

Rapport annuel biovigilance 2013

Décembre 2014

Sommaire

Introduction.....	4
1. Les données 2013.....	5
1.1 Sources de données.....	5
1.2 Correspondants locaux de biovigilance (CLB) et déclarations.....	6
1.3 Répartition des déclarations et des événements par types de produits.....	7
1.4 Répartition des déclarations par type de déclarants.....	8
1.5 Répartition des signalements par régions.....	11
1.6 Répartition des effets indésirables par gravité.....	12
1.7 Répartition des incidents dans la chaîne thérapeutique.....	12
1.8 Données générales sur les activités.....	13
2. Les évolutions des déclarations.....	17
2.1 Effets indésirables.....	17
2.2 Incidents.....	18
3. Les événements déclarés.....	19
3.1 Evénements ORGANES.....	20
3.1.1 Généralités effets indésirables et incidents.....	20
3.1.2 Problématiques rein.....	21
3.1.3 Problématiques foie.....	23
3.1.4 Problématiques cœur et poumons.....	25
3.1.5 Problématiques pancréas.....	26
3.1.6 Problématiques intestins.....	27
3.1.7 Conclusion sur les effets indésirables « organes ».....	27
3.2 Evénements CELLULES.....	28
3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES.....	28
3.2.2 Problématiques CSP autologues.....	30
3.2.3 Problématiques CSP allogéniques.....	30
3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques et autologues.....	31
3.2.5 Problématiques sang placentaire.....	32
3.2.6 Problématiques cellules mononucléées autologues - PCE et CSH médullaire à usage orthopédique.....	32
3.2.7 Conclusion sur les événements « cellules ».....	32
3.3 Evénements TISSUS.....	33
3.3.1 Généralités effets indésirables et incidents TISSUS.....	33
3.3.2 Problématiques vaisseaux.....	33
3.3.3 Problématiques cornée.....	34
3.3.4 Problématiques membranes amniotiques.....	35
3.3.5 Problématiques peau.....	35
3.3.6 Problématiques greffons osseux.....	35
3.3.7 Problématiques tissus utilisés en recherches biomédicales.....	36
3.3.7.1 Tissus composites allogéniques.....	36
3.3.7.2 Tissu adipeux.....	37
3.3.8 Conclusion sur les événements « tissus ».....	37
3.4 Evénements PTA.....	37
3.5 Evénements LAIT.....	38
4 Les autres faits marquants de l'année 2013.....	39
4.1 Risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites.....	39
4.2 Mise en place d'une étude de suivi post-greffe de cornées.....	39
4.3 Groupe de travail Transplantation de microbiote fécal.....	40
4.4 Mise en place d'une convention ANSM- ABM.....	40
4.5 Vigilance et dispositifs de perfusion d'organes.....	40
Conclusion et synthèse.....	41

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
MO	Moelle osseuse
PCE	Photochimiothérapie extra-corporelle
PMO	Prélèvement multi-organes
PTA	Produit thérapeutique annexe
RAS	Rapport annuel de synthèse (ou rapport de synthèse annuel)
USP	Unité de sang placentaire
UTC	Unité de production des préparations de thérapie cellulaire
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C

Introduction

2003-2013 : 10 ans de Biovigilance.

Une vigilance des produits (organes, tissus, