La fermeture de la banque de tissus de l'EFS site de Montpellier Cazal (transfert des activités sur le site de Marseille) le 31 décembre 2012.

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 CHRU de Lille

Pour les LUI : - le CH de Beauvais
- le groupe inter hospitalier d'Eaubonne-Montmorency
- le CH de Limoges
- l'hôpital Bel-Air de Metz-Thionville
- le CH Maison Blanche de Reims

1.2 CLB et déclarations

Au 31 décembre 2012, 512 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
- 48 médecins / infirmiers de bloc opératoire
- 20 infirmiers autres
- 55 chirurgiens orthopédistes
- 24 chirurgiens autres
- 77 pharmaciens (assurance de la qualité, pharmacie à usage intérieur)
- 10 médecins ou pharmaciens biologistes
- 136 médecins autres (ophtalmologistes, néphrologues, oncologues...)
- 14 directeurs d'établissement, affaires réglementaires
- 17 autres fonctions

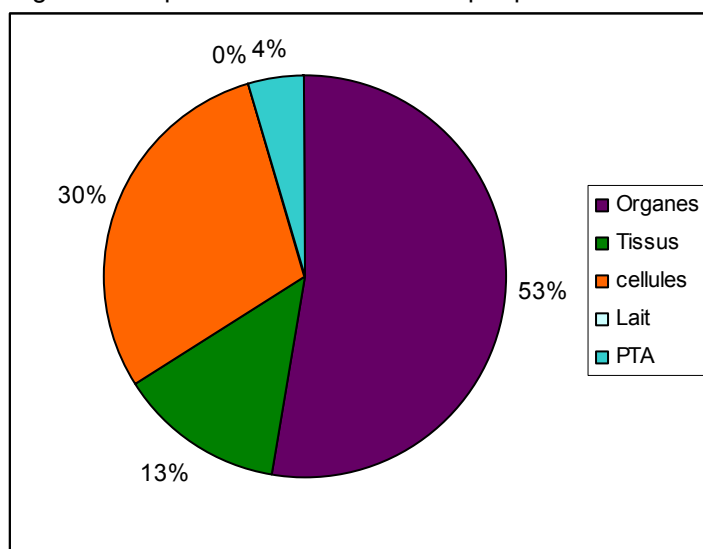
Le nombre de CLB continue à croître par rapport à 2011 (487 CLB enregistrés au 31 décembre 2011) en raison, notamment, de la désignation de nouveaux correspondants dans des structures telles des cliniques privées exerçant des activités de greffes osseuses.

En 2012, le délai moyen de signalement (du professionnel de santé au CLB) était de 36 jours (28 jours pour les organes, 34 jours pour les cellules et 75 jours pour les tissus) et le délai moyen de déclaration (du CLB à l'ANSM) de 5 jours (3 jours pour les organes, 10 jours pour les cellules et 4 jours pour les tissus). Pour rappel, 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.

1.3 Répartition des déclarations et des événements par types de produits

La figure suivante illustre la part respective des différentes catégories de produits concernés par les déclarations réceptionnées en biovigilance :

Figure 1 : Répartition des déclarations par produits



La majorité des déclarations reçues (53%) concernent des événements liés à la greffe d'organes (effets indésirables chez le receveur ou incidents de la chaîne de greffe, indépendamment de l'imputabilité du greffon ou de l'activité de greffe). Près d'un tiers des déclarations concernent les activités de thérapie cellulaire et les 20% restant se répartissent entre les activités tissulaires et les défauts de qualité des PTA. Il est à noter qu'aucune déclaration relative au lait maternel à usage thérapeutique n'a été réceptionnée en 2012, ce qui souligne l'effort à accomplir pour développer les notifications par les professionnels dans ce domaine.

Les figures ci-dessous illustrent la répartition des différentes catégories de produit en fonction du type de d'événements déclarés :

Fig. 2 : Répartition des EI par catégories de produits

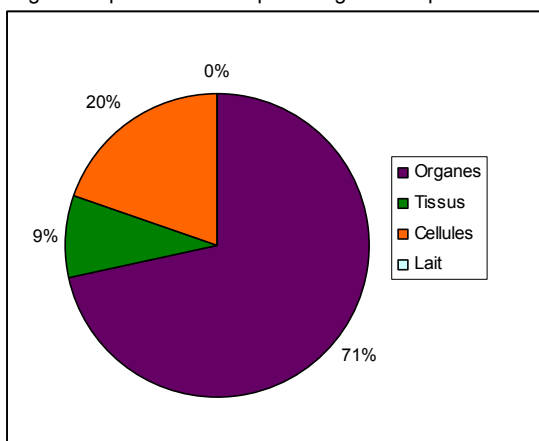
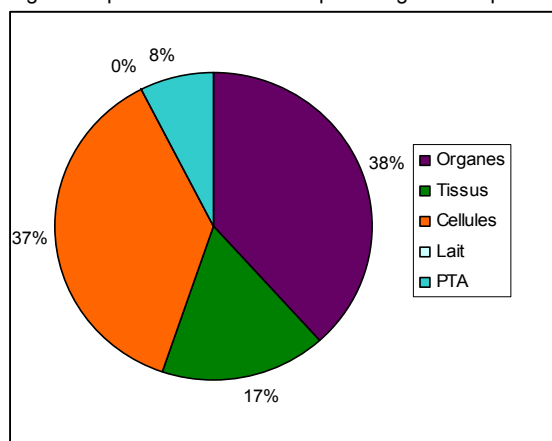


Fig. 3 : Répartition des incidents par catégories de produits



Concernant les effets indésirables (Fig.2), il est à noter la très nette prédominance des organes. Cette part importante s'explique en partie par le champ de la biovigilance qui inclut, outre les problèmes de qualité et de sécurité des greffons, les événements liés aux activités de greffe. Ces derniers comprennent, à titre d'exemple, les complications post-opératoires qui peuvent être nombreuses et pour partie attendues au décours d'interventions lourdes sur des patients fragiles.

1.4 Répartition des déclarations par type de déclarants

• Concernant les organes

198 déclarations « Organes » (117 déclarations d'EIs et 85 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2012 et se répartissaient comme suit :

Fig. 4 : Origine des déclarations d'EIs -organes

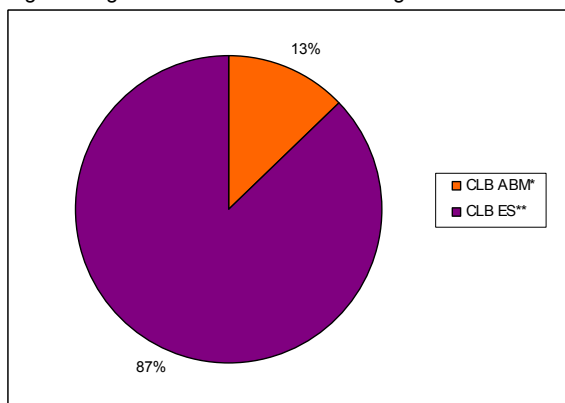
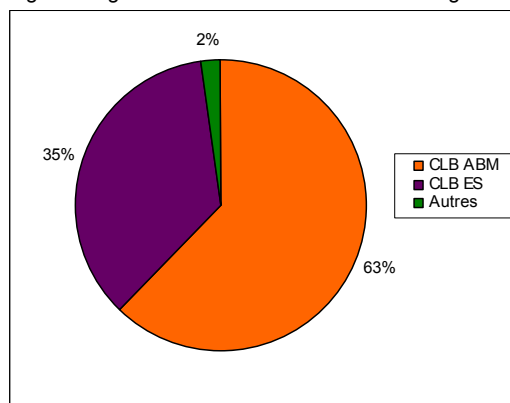


Fig. 5 : Origine des déclarations d'incidents- organes



* Correspondant local de biovigilance de l'ABM

** Correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé

La part des déclarations d'effets indésirables effectuées par les correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans les établissements de santé (ES) autorisés à prélever ou à greffer des organes progresse et traduit pour partie la politique d'incitation aux déclarations mise en place par l'ABM et l'ANSM.

Concernant les incidents de la chaîne de greffe, l'ABM, de part ses missions de promotion de la qualité pour les activités relevant de sa compétence, reste la principale pourvoyeuse de déclarations via le retour d'information effectué per-prélèvement ou per-greffe par les professionnels auprès des services de régulation et d'appui régionaux.

• Concernant les **cellules**

109 déclarations « cellules » (32 déclarations d'EIs et 83 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2012 et se répartissaient comme suit :

Fig. 6 : Origine des déclarations d'EIs-cellules

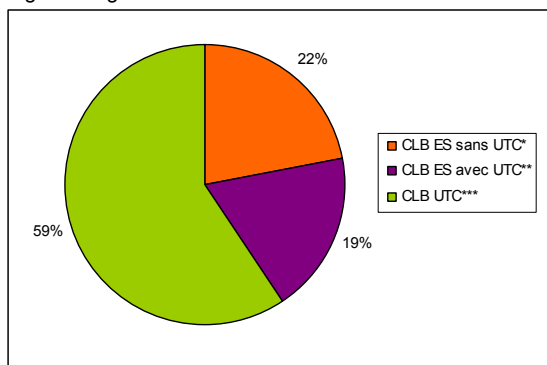
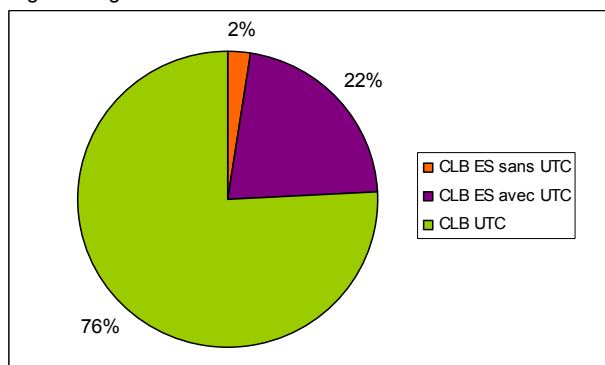


Fig. 7 : Origine des déclarations d'incidents-cellules



* 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

Les déclarations d'effets indésirables sont assez majoritairement réalisées par les CLB exerçant leur activité pour le compte des unités de thérapie cellulaire. Ce point reflète le bon retour d'information post-administration auprès des UTC mais suggère également une délégation des obligations de déclarations à l'UTC en lieu et place de l'établissement de santé.

• Concernant les **tissus**

48 déclarations « tissus » (14 déclarations d'EIs et 39 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2012 et se répartissaient comme suit :

Fig. 8 : Origine des déclarations d'EIs-tissus

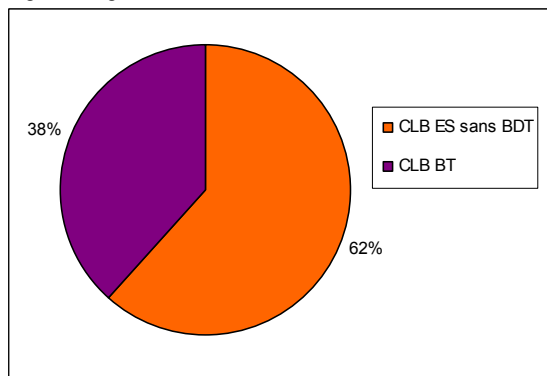
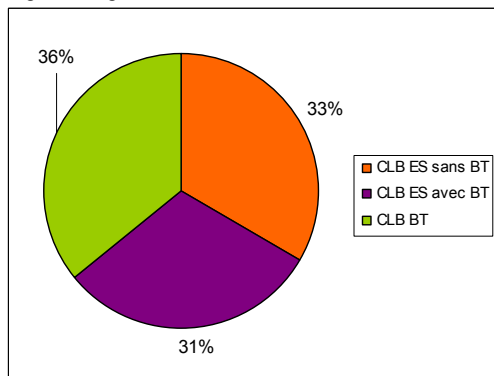


Fig. 9 : Origine des déclarations d'incidents-tissus



Les déclarations concernant les tissus, bien que moins nombreuses, sont plus fréquemment le fait de correspondants locaux situés dans des établissements ne possédant pas de banque de tissus. Cette situation particulière s'illustre également en ce qui concerne les incidents puisque près d'un tiers d'entre eux sont déclarés par des CLB exerçant leur fonction dans des établissements dépourvus de banque.

• Concernant le **lait maternel**

La lactovigilance fait partie intégrante de la biovigilance mais la communication auprès des professionnels sur les obligations de déclarer les événements indésirables est récente. Aussi, aucune déclaration concernant le lait maternel à usage thérapeutique n'a été enregistrée dans la base de données en 2012.

- Concernant les **produits thérapeutiques annexes**

La vigilance relative aux produits thérapeutiques annexes (PTA) entre dans le champ de la biovigilance contrairement aux dispositifs médicaux (DM) ou aux médicaments pouvant également entrer en contact avec les produits biologiques (organes, tissus, cellules, lait). Le statut de PTA, de DM ou de médicament n'étant pas toujours connu des professionnels de santé, la biovigilance a vocation à être une porte d'entrée pour transmettre, le cas échéant, les déclarations en matière de biovigilance ou en pharmacovigilance pour toute investigation à mener en lien avec les fabricants. La biovigilance gère quant à elle tout ce qui concerne l'impact des événements en termes de santé publique dans le domaine des activités de greffe ou d'administration des produits biologiques.

En 2012, 17 déclarations mettant en cause la qualité intrinsèque des PTA ont été adressées en biovigilance. Six 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 médicament utilisée lors de la préparation des produits biologiques 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'Ansm pour pouvoir prendre les mesures nécessaires concernant les produits de santé encore en stock. Neuf autres déclarations (follow-up) sont parvenues à l'équipe de biovigilance, en lien direct avec les 6 déclarations relatives au suivi post-don, destinées à informer l'Ansm des mesures prises localement par les sites de production concernés.

1.5 Répartition des signalements par régions

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



1.6 Répartition des effets indésirables par gravité

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.

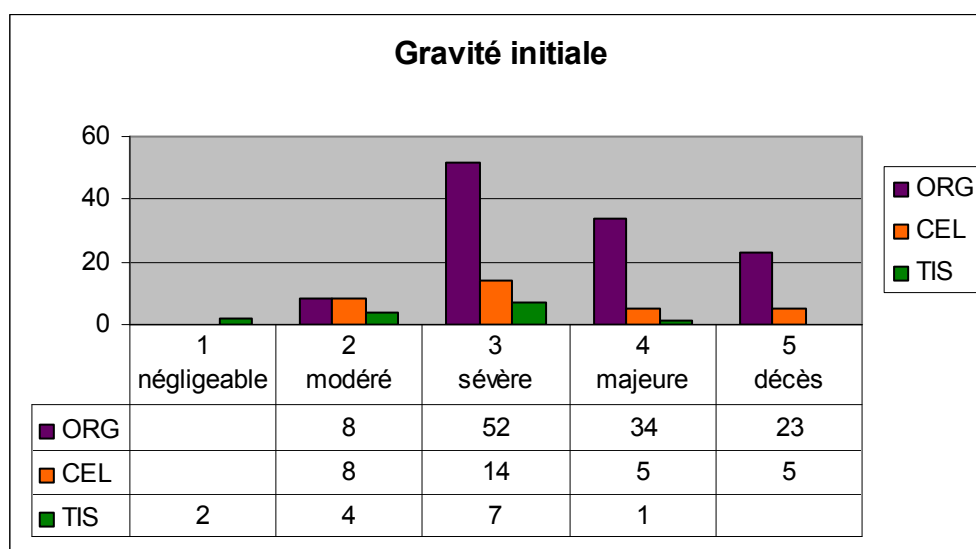
2-Modérée : Manifestations cliniques ou biologiques sans menace vitale à court ou long terme et ne nécessitant pas d'hospitalisation.

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 1 suivant illustre la répartition des intensités initiales des déclarations relatives aux effets indésirables :



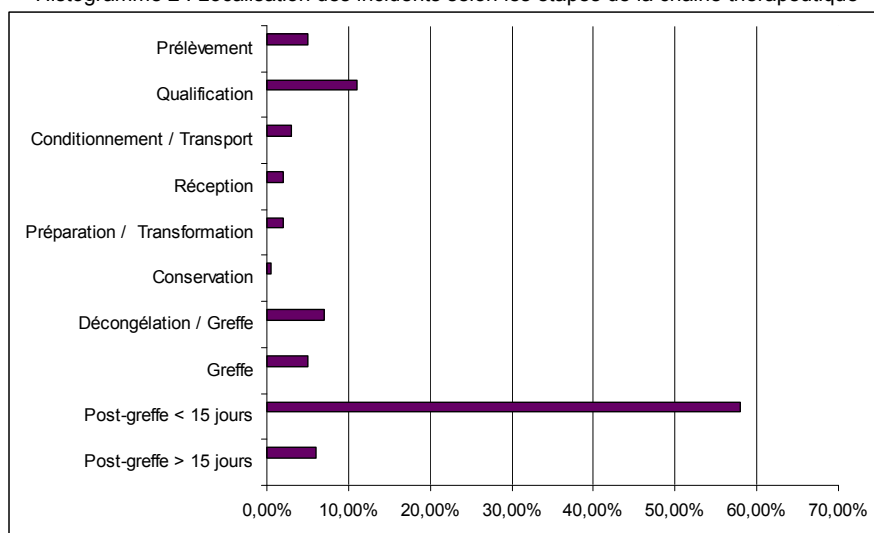
Pour rappel, la **cotation de la gravité est factuelle** et ne repose pas sur une probabilité de survenue de complications (si de telles complications surviennent ultérieurement en lien avec l'effet indésirable initial, alors la cotation de la gravité est réévaluée lors de la clôture de l'enquête).

A la déclaration, on constate en 2012 que les effets indésirables graves (\geq au niveau 3) représentent 87% des effets avec une proportion majoritaire pour les organes.

1.7 Répartition 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 2 : Localisation des incidents selon les étapes de la chaîne thérapeutique



1.8 Données générales sur les activités

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 deuxième rapport d'activité pour l'ensemble des lactariums, les données sont encore hétérogènes et difficilement exploitables. Les valeurs sont donc à prendre avec précaution et nécessairement sous estimées au vu de l'absence d'information systématique relative à certains items (i.e non renseignement du nombre de nourrissons receveurs) ainsi que du nombre de rapports non réceptionnés.

- Concernant le nombre total de donneurs prélevés :
 - pour les cellules, les donneurs ont été comptabilisés autant de fois que de nombre de prélèvements réellement effectués, chaque acte de prélèvement étant à risque d'incident ou d'effet indésirable ;
 - pour les donneuses de lait, celles-ci ont été comptabilisées une seule fois pour toute la période du don.
- Concernant la validation des produits biologiques :
 - pour les organes, ce chiffre correspond au nombre d'organes prélevés ;
 - pour les tissus/cellules : lorsqu'un tissu ou des cellules prélevés ont donné lieu à plusieurs greffons validés, par principe il a été compté le nombre de greffons obtenus. Les greffons importés qui ont nécessairement transité par une BDT ou une UTC française pour être validés avant leur distribution sur le territoire national ont également été comptés parmi les greffons validés. Pour la peau le chiffre est indiqué en m² ;
 - pour le lait, le chiffre indiqué correspond au volume de lait validé exprimé en litre.

Pour les PTC, le lait des lactariums et les tissus, leur validation peut s'effectuer avec un décalage de temps par rapport à leur prélèvement en raison de leur procédé de transformation. En conséquence, les produits biologiques validés peuvent avoir été prélevés en 2011 et de la même façon, des produits prélevés en 2012 peuvent n'être comptabilisables parmi les produits biologiques validés qu'en 2013.

- Concernant les produits distribués : la distribution (correspondant à la délivrance des produits en fonction des besoins au vu de prescriptions médicales nominatives) permet de refléter le nombre moyen de produits biologiques utilisés par acte de greffe ou d'administration. La comptabilisation s'est effectuée selon la règle suivante : si des greffons ont été regroupés (ou a contrario si un greffon a été divisé), seul un greffon a été compté. Pour les organes, le prélèvement et la greffe sont liés. En conséquence, seul le nombre total de greffes réalisées est exploitable.

- Concernant les actes d'administration ou de greffes :
 - pour les tissus/cellules, si un patient a été greffé plusieurs fois à des temps différents, celui-ci a été 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 ;
 - pour le lait des lactariums, les nourrissons traités sur une période de temps n'ont été comptabilisés qu'une seule fois.

- Concernant les cessions internationales : les activités d'exportation vers une banque étrangère ne sont pas comptabilisées. Concernant les activités d'importation, les données relatives à la transformation des produits suivie de leur exportation sans mise sur le marché national ne figurent pas dans le tableau ci-après.

Tableau n°1 : Données générales d'activité de production organes/cellules

Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombres d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés	Nombre de produits biologiques exportés
ORGANES	Cœur	435	435		397	1	7
	Cœur-Poumon	20	20		20		
	Foie	1209	1264		1160		21
	Intestin	7	7		7		
	Pancréas / Ilots	97/100	97/100		72		
	Poumon	321	351		322	2	4
	Rein	1889	3320		3044	2	7
	Total	4078	5594		5023	5	39
CELLULES	CSH périphériques - allogéniques	941	1480	1253	1110	517	129
	CSH périphériques - autologues	4164	9367	3779	2861		
	CSH médullaires - allogéniques	408	500	586	511	222	72
	CSH médullaires - autologues	15	31	9	9		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	235	236	236	234		
	CSH placentaires (hors RFSP)	204	278	151	102		
	CSH placentaires RFSP	20738	5636	176	143	195	87
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	158	444	344	219	61	6
	Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	3061	3061	3061	3061		
	Total	29925	21033	9595	8250	995	294

Tableau n°1 (suite) : Données générales d'activité de production tissus/lait

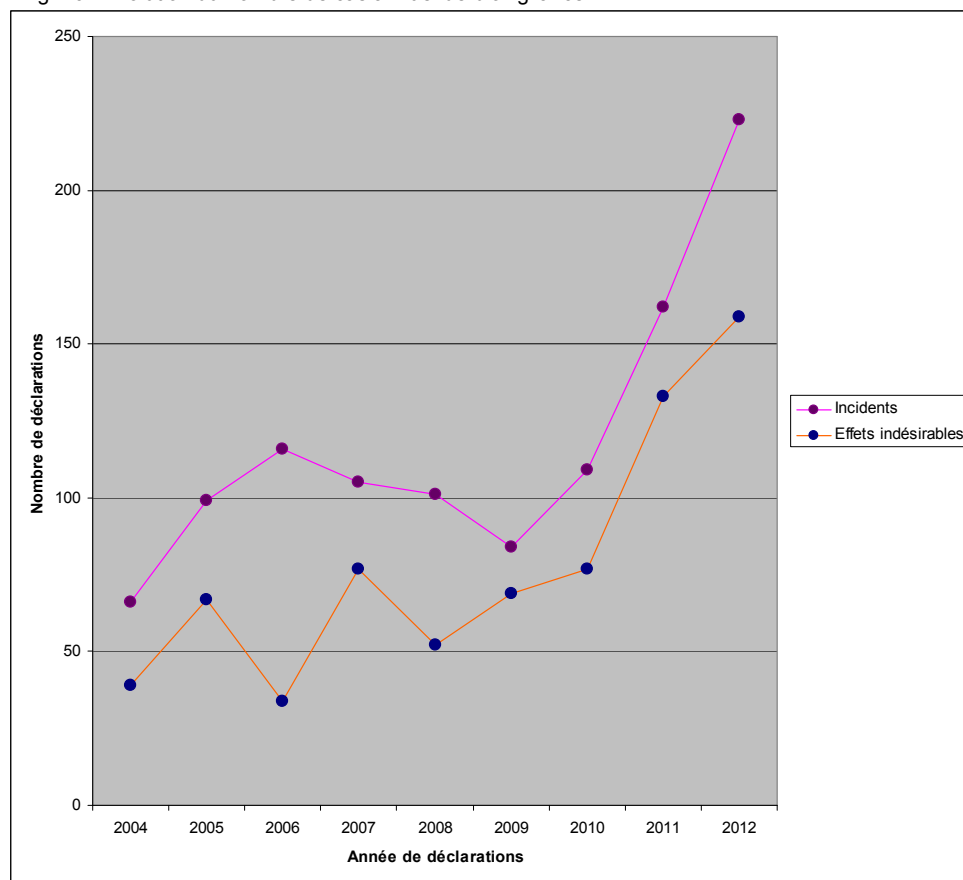
Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombres d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés	Nombre de produits biologiques exportés
TISSUS	Artère	363	690	593	483	59	
	Cornée	5418	4633	4529	4415		97
	Placenta pour membranes amniotiques	86					
	Membrane amniotique		2422	2567	2329		
	Ménisque/cartilage		16	21	21	16	
	Os massif	120	272	224	222	59	
	Parathyroïde autologue	29	29				
	Peau	180	38,2(m²)	35,1(m²)	163	1,7(m²)	
	Rotule	0	0	0	0		
	Tendon/ligament	2	20	40	40	15	
	Tête fémorale	22045				1031	596
	Tête fémorale cryoconservée		2794	2272	1892		
	Os spongieux viro-inactivé		33148	29368	23496	5329	1126
	Cœur pour Valve	190					71
	Valve		222	213	213	76	
	Veine	3810	766	739	506		
	Volet crânien ou côte autologue	330	304	167	166		
	Total	32573	45307	40733	33946	6585	1890
LAIT	Lait pasteurisé	6960	42251(L)	37280(L)	3570		
	Lait lyophilisé	2026	12610(L)	8987(L)	NP		
	Total	8986	54861(L)	46267(L)	3570		
Total organes/cellules/tissus/lait		75562	71934*	50328*	50789	7582	2223

* : Hors peau et lait

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).

Fig. 10 : Evolution du nombre de cas annuel de biovigilance



Pour 2012, 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 :

Fig. 11 : Evolution du nombre d'incidents par catégorie de produits

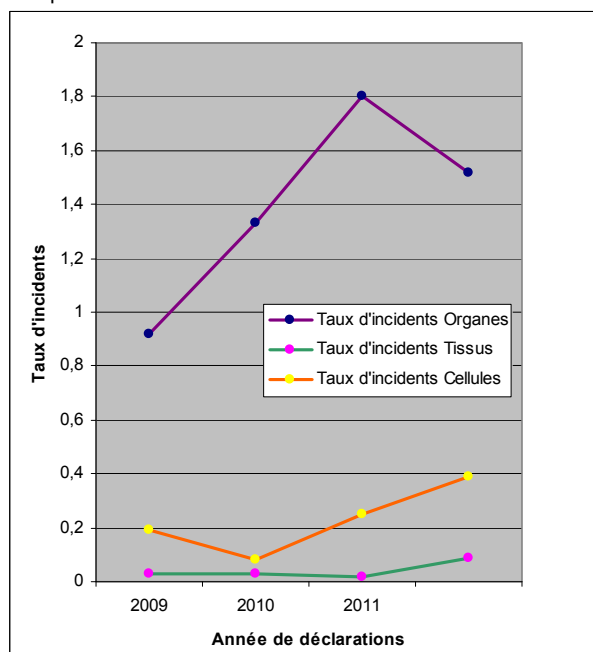
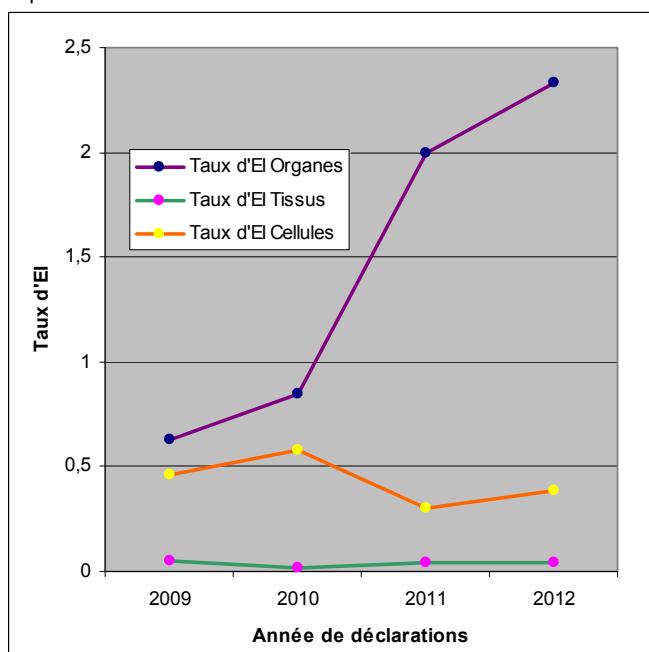
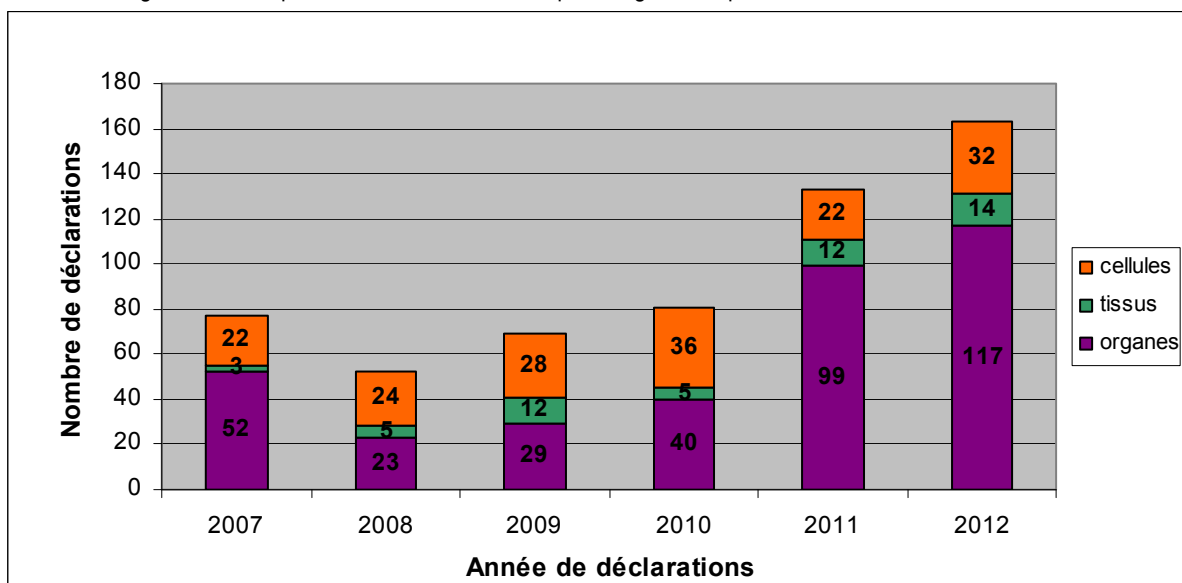


Fig. 12 : Evolution du nombre d'effets indésirables par catégorie de produit



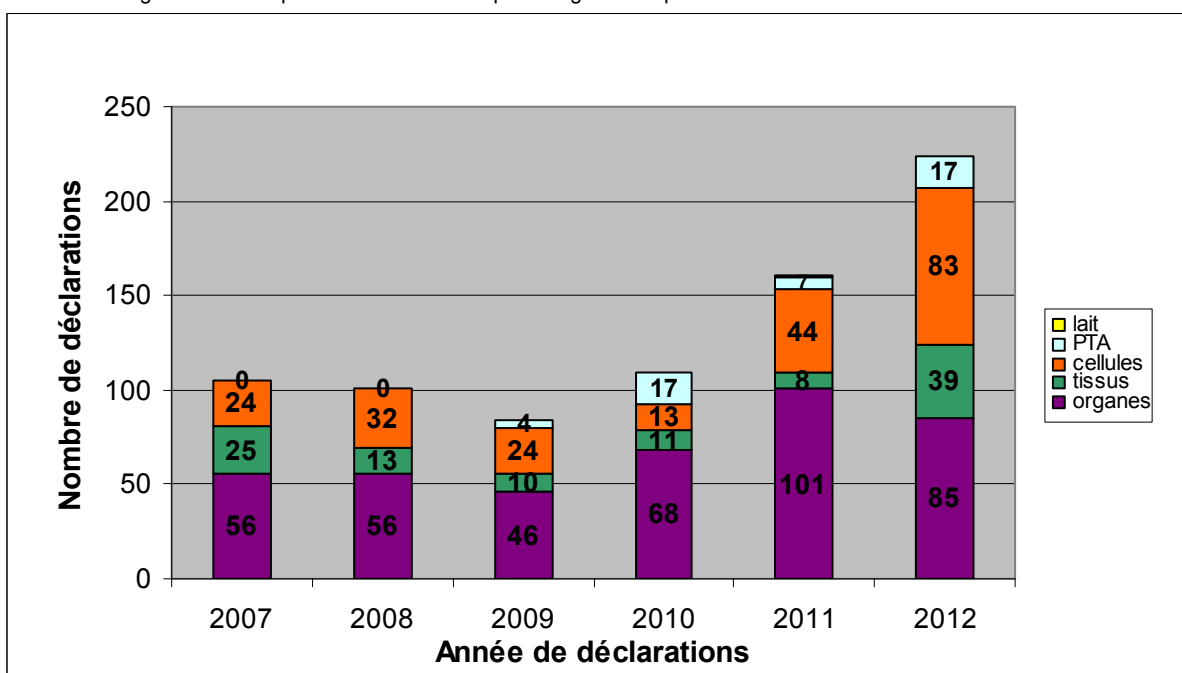
2.1 Effets indésirables

Histogramme 3 : Répartition d'effets indésirables par catégories de produits



2.2 Incidents

Histogramme 4 : Répartition des incidents par catégories de produits



3. Les événements déclarés

Le nombre total de déclarations d'effets indésirables pour l'année 2012, quelle que soit leur gravité, était de 163 (versus 133 en 2011). Le tableau n°2 donne la répartition par typologie, toutes gravités confondues, attendus ou inattendus, indépendamment de l'imputabilité du produit biologique ou de l'acte de prélèvement ou d'administration/greffe dans leur survenue et enquêtes en cours ou terminées.

Tableau n°2 : Typologie des EI

Typologies	Produit biologique				Total
	Organes	Tissus	Cellules	Lait	
Infection bactérienne	9	1	4		14
Infection fongique	6				6
Infection virale (réactivation)		2	2		4
Infection virale (séroconversion)	2	1			3
Complication tumorale	5				5
Inefficacité ou échec de greffe/administration	28	4	9		41
Autre complication clinique per ou post-greffe précoce ($\leq 15j$)	61	5	8		74
Autre complication clinique post-greffe tardive ($> 15j$)	6	1	1		8
Autres effets			8		8
Total	117	14	32		163

Les 3 séroconversions virales déclarées en 2012 ont consisté en :

- 1 séroconversion CMV attendue en post-greffe rénale (*mismatch* CMV) ;
- 1 séroconversion EBV (*mismatch*) avec développement d'un lymphome et d'un léiomyosarcome chez un greffé de face (voir précisions en page 30) ;
- 1 séroconversion VHB (apparition d'anticorps anti-HBc et anti-HBs) à 2 mois post-greffe rénale. L'enquête a permis d'imputer cette séroconversion biologique à l'administration d'immunoglobulines polyvalentes (imputabilité du greffon dans la transmission de niveau 1 – exclue/improbable) ;

Par ailleurs, 7 déclarations d'effets indésirables ont concerné des donneurs sains de cellules souches hématopoïétiques :

- ✓ 1 donneur de moelle osseuse en situation non apparentée (douleur sur le trajet de ponction),
- ✓ 4 donneurs de CSP en situation apparentée (nécessité de mise en place d'un cathéter veineux central) ;
- ✓ 2 donneurs de CSP en situation non apparentée (1 crise de tétanie et 1 information post-don : développement d'un syndrome myéloprolifératif 1 an et demi après le don).

Ces déclarations sont détaillées dans les paragraphes suivants.

Le nombre total de déclarations d'incidents sur l'année 2012 était de 224 (versus 161 en 2011).

Le tableau n°3 ci-dessous donne la typologie des incidents déclarés (hors PTA).

Typologie	Greffons				Total
	Organes	Tissus	Cellules	Lait	
Qualification sérologique	7	12			19
Incident prélèvement	1		2		3
Suivi post-don		3			3
Incident en cours de procédé			3		3
Conservation		4	5		9
Conditionnement	3				3
Traçabilité	1				1
Transport		2	3		5
Péremption		1			1
Contrôles avec résultats en per-greffe	15*		19		34
Contrôles microbiologiques (absence de stérilité) avec résultats en post-greffe	52**	16	49		117
Autres contrôles avec résultat(s) en post-greffe	3				3
Incident greffe			1		1
Autres	3	1	1		5
Total	85	39	83		207

* : Ces 15 contrôles comprennent la découverte per-greffe de tumeur chez le donneur : 5 tumeurs rénales, 2 tumeurs surrénaliennes, 1 tumeur des voies biliaires, 1 tumeur de la vessie, 1 tumeur du pancréas et 1 tumeur de la thyroïde ainsi que la suspicion de 3 tuberculoses et d'1 maladie de Castelman – voir le rapport annuel de synthèse de l'ABM pour plus de détails (www.agence-biomedecine.fr).

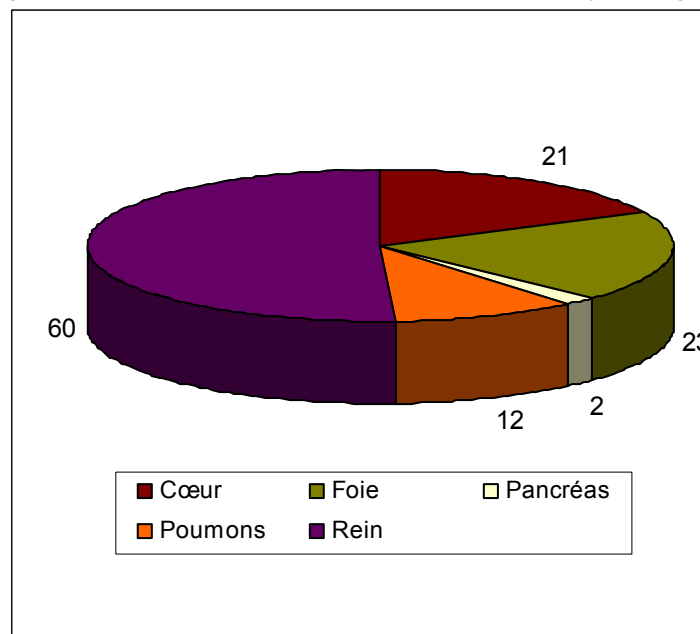
** : A ces 52 contrôles microbiologiques positifs déclarés en biovigilance, s'ajoute 1430 signalements de liquides de conservations contaminés à bactérie(s) et/ou à levure(s), sans effet indésirable notifié chez les receveurs et non notifiés en biovigilance en cours d'année (données extraites du rapport annuel de synthèse de l'ABM).

3.1 Evénements ORGANES

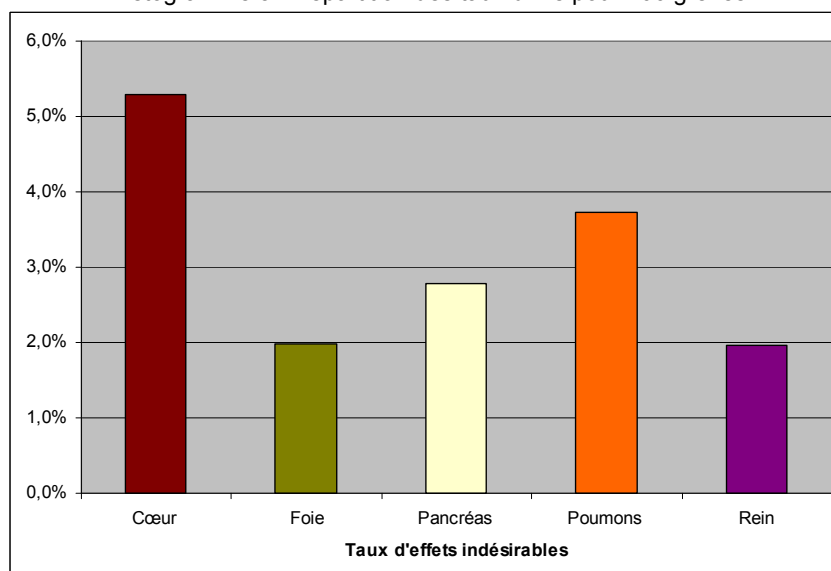
3.1.1 Généralités effets indésirables et incidents

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 :

Fig. 13 : Nombre total d'effets indésirables déclarés par type d'organes



Histogramme 5 : Répartition des taux d'EIs pour 100 greffes



Les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (60 EIs déclarés en 2012 – figure 13). Rapporté au nombre de greffes réalisées (histogramme 5), les greffes rénales sont associées à un taux de 2% de déclarations d'effet indésirable (60/3044) alors que proportionnellement, les greffes cardiaques sont associées au plus fort taux de déclarations d'effets indésirables (22/397 soit 5,3%).

Note : Les données relatives aux EIs ayant trait aux organes sont détaillées dans le rapport de synthèse 2012 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 pour les organes est de 2,3% (soit un peu plus d'1 EI déclaré toutes les 50 greffes).

Concernant les incidents, la majorité des déclarations a trait aux contaminations de liquides de conservations d'organes lors du prélèvement. Bien que ces contaminations semblent rarement occasionner d'effets indésirables (seules 3 déclarations d'effets indésirables graves en lien avec des contaminations de liquide de conservation ont été déclarées en 2012), elles témoignent des difficultés de maîtrise de ce risque et pourraient justifier la révision des recommandations relatives à la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes (édition de septembre 2008 – ABM).

3.1.2 Problématiques rein

En 2012, l'augmentation sensible des déclarations d'effets indésirables relatives aux greffes rénales se poursuit. Comme mentionné dans le rapport 2011, elle résulte pour partie de la politique mise en œuvre conjointement par l'ABM et par l'ANSM visant à inciter à la notification des événements graves (décès, détransplantation, échec primaire...) et contribue à la remontée d'informations plus exhaustives sur les complications précoces post-greffes rénales.

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

Les principales conséquences des 60 déclarations d'effets indésirables (figure 11) lors de greffes rénales et leur typologie (figures 12 et 13) sont représentées ci-dessous :

Fig. 14 : Principales conséquences des effets indésirables

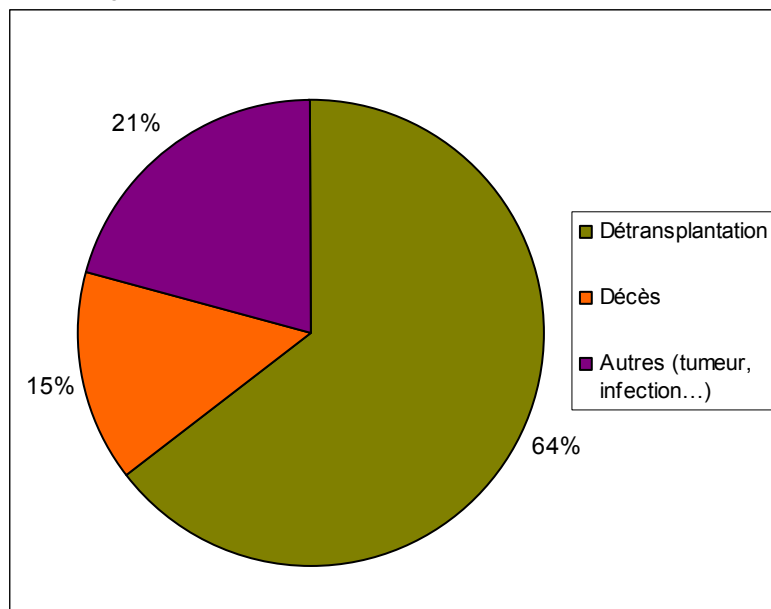
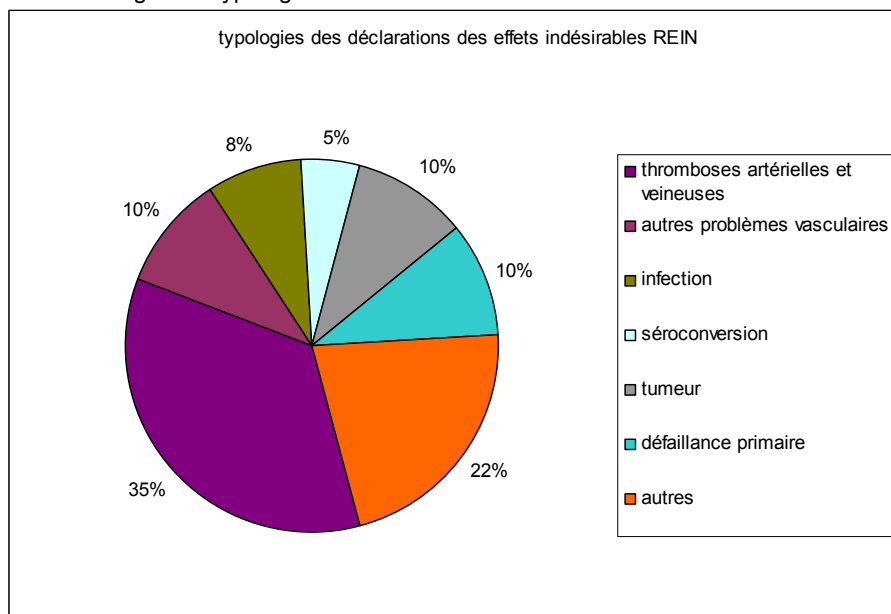
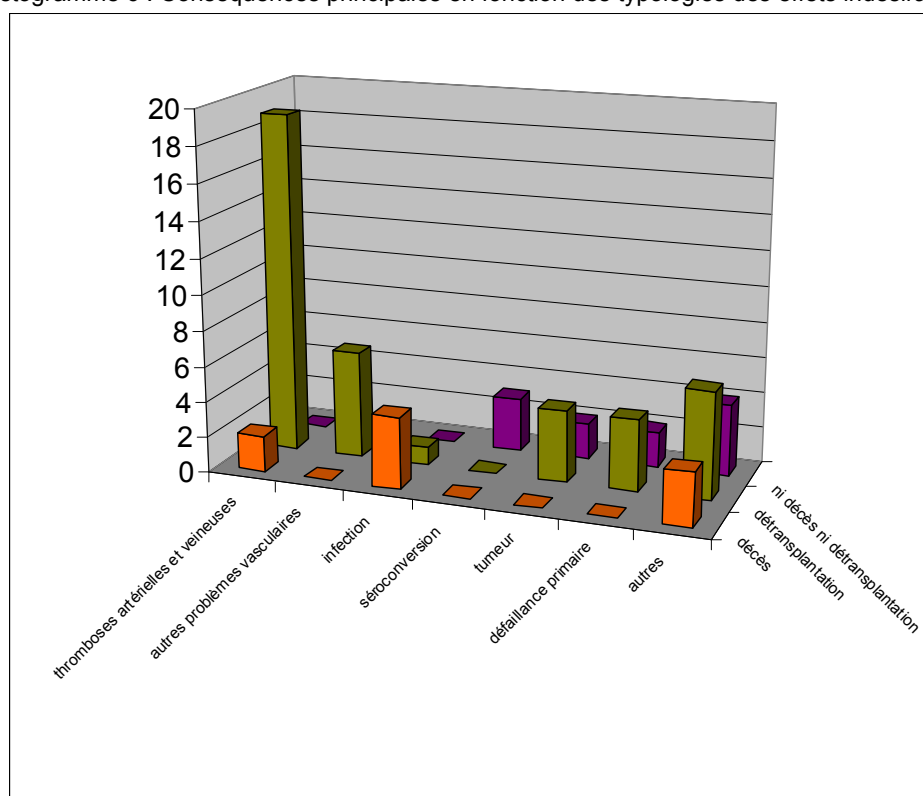


Fig. 15 : Typologie des déclarations des effets indésirables REIN



Histogramme 6 : Conséquences principales en fonction des typologies des effets indésirables



Complications de type vasculaires (27)

- Les cas de thromboses rénales ou artérielles constituent l'effet indésirable le plus fréquent lors des greffes rénales (21 déclarations). Dans l'ensemble des cas, la survenue d'une thrombose a conduit à une transplantectomie. Dans deux cas, la détransplantation a été suivie par le décès du patient avec une imputabilité du greffon de niveau 2 (« possible ») : d'une part une défaillance multi viscérale et d'autre part un arrêt cardiorespiratoire associé à une surcharge volémique entraînée par l'acte de greffe.

Les causes de ces complications vasculaires sont difficilement identifiables et le plus souvent multifactorielles (anatomie du rein prélevé avec nombre d'artères, fines ou pas, nombre de veines, calibres, présence de calcifications, thromboprophylaxie du receveur, type d'anastomoses réalisées, expérience des équipes, travail commun des chirurgiens urologues et vasculaires, ainsi que de nombreux paramètres qui dépendent du receveur). La mise en place d'un groupe de travail multidisciplinaire pourrait être envisagée pour tenter d'harmoniser les pratiques et de mettre en place des indicateurs précoces de surveillance utile pour permettre aux équipes de se situer par rapport aux valeurs communément admises.

- Les autres problèmes de types vasculaires correspondent notamment à :
 - 2 cas de faux anévrismes de l'artère rénale ;
 - 1 infarctus aux deux tiers du greffon ;
 - 1 anomalie biologique entraînant des troubles vasculaires (syndrome des phospholipides chez le receveur).

Complications infectieuses (10)

- VHB : une séroconversion à 2 mois post-greffe. Après enquête, il ressort que les résultats concernant l'ensemble des examens de virologie chez le donneur sont négatifs. Le dossier est clos avec un niveau d'imputabilité égal à 1 (« exclue/improbable »).
- CMV : une séroconversion à CMV. L'origine de la contamination n'a pas été retrouvée à l'issue de l'enquête (sérologie du donneur négative).
- Septicémie/choc septique :
 - 1 septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* à l'origine du décès du receveur avec un niveau d'imputabilité égal à 2 « possible ». L'enquête menée par le CLB souligne que le terrain du patient a pu également constituer un facteur associé dans la survenue du décès.
 - 1 septicémie à *Stenotrophomonas maltophilia* multiresistant avec un niveau d'imputabilité égal à 2 « possible ». L'enquête souligne encore une fois la difficulté d'apprécier la part respective du terrain, de la greffe et des thérapeutiques immuno-suppressives dans la survenue de telles infections ;
 - 1 choc septique en post transplantation précoce avec porte d'entrée chirurgicale « vraisemblable/probable » (niveau 3) aboutissant à la détransplantation du greffon puis au décès du receveur ;
 - 1 lame de drainage positive (*Candida albicans* dans le liquide de conservation et dans la lame, sans comparaison génotypique), imputabilité de niveau 2 « possible ».

Complication de type tumoral (5)

- 1 transplantectomie pour lésion tumorale. Après investigation en anatomo-pathologie, il s'agit d'un carcinome de haut grade dont les aspects morphologiques peuvent correspondre à un carcinome urothélial, développé a priori aux dépens du greffon.
- 4 transplantectomies partielles pour des greffes réalisées chez 4 patients entre 1992 et 1999, après découverte d'un carcinome primitif de grade 2 de Führman (3 cas) et d'un carcinome tubulo-papillaire de type 1. Selon les équipes qui assurent le suivi des greffés, il y a peu de probabilité de transmission entre donneur et receveur (imputabilité de niveau 1 « exclue/improbable » pour les 4 cas).

Complications de type défaillance primaire (4)

- 4 absences de reprise de greffons ont été signalées :
 - 2 sont issus de donneur DDAC ;
 - 1 défaillance primaire résultant d'un probable spasme artériel et de l'existence d'une fistule artério-veineuse intra-greffon ;
 - 1 défaut de coloration.

Autres complications (14)

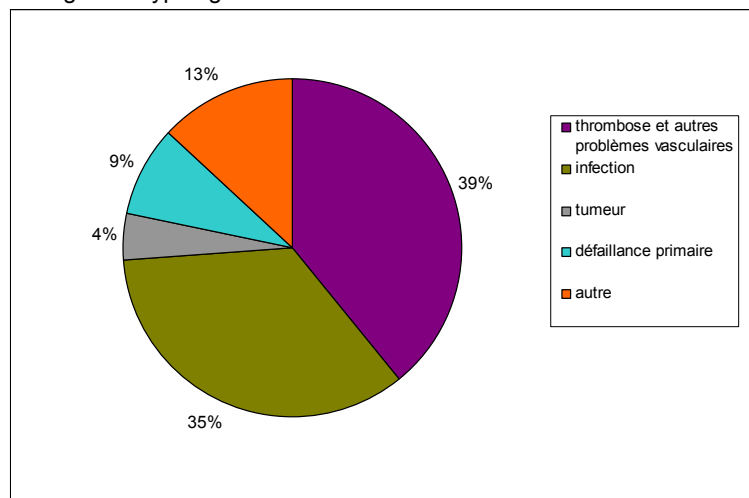
- per-opératoires aboutissant à l'arrêt de l'intervention après induction anesthésique du patient
 - 1 découverte d'une non-conformité (lésions de hyalinose artériolaire associées à des lésions modérées de néphro-angiosclérose) ;
 - 1 saignement per-opératoire sur plaie de la veine du greffon ;

- 1 découverte de 2 clips sur une branche de l'artère rénale et d'une plaie veineuse ;
- 1 greffe n'a pas été réalisée (patiente anesthésiée) suite la découverte de lésions kystiques suspectes ayant mis en évidence lors de l'examen anatomo-pathologique extemporané d'un carcinome papillaire de grade 2 de Führman.
- post-opératoires précoces conduisant à une transplantectomie :
 - 2 reins calcifiés ;
 - 1 durée d'ischémie froide longue ;
 - 1 fracture du parenchyme rénal.

3.1.3 Problématiques foie

Les principales étiologies des 23 effets indésirables, dont 16 décès, déclarés en 2012 chez les receveurs hépatiques sont représentées dans la figure ci-dessous :

Fig. 16 : Typologie des déclarations des effets indésirables FOIE



Complications de type vasculaires (9)

- 3 cas de thrombose de l'artère rénale dont un patient ayant pu être greffé ;
- 5 décès dans un contexte de choc hémorragique dont un receveur atteint d'un syndrome d'Alagille et un receveur thrombopénique ;
- 1 rupture de pont artériel.

Manifestations infectieuses (8)

- 1 abcès mycotique du foie dans un contexte de liquide de conservation contaminé à *Candida albicans*. La correspondance des souches a permis de proposer un score d'imputabilité égal à 4 « certain » ;
- 1 sepsis à *Enterococcus faecalis* avec notion d'hémoculture positive à ce germe chez le donneur ;
- 1 sepsis non documenté ;
- 1 décès par défaillance multiviscérale sur sepsis bactérien à *Enterobacter aerogenes* avec une imputabilité du greffon établie au niveau 2 (« possible ») par l'équipe de greffe ;
- 1 décès dans un tableau de septicémie à *Pseudomonas* à 5 mois post-greffe avec notion de liquide de conservation contaminé. Les résultats de l'enquête n'ont pas confirmé la concordance des souches, imputabilité de niveau 1 « exclue/improbable » ;
- 1 décès par défaillance multiviscérale dans un contexte de sepsis à *Enterobacter cloacae* en post-greffe avec une imputabilité finale de niveau 1 « exclue/improbable » ;
- 1 décès d'un greffé cardiaque et hépatique secondaire à un choc septique à *Pseudomonas aeruginosa*.

Complication de type tumoral (1)

- 1 découverte en per-opératoire d'une lésion au niveau de la voie biliaire d'un greffon hépatique compatible avec un carcinome neuroendocrine aboutissant à la réinscription de la receveuse en super-urgence.

Complications de type défaillance primaire (2)

- 1 dysfonction sévère du greffon en post-greffe précoce en rapport avec le caractère marginal du greffon (stéatose à 50%, imputabilité de niveau 4 « certaine »). Le receveur a pu bénéficier d'une nouvelle greffe hépatique ;
- 1 défaillance primaire du greffon issu d'un donneur DDAC dans un contexte hémorragique, avec une imputabilité de niveau 4 « certaine » du greffon sans toutefois pouvoir identifier les causes de ce défaut qualité. Le receveur a pu bénéficier d'une nouvelle greffe hépatique.

Autres complications (3)

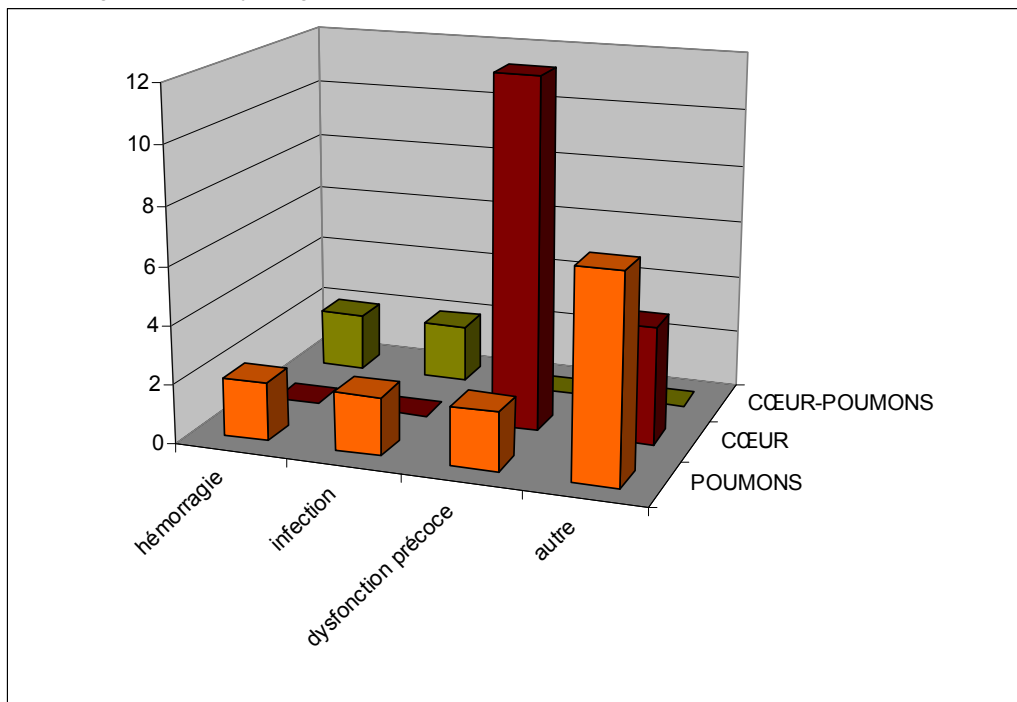
- post-opératoires précoces conduisant au décès du patient :
 - 1 cas d'embolie gazeuse sans étiologie déterminée ;
 - 1 œdème généralisé ;
 - 1 défaillance cardiaque.

3.1.4 Problématiques cœur et poumons

Pour les déclarations relatives à la survenue d'effets indésirables des organes cœur-poumons, on observe en 2012, une tendance à une faible imputabilité du greffon (niveaux 1 « exclue » ou 2 « possible ») et inversement à une imputabilité élevée (niveaux 3 « vraisemblable/probable » et 4 « certaine ») de la part de l'activité de greffe (terrain pathologique, difficultés chirurgicales).

Les effets indésirables déclarés en 2012 chez les greffés pulmonaires (12) ou cardiaques (17) ou cardio-pulmonaires (4) sont regroupés dans la figure n°15 ci-dessous :

Histogramme 7 : Typologie des déclarations des effets indésirables Poumons et/ou Cœur



Complications de types vasculaires (4)

- 3 cas d'hémorragies et de défaillances multi viscérales avec un niveau d'imputabilité estimé à 1 « exclue/improbable (2 cas lors d'une greffe de poumons et une greffe cœur-poumons) et 2 « possible » (1 cas lors d'une greffe cœur-poumons) ;
- 1 cas de syndrome hémorragique multi-factoriel avec une imputabilité égale à 4 « certaine » à l'issue de l'enquête du fait d'une chirurgie difficile.

Complications infectieuses (3)

- 1 cas d'artérite septique à *Candida albicans* chez un receveur pulmonaire. L'enquête n'a pas retrouvé de contamination dans les liquides de conservation des organes du donneur et a conclu à un niveau d'imputabilité égal à 2 « possible » ;
- 1 cas de contamination à *Aspergillus fumigatus* et Mucorales retrouvés dans le liquide broncho-alvéolaire à 5 jours post-greffe pulmonaire avec une imputabilité de niveau 2 « possible » pour le greffon ;
- 1 décès à 8 jours post-greffe pulmonaire dans un contexte de choc septique sans identification d'un agent pathogène viral, bactérien ou fongique sur divers prélèvements.

Complications de types dysfonction primaire (15)

- 1 défaillance primaire de grade III avec un niveau d'imputabilité égal à 4 « certaine » ;
- 1 défaillance à 14 jours post-greffe cardio-pulmonaire dans un contexte d'infection pulmonaire à *Candida* puis de défaillance multi viscérale. L'enquête a conclu à un niveau d'imputabilité « vraisemblable » (niveau 3) ;
- 1 dysfonction primaire à 14 jours post-greffe cardiaque dans un tableau de défaillance multi-viscérale sans lien direct avec la greffe (imputabilité de niveau 1 « exclue ») ;
- 5 cas de défaillance ventriculaire droite ayant conduit au décès des receveurs cardiaques (un cas d'imputabilité finale estimée à 1 « exclue », 2 de niveau 2 « possible » et 2 de niveau 3 « vraisemblable/probable ») ;
- 2 cas de défaillance multi-viscérale après greffe cardiaque pour lesquels l'imputabilité a paru « exclue » (1) à l'issue de l'enquête ;
- 1 cas de dysfonction primaire avec souffrance myocardique. L'enquête a conclu à une imputabilité « certaine » (niveau 4), en rapport avec un infarctus en per-opératoire ;
- 1 dysfonction cardiaque à 3 jours post-greffe dont l'enquête a conclu à un « vraisemblable/probable » défaut qualité ;

Autres complications (11)

- 1 cas de non-conformité du transport du greffon (en raison des conditions météorologiques) aboutissant à un retard de prise en charge et au décès du receveur avec une imputabilité égale à 4 « certaine » ;
- 2 cas d'hémorragie d'origine chirurgicale en per-greffe pulmonaire ou post-op immédiat chez des receveurs pulmonaires ;
- 1 découverte en per-opératoire d'un kyste rénal dont la biopsie extemporanée confirme la présence d'un adénocarcinome de grade 1-2 de Fuhrman, aboutissant à l'annulation de la greffe et à l'inscription du receveur de poumons, anesthésié, en super-urgence (niveau d'imputabilité égal à 4 « certaine ») ;
- 1 décès suite à la survenue d'une hémoptysie brutale en post-opératoire chez un patient greffé pulmonaire (imputabilité de niveau 1 « exclue » après enquête) ;
- 1 décès 24 heures post-greffe cardiaque réalisée dans un contexte chirurgical difficile, lié à la présence d'une assistance respiratoire depuis plusieurs mois chez le receveur.

Enfin, la récurrence de cas groupés de décès précoces post-greffes cardiaques et cardio-pulmonaires, dans un établissement hospitalier particulier l'a conduit à mettre en place des mesures correctives. Celles-ci passent notamment par la conduite d'une analyse approfondie et multidisciplinaire de ces effets indésirables graves précoces à travers la mise en place d'une démarche de type revue de mortalité-morbidité.

3.1.5 Problématiques pancréas

2 effets indésirables associés à une greffe pancréatique ont été déclarés :

- 1 détransplantation survenue dans le cadre d'une greffe rein-pancréas (détransplantation du rein puis du pancréas) dans un contexte de thrombose vasculaire précoce ;
- 1 décès survenu également dans le cadre d'une greffe rein-pancréas. Cette greffe a fait l'objet d'une détransplantation pancréatique précoce suivi du décès du patient. Les investigations concernant ce cas ont souligné la complexité de la prise en charge et du suivi de ce type de greffe (durée d'évolution de la maladie dans l'indication de la greffe, développement de la

communication entre équipes pour monitoring post-opératoire) qui pourrait faire l'objet d'une réflexion commune ANSM/ABM.

3.1.6 Conclusion sur les effets indésirables « organes »

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les activités de greffes d'organes poursuit son augmentation progressive. La part de déclarations des correspondants locaux de biovigilance en poste dans des établissements autorisés aux prélèvements ou aux greffes devient plus importante. Cette situation résulte de la politique mise en œuvre par l'ANSM et l'ABM d'incitation à la déclaration directe. Ainsi, le correspondant local de biovigilance de l'ABM déclare de moins en moins 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, pourtant 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 lui permettant ainsi d'avoir un ancrage local indispensable à la vérification des mesures correctives mises en œuvre le cas échéant.

Aujourd'hui, le circuit reste perfectible et un nombre non négligeables d'événements restent encore déclarés uniquement par le CLB de l'ABM et ce, malgré les sollicitations récurrentes des CLB des établissements par l'ANSM et par l'ABM.

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-greffe précoce 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.

Néanmoins, en ce qui concerne les effets indésirables post-greffes, les déclarations faites en 2012 par les CLB, notamment en ce qui concerne les greffes rénales et les greffes cardio-pulmonaires, posent la question de pouvoir disposer d'outils d'évaluation précoces. Des indicateurs de morbi-mortalité précoces dans ces contextes spécifiques de prise en charge de pathologies lourdes, pourraient permettre de réagir plus rapidement lors de l'observation de déviations par rapport aux standards nationaux ou internationaux mais surtout par rapport aux standards propres à chaque équipe. Un travail en ce sens est en cours de réflexion avec l'ABM.

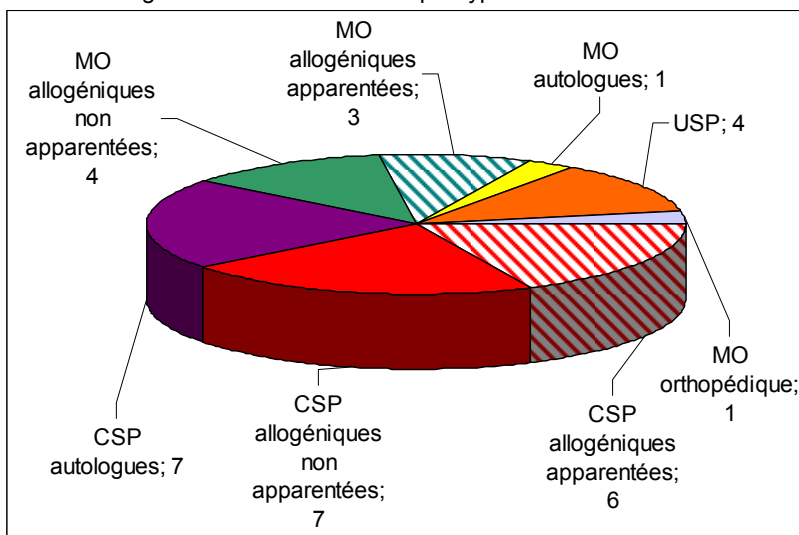
En ce qui concerne les effets indésirables inattendus ou dont les mesures correctives normalement efficaces ont failli ou n'ont pas été prises, le nombre de déclarations reste encore faible et le recueil de ces événements doit être amélioré.

3.2 Evénements CELLULES

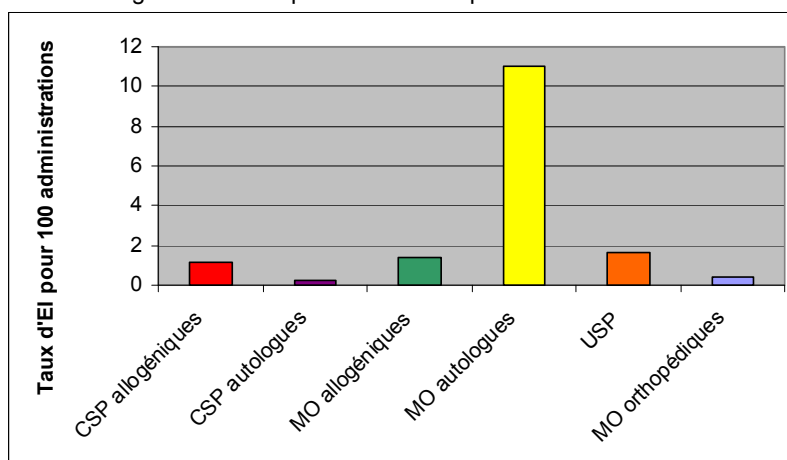
3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES

Les figures ci-dessous illustrent d'une part la répartition des 32 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 greffe réalisés.

Fig. 17 : Nombre total d'EIs par type de Cellules-PTC



Histogramme 8 : Répartition des EIs pour 100 administrations



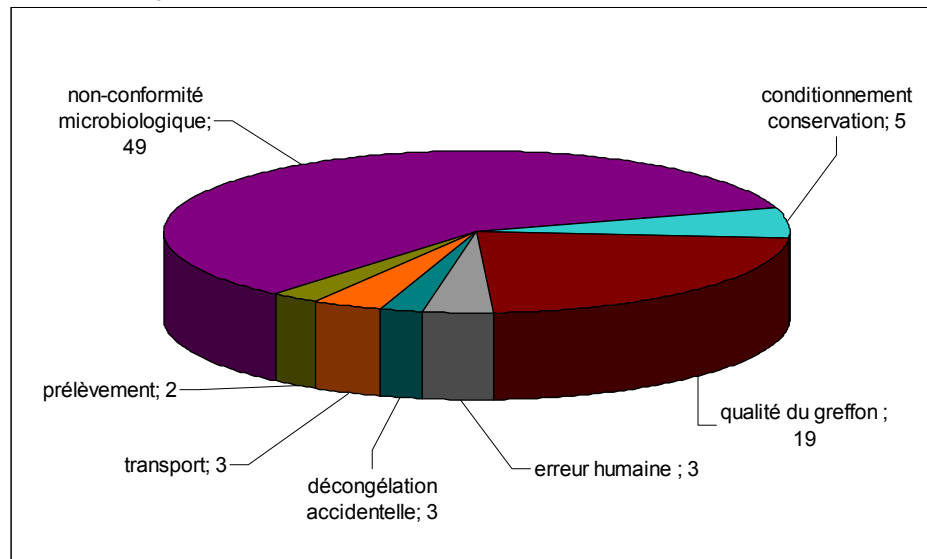
La correction apportée aux données brutes par le nombre de greffes réalisées permet d'observer un taux particulièrement faible d'effets indésirables pour les greffes de CSP autologues et dans le cadre des usages orthopédiques alors que la part des effets indésirables relative aux greffes de moelles osseuses autologues est très nettement revue à la hausse. Cette dernière observation s'explique par le très faible nombre de greffes de ce type réalisées en 2012 (9 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 32 effets indésirables déclarés en 2012, 7 ont concerné des donneurs sains volontaires (parmi lesquels 4 poses de cathéters veineux centraux en raison de l'absence d'abords veineux périphériques).

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 0,39% (soit 1 EI déclaré toutes les 258 administrations/greffes)

- [Typologie des principaux incidents concernant les préparations de thérapie cellulaire](#)

Fig.18 : Répartition des déclarations d'incidents « cellules/PTC »



En 2012, les 83 déclarations d'incidents survenus au cours de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à l'administration des PTC ont principalement concerné :

⇒ des incidents faisant part de 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, non-conformité à réception) entraînant un risque de retard de prise en charge (annulation de la greffe) ou 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. Ce sujet, récurrent depuis quelques années, témoigne d'une moindre maîtrise du prélèvement de moelle et justifie la mise en œuvre d'une réflexion plus générale sur la révision des Bonnes Pratiques de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées en partenariat avec le Registre France Greffe de Moelle et les professionnels du secteur ;

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

⇒ des défauts de matériels ou de locaux (mauvais rendement à la décongélation en relation avec un changement de sonde et d'électrovanne, inondation d'une zone d'atmosphère contrôlé) ;

⇒ des erreurs humaines liées au non-respect des procédures et aboutissant à la perte d'un greffon, à 1 erreur d'administration (cf. point 2.2.6) et à 1 erreur dans le processus de dosage des cellules CD3+ (utilisation d'un réactif de lyse non adapté entraînant un résultat sous-évalué et un risque de GVH)

⇒ 3 problématiques « transport » dont 1 greffon transporté à une température inférieure aux consignes. Concernant cette catégorie d'incident, l'année 2012 est marquée par une baisse des déclarations. La diffusion, en décembre 2010, d'un courrier de l'Ansm à l'attention des professionnels concernés, rappelant, notamment, la nécessaire implication des UTC dans cette étape importante de la chaîne de transformation a pu contribuer à une meilleure sensibilisation. Cette thématique de travail a été poursuivie en 2012 et a abouti à la publication de recommandations (cf. faits marquants p. 37) ;

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.

3.2.2 Problématiques CSP autologues

Le nombre de déclarations concernant des effets indésirables liés au prélèvement ou à l'administration de CSP autologues reste faible au regard du nombre de greffes avec uniquement 7 déclarations confirmant la tendance observée les années antérieures concernant la qualité et la sécurité de ces greffons. Il n'en demeure pas moins que ces greffes s'effectuent chez des patients fragiles et que des effets indésirables graves ont été rapportés.

Ces 7 déclarations ont consisté en :

- 1 tachycardie lors du prélèvement chez un patient ayant des antécédents de troubles du rythme. Une proposition de modification de la technique de prélèvement est envisagée pour ce type de patient avec le remplacement de l'ACD par de l'héparine et ajout direct du citrate dans la poche afin d'éviter tout risque lié à la chélation calcique ;
- 2 sepsis sévères dont l'un d'imputabilité 2 (« possible ») et l'autre d'imputabilité 3 (« probable »), en lien avec la contamination à corynébactérie d'une des poches de cytophérèse ;
- 3 manifestations d'intolérance immédiate : 1 choc hypotensif avec douleurs abdominales, 1 coma avec récupération ad integrum, 1 coma irréversible aboutissant au décès du patient (enquête en cours) ;
- 1 choc hypovolémique à J9 (cause infectieuse possible dans un contexte d'aplasie de longue durée, contrôle bactériologique du greffon).

3.2.3 Problématiques CSP allogéniques

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les CSP allogéniques est également relativement faible (13 déclarations versus 10 en 2011), mais avec deux fois moins de greffes que les CSP autologues, la part des EI est donc plus importante. Ces 13 déclarations sont résumées ci-après.

- 6 déclarations concernant des donneurs :
 - 4 poses de cathéters veineux centraux (pour rappel, seules les phlébotomies sont autorisées dans les bonnes pratiques de prélèvement du 16 décembre 1998) ;
 - 1 information lors d'un suivi-post-don faisant état de la découverte, 18 mois après le don, d'un syndrome myéoprolifératif de type thrombocytémie essentielle sans mutation JAK2 ni réarrangement BCR-ABL ;
 - 1 crise de tétanie généralisée 1h30 après le don, en relation avec un manque de calcium ionisé (chélation liée à l'anticoagulation lors du prélèvement). Il est à noter qu'aucune supplémentation calcique per-prélèvement n'avait été instaurée. Cet événement, qui s'ajoute à celui déclaré pour les CSP autologues, illustre l'hétérogénéité des pratiques et fera l'objet d'un groupe de travail en 2013 ;
- 2 sorties tardives d'aplasie dont l'une en relation avec une infection à HHV6 (imputabilité non établie) chez le receveur ainsi qu'une discordance des résultats de contrôles qualité entre le site exportateur et l'UTC française et l'autre à un produit cédé riche en cellules nucléées totales.

A ces 2 événements, il faut ajouter la perte à la décongélation d'un greffon importé (avec recrutement en urgence d'un autre greffon en lien avec le conditionnement du receveur potentiel). Cette perte, liée à une richesse excessive en cellules nucléées totales, ouvre la réflexion à l'élaboration de recommandations concernant les produits riches en cellules et les pratiques relatives aux conditionnements des poches chez les patients forts répondeurs.
- 1 cas de manifestation d'intolérance à l'administration (choc infectieux minime) dans un contexte de contamination de la préparation à *Staphylococcus saprophyticus* : les poches importées sont arrivées au centre greffeur avec des tubulures non soudées mais uniquement fermées avec des clamps ;
- 2 réactions fièvre-frissons en post-administration ;

- 1 évolution de la maladie causale aboutissant au décès du receveur dans un contexte d'infection à adénovirus et de dénutrition sévère (sortie d'aplasie à J16 sur un mode donneur, maladie résiduelle positive).

3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques et autologues

8 déclarations (7 concernant les moelles allogéniques et 1 la moelle autologue) ont été reçues en 2012 (versus 2 en 2011) :

- 1 déclaration d'effet indésirable post-prélèvement chez un donneur sain non apparenté : cette déclaration faisait état de douleurs aux points de ponction. L'imputabilité du prélèvement de moelle a été établie à un niveau 4 (« certaine ») au vu des éléments d'imagerie évocateurs d'une atteinte de l'articulation sacro-iliaque droite avec lésion d'ostéolyse (suspicion d'ostéite) correspondant au point le plus bas du trajet de ponction ;
- 1 déclaration de choc hypovolémique à J+9 post-greffe mixte (CSP auto + moelle auto) L'origine exacte du choc est difficile à préciser, mais l'hypothèse d'un choc infectieux dans le contexte d'une aplasie de longue durée est plausible ;
- 2 décès dont l'un dans un contexte d'encéphalite aigue virale sur probable syndrome lymphoprolifératif EBV induit associé à un état de choc avec défaillances multiviscérales et l'autre sur pneumopathie sévère et GVH digestive hémorragique de grade 4 ;
- 1 rejet à J+30 dans un contexte de réactivation HHV6 (sortie d'aplasie à J+20, puis leucopénie d'installation progressive sans cause médicamenteuse évidente. Chimérisme sanguin tout donneur mais chimérisme moelle à 3% donneur) ;
- 2 sorties tardives d'aplasie sur greffons pauvres ;
- 1 réaction fièvre-frissons en post-administration.

3.2.5 Problématiques sang placentaire

Le nombre de déclarations d'effets indésirables post-greffes d'unités de sang placentaire reste stable (4 déclarations reçues en 2012 versus 3 en 2011) mais non négligeable au regard du relatif faible nombre de greffes effectuées (245 greffes) :

- 1 cas de leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) 3 ans et 8 mois après une greffe double de cordons. Les investigations menées en biovigilance (analyse des échantillothèques pour recherche de l'ADN polyomavirus BK et JC) ont permis d'exclure l'imputabilité des greffons dans la survenue de cette infection ;
- 3 absences de prise de greffe : l'un des cordons présentait des spécifications hors normes (perte de viabilité importante), un autre présentait des comptes cellulaires et une clonogénicité satisfaisantes sans infection virale ni de traitement myélotoxique au cours de la greffe (absence d'hypothèse pouvant expliquer la non prise). Enfin l'échec de prise du 3ème cordon a abouti au décès du receveur dans un contexte d'aplasie médullaire et d'infections à *Candida guilliermondii* et de virémie à HHV6 et EBV sans lien avec le greffon.

3.2.6 Problématiques cellules mononucléées autologues - PCE et CSH médullaire à usage orthopédique

4 déclarations concernant l'administration de préparations de photochimiothérapie extra-corporelle (PCE) ont été effectuées dont une faisant état d'une erreur d'administration de produit. Cet incident grave s'est déroulé à l'occasion de 2 sessions simultanées de PCE pour le traitement de maladies du greffon contre l'hôte chroniques, secondaires à des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (avec retours des poches irradiées dans l'ordre inverse de leur envoi). L'erreur d'identité a été objectivée environ 2 minutes après la pose de la poche de lymphocytes et le patient receveur n'a, à ce jour, développé aucun effet indésirable de type infectieux ou immunitaire (pas d'allo-immunisation).

L'analyse des causes-racines a mis en évidence le non-respect exceptionnel de la procédure de double vérification de l'identité déjà en place dans l'établissement. Les autres incidents déclarés concernaient la découverte en post-administration de contrôles bactériologiques positifs (dont 2 contrôles à *Klebsiella pneumoniae*) chez des patients connus comme étant porteurs des germes isolés en pré-greffes. Ces contaminations n'ont pas eu d'impact clinique.

Concernant l'administration de CSH médullaire à usage orthopédique, seule une déclaration d'effet indésirable en relation avec une perte de greffon pour problème technique (blocage sur Cobe 1991 et désolidarisation du kit) aboutissant au réveil du patient a été réceptionnée en 2012. Trois déclarations d'incidents faisant état de contrôles bactériologiques positifs (2 staphylocoques à coagulase positive et 1 *Micrococcus sp*) avec résultats post-administration ont également été adressées en biovigilance sans impact clinique chez les receveurs à ce jour. Il est à noter que, s'agissant de risque d'infections nosocomiales osseuses, la surveillance des receveurs doit être prolongée durant une année post-greffe a minima.

3.2.7 Conclusion sur les événements « cellules »

2012 marque une nette augmentation des déclarations concernant les activités cellulaires mais celle-ci porte davantage sur les incidents (+87%) que sur les effets indésirables (+43%). Ceci se traduit par la persistance d'une sous-déclaration des événements « repères » (non-prise ou rejet) puisque seules 4 déclarations de ce type ont été réceptionnées. Les observations réalisées les années antérieures concernant la sous-déclaration des effets indésirables « attendus » restent d'actualité dans une discipline où l'équilibre de la balance bénéfique/risque peut être difficile à maintenir en fonction des indications thérapeutiques. Le travail initié en 2012 sur les événements cliniques devant faire l'objet de déclarations devra être poursuivi afin de proposer aux cliniciens des directives précises. A l'instar des remarques faites pour les événements « organes », il pourrait être pertinent de recueillir certains indicateurs d'évaluation, tels que la fréquence des décès mesurés à 100 jours par « transplant related mortality » ou le « short or long term graft function », destinés également à sensibiliser les équipes lors de l'observation de toute dérive non expliquée, en complément des données actuellement fournies dans les rapports annuels de synthèse. La transmission de ces indicateurs, qui repose davantage sur les professionnels des secteurs cliniques, nécessiterait d'impliquer davantage les cliniciens. En effet, le mode de recueil des données des rapports est actuellement confié aux seules unités de thérapie cellulaire.

Concernant les incidents, la communication entreprise en 2011 pour limiter l'impact des problématiques liées au transport des CSH semble porter ses fruits et la diffusion, fin 2012, de nouvelles recommandations de transport permettra de vérifier en 2013 si cette tendance favorable perdure dans le temps.

3.3 Evénements TISSUS et LAIT

3.3.1 Généralités effets indésirables et incidents TISSUS et LAIT

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les greffes de tissus reste particulièrement faible au regard du nombre de produits greffés.

Parmi les 13 effets réceptionnés, 12 concernaient des receveurs de cornées et 1 une greffe de tissu composite allogénique dans le cadre d'un essai clinique de greffe de face. Pour rappel, les événements survenant dans le cadre des essais cliniques tissus ou organes entrent dans le champ de la biovigilance. Rapportés au nombre de greffes de cornées ou de patients greffés de face (7 inclusions), la part respective des événements est de 0,27% pour les cornées et 14,3% pour la greffe de face (voir ci-dessous le descriptif de l'événement).

Aucun effet indésirable n'a été déclaré concernant les greffes osseuses, l'utilisation des membranes amniotiques, de vaisseaux, de valves ou de peau, 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 : 0,038% (soit 1 EI déclaré toutes les 2607 greffes – chiffre stable par rapport à 2011).

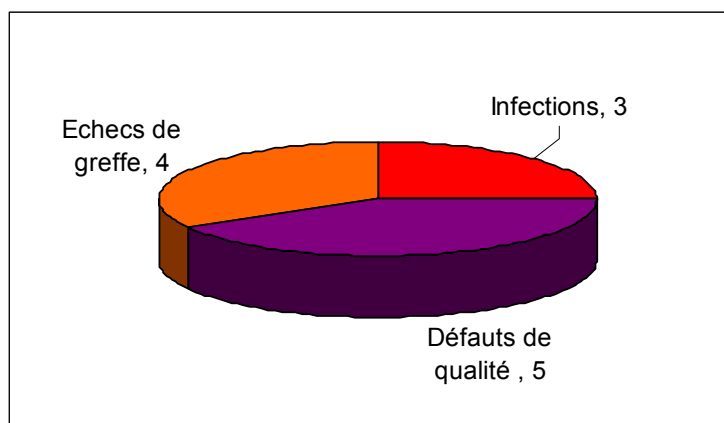
A contrario, le nombre de déclarations d'incidents a considérablement augmenté en 2012 avec 39 déclarations (versus 8 en 2011) ; elles concernaient notamment la découverte de contaminations

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). Des résultats de contrôles microbiologiques se sont avérés positifs en post-greffe (résultats des contrôles sur les milieux de conservation ou de transport obtenus après la distribution). Il est également à noter un nombre important de déclarations émanant d'un seul site et faisant part de non-qualification de donneurs de cornées (et donc de destruction des greffons) en raison de la réalisation systématique d'une protidémie en tant que facteur décisionnel dans la réalisation du dépistage génomique viral des donneurs. Un rappel des exigences réglementaires propres à la réalisation des analyses de biologie médicale concernant les prélèvements uniques a été fait auprès du laboratoire concerné et l'ajout de cette analyse en dehors de tout contexte d'hémodilution a été supprimé.

Concernant le lait maternel à usage thérapeutique, aucune déclaration d'effet indésirable ou d'incident n'a été adressée en biovigilance. Cette sous-notification témoigne de la méconnaissance par les professionnels des exigences en termes de déclaration. Une rencontre avec les membres de l'association des lactariums de France a permis, en décembre 2012, une première présentation du champ de la biovigilance et les documents (fiche de déclaration et guide de biovigilance) ont fait l'objet de modifications afin d'inclure plus expressément ce produit biologique parmi les produits traditionnels du domaine tels les organes, les tissus ou les préparations de thérapie cellulaire.

3.3.2 Problématiques cornée

Les 12 déclarations concernant les cornées se répartissaient comme suit (Figure. 19) :



- Infections
 - 1 éviscération oculaire sur abcès à point de départ local (rupture de greffe de cornée transfixiante sur terrain diabétique) ;
 - 1 surinfection herpétique précoce ;
 - 1 surinfection herpétique tardive (associée à un rejet de greffe endothéliale à plus d'un an post-greffe).
- Défauts de qualité
 - 1 découverte de taie cornéenne en fin d'intervention lors de la desépithélialisation du greffon ;
 - 1 ulcère persistant ;
 - 1 persistance post-greffe de plis de Descemet ;
 - 2 retards de transparence post-greffe : ces événements, non graves et résolutifs, sont survenus à l'occasion de l'utilisation d'un nouveau milieu d'organoculture. Ils ont donné lieu à une réunion avec le fabricant de ce PTA et à la décision de mise en route d'un suivi ciblé des receveurs. Un courrier en ce sens a été adressé aux banques de cornées utilisatrices pour diffusion auprès des ophtalmologistes greffeurs.
- Echecs de greffe
 - 1 échec primaire (décompensation endothéliale primitive) ;
 - 3 échecs au-delà du 1^{er} mois (2 densités endothéliales post-opératoires faibles et 1 greffon endothélial mal adhérent).

3.3.3 Problématique tissus composites allogéniques

Dans le cadre de ses missions de vigilance des essais cliniques, l'Ansm a reçu une déclaration faisant état de l'apparition de néoplasies possiblement liées à des infections par Epstein-Barr virus (EBV) (lymphome B à grandes cellules EBV positif et léiomyosarcome hépatique) chez un receveur d'allogreffe de tissu composite dans le cadre d'un essai clinique de greffe de face. Les investigations ont mis en évidence l'existence d'un mismatch EBV (donneur EBV+/ receveur EBV-) pouvant être à l'origine des effets indésirables graves observés chez ce receveur.

Pour rappel, la sélection des donneurs dans le cadre des essais cliniques de tissus composites est semblable à celle pratiquée pour les donneurs d'organes et comprend de façon systématique la réalisation des sérologies EBV et cytomégalovirus (CMV). Le résultat de ces sérologies chez le donneur n'est pas nécessairement un élément bloquant lorsque le risque de transmission est avéré (D+/R-). A l'heure actuelle, l'évaluation du bénéfice/risque sur ce point particulier est laissée à l'appréciation des équipes de greffes.

Or, dans le cadre particulier des allotransplantations de tissus composites (greffes de face, de membres, d'articulation, etc.) voire de certaines greffes cellulaires (i.e. ilots de Langerhans), le bénéfice de la greffe n'apparaît pas aussi élevé que dans le cadre des greffes d'organes celui-ci étant davantage fonctionnel que vital.

Aussi il est apparu nécessaire de mettre en place un comité technique spécialisé (1^{ère} réunion le 15/04/13) pour réévaluer le risque infectieux à *Herpesviridae* (HSV, VZV, EBV, CMV) afin d'émettre des recommandations pour la prévention et la gestion du risque de transmission.

3.3.4 Conclusion sur les événements « tissus »

Le nombre de déclarations concernant les tissus reste faible notamment au regard du nombre de greffons distribués. Le peu de notifications relatives à des défauts de sécurité peut s'expliquer par la sélection des donneurs et les procédés mis en œuvre. Le très faible nombre de déclarations concernant des problèmes d'efficacité reflètent toutefois la sous-déclaration des professionnels. Les outils mis à disposition, telle que la fiche de signalement spécifique des effets indésirables post-greffe de cornées, n'ont pas permis d'augmenter significativement les notifications dans ce domaine. A titre d'exemple, le nombre de déclarations « cornées » reste en-deçà des valeurs attendues concernant les décompensations endothéliales primitives immédiates. Le travail de communication auprès des professionnels devra donc être poursuivi.

3.4 Evénements PTA

17 déclarations relatives aux produits thérapeutiques annexes ou aux médicaments entrant en contact avec les organes/tissus/cellules/lait ont été adressées en biovigilance.

⇒ 1 d'entre elles concernait l'observation d'un défaut de qualité (présence de dépôts floconneux liés à la cristallisation de la solution lors de conservation à trop basse température) dans une poche de solution de conservation d'organes IGL-1[®] de l'Institut Georges Lopez.

⇒ 1 déclaration de retrait de lots concernant le Viaspan, solution pour la conservation hypothermique d'organes abdominaux (rein, foie, pancréas) de Bristol-Myers Squibb. Ce retrait a fait suite à une information provenant du fabricant concernant un résultat non conforme sur un test de contrôle au cours du processus de fabrication (présence de *Bacillus cereus* sur un résultat de média-fill). L'origine était une défaillance matérielle. Les 12 hôpitaux concernés par ce rappel ont été alertés et aucun effet indésirable pouvant être relié à ce défaut de qualité n'a été déclaré en biovigilance.

⇒ 6 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 auxquelles s'ajoutent 9 déclarations de follow-up (retour des banques concernées par l'utilisation des lots concernés).

4 Les autres faits marquants de l'année 2012

4.1 Création de l'Ansm et nouvelle gouvernance

En 2012, la Commission nationale de biovigilance s'est réunie le 9 février (voir le compte rendu sur le site internet de l'Ansm : www.Ansm.fr, rubrique « publications », ordres du jour et comptes rendus de commissions) et pour la dernière fois le 26 juin. Cette dernière réunion a été l'occasion de présenter la nouvelle gouvernance de l'Ansm créée le 1^{er} mai 2012. Les principales modifications apportées par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ont consisté en :

- la modification de la composition du Conseil d'administration avec la suppression de la représentation des industriels ;
- la modification de la composition du Conseil scientifique ;
- la création de 4 commissions d'experts
 - la commission d'évaluation initiale entre les bénéfices et les risques pour tous les produits de santé ;
 - la commission de suivi entre les bénéfices et les risques pour tous les produits de santé ;
 - la commission des stupéfiants et psychotropes ;
 - la commission de prévention des risques.

L'Ansm est en charge d'évaluer, et de réévaluer périodiquement, les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle a également pour mission de surveiller le risque lié à ces produits, d'encourager la recherche, d'assurer la coordination et le cas échéant de mettre en place, en particulier par voie de convention, des études de suivi et de recueil des données d'efficacité et de tolérance.

Une réorganisation des différentes directions de l'Afssaps sur un mode matriciel a vu le jour le 3 octobre 2012 pour répondre à ces objectifs. Une direction dédiée aux produits biologiques à usage thérapeutique a été créée regroupant notamment en son sein les activités de biovigilance et d'hémovigilance et permettant un suivi global des produits biologiques tout au long de leur chaîne de vie. Elle s'appuie également sur une direction de la surveillance dont le rôle transversal sera d'assurer l'animation des réseaux et, à terme, la prochaine porte d'entrée des déclarations de biovigilance par l'intermédiaire d'un portail unique pour l'ensemble des vigilances sanitaires de l'Ansm.

4.2 Groupe de travail Tuberculose

L'analyse des trois déclarations de biovigilance relatives à des suspicions de tuberculose chez des donneurs d'organes en 2012, ainsi que la découverte de trois cas de tuberculose chez des patients greffés pulmonaires au sein d'un même service en 2010, a mis en évidence l'hétérogénéité des conditions de diagnostic (prélèvements d'échantillons, examens...) lors de la qualification des donneurs, de la prise en charge et du suivi des receveurs d'organes ou de tissus. Il est donc apparu nécessaire, en lien avec le pôle sécurité et qualité de l'ABM, de mettre en place un groupe de travail dans le cadre de la gestion et de la prévention du risque tuberculeux lors de la découverte d'une suspicion de tuberculose chez un donneur ou lors du diagnostic de tuberculose chez un receveur. A l'issue de cette réflexion, des recommandations seront émises afin de permettre une meilleure harmonisation des pratiques professionnelles sur :

- le diagnostic de tuberculose et la sélection des donneurs d'organes/tissus vis-à-vis du risque tuberculeux ;
- la qualification des greffons (organes, tissus) ;
- le devenir des greffons issus de donneurs suspectés de tuberculose ;
- la prise en charge et le suivi des receveurs ;
- les investigations à mener pour confirmer ou infirmer l'imputabilité du greffon du donneur en cas de transmission de tuberculose au receveur.

Une réunion de cadrage sur ce sujet a eu lieu à l'ABM le 19 novembre 2012 et le travail sera poursuivi en 2013.

4.3 Transport des CSH

Le recours à des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et des cellules mononucléées ne cesse d'augmenter et implique, de fait, le transport des greffons du site de prélèvement à l'unité de thérapie cellulaire (UTC), en charge de la préparation puis de la distribution des cellules vers le site de greffe. Ce transport s'effectue selon les règles édictées par les arrêtés de bonnes pratiques de prélèvement et celles relatives à la préparation et à la distribution des préparations de thérapie cellulaire.

Les non-conformités ou les incidents mettant en cause le transport des CHS ont fait régulièrement l'objet de déclarations en biovigilance, en raison notamment de l'hétérogénéité des pratiques (multiplicité des scénarios possibles, variabilité des intervenants, transport national ou international...). Ces événements peuvent, à l'extrême, aboutir à la perte ou à l'altération de la qualité de produits, le plus souvent irremplaçables.

Aussi, étant donné l'impact de cette étape sur la qualité du greffon, il a paru important de sensibiliser les acteurs impliqués dans le transport et d'harmoniser les pratiques, depuis le prélèvement des cellules jusqu'à l'UTC destinataire.

A cet effet, une mise au point sur « Le transport des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées », a été publiée en octobre 2012 sur le site de l'Ansm. Ce document précise ainsi les modalités relatives aux opérations de :

- colisage et conservation temporaire avant acheminement ;
- acheminement des cellules vers l'UTC du site de greffe ;
- contrôle à réception du greffon.

En particulier, les produits frais issus du prélèvement doivent bénéficier d'un suivi continu de leur température. Ainsi, l'ANSM préconise, sur la base des données de la littérature et des pratiques, une température de consigne à +22°C pour les transports inférieurs à 6 heures et une température de consigne à +6°C pour les transports d'une durée supérieure (durée définie entre la fin du prélèvement et le début de la préparation du produit).

Cette mise au point a fait l'objet d'une diffusion à l'ensemble des correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement doté d'une unité de thérapie cellulaire ainsi qu'aux directeurs des établissements disposant d'un centre de cytophérèse, d'un bloc opératoire de prélèvement de moelle osseuse, d'une unité de greffe en hématologie ou d'une maternité participant aux collectes de sang placentaire. (<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Cellules-souches-hematopoiétiques-information-relative-au-transport-Lettre-aux-professionnels-de-sante>).

Conclusion et synthèse

Le nombre de déclarations de biovigilance a continué d'augmenter en 2012. Le taux global de notification d'événements indésirables, tous grades et niveaux d'imputabilité confondus et quel que soit le stade d'enquête, rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées (hors lait) est de 0,35% (soit 1 effet indésirable toutes les 286 administrations/greffes).

Ce chiffre est en baisse par rapport à l'année précédente en raison notamment du plus grand nombre d'administrations/greffes réalisées (47184 versus 41423) mais reste, pour la deuxième année consécutive, supérieur au taux retrouvé en hémovigilance (0,24 effet indésirable receveur/100 PSL), ce qui témoigne d'une meilleure notification des événements, certes attendue au vu de l'hétérogénéité des produits biologiques et des pratiques comparativement aux PSL et à la transfusion.

Les événements déclarés ne représentent néanmoins qu'une partie des problématiques liées aux activités d'administration ou de greffe comme le souligne la sous-notification de certains événements repères. Il apparaît que pour nombre de professionnels, la biovigilance s'exerce essentiellement sur les défauts de sécurité liés au produit biologique administré ou greffé (risque de transmission d'infection ou de pathologies tumorales) plus rarement sur les défauts de qualité ou d'efficacité (contrôles hors spécification, défaillance primaire, retard de reprise de fonction, échec de greffe...). Les complications liées aux activités d'administration/greffe au sens large (rejets, complications de l'immunosuppression, complications chirurgicales...) sont bien moins déclarées et davantage perçues comme des aléas thérapeutiques connus et attendus. Il est donc nécessaire de poursuivre le travail d'information des professionnels, notamment des cliniciens, via une meilleure animation du réseau des CLB ou la mise à disposition d'outils et de bases informatiques afin de mieux recenser l'ensemble des événements survenus chez les donneurs et les receveurs.

Les chiffres clés de l'année 2012 et les évolutions réglementaires

• Activité de prélèvement et d'administration/greffe

Durant l'année 2012, près de 5444 (+2,7%) organes, 31733 (+2,6%) tissus, 21613 (+38%) produits cellulaires ont été prélevés/collectés et ont permis la réalisation de 47219 (+14%) actes de d'administrations/greffes (hors lait).

• Incidents et effets indésirables

372 déclarations ont été réceptionnées par l'équipe de biovigilance de l'ANSM faisant état de :

- ✓ 224 incidents (+39%) se répartissant en 85 incidents organes, 83 incidents cellules, 39 incidents tissus, 17 incidents PTA ;
- ✓ 135 (+21%) effets indésirables se répartissant en 117 EI organes, 32 EI cellules, 14 EI tissus. Parmi ceux-ci, 7 concernaient des donneurs sains volontaires de cellules souches hématopoïétiques (4 donneurs en situation intrafamiliale, 3 donneurs non apparentés).

• Parutions réglementaires

Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C.

Avis relatif à l'arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C.

Décret n° 2012-1035 du 7 septembre 2012 relatif au prélèvement et à la greffe d'organes.

Circulaire n°DGS/PP4/2012/328 du 31 août 2012 relative aux conditions d'utilisation du placenta, du cordon ombilical et des cellules qui les constituent.

Arrêté du 14 septembre 2012 modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques.

Directive d'exécution 2012/25/UE de la Commission du 9 octobre 2012 établissant des procédures d'information pour l'échange, entre États membres, d'organes humains destinés à la transplantation.

Directive 2012/39/UE de la Commission du 26 novembre 2012 modifiant la directive 2006/17/CE concernant certaines exigences techniques relatives au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine.

Conclusions du Conseil de l'Europe sur le don et la transplantation d'organes n°2012/C 396/03.

Décision n° 2012-34 du 31 décembre 2012 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine fixant les tarifs applicables au registre France greffe de moelle.

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.

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.

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.

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.

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.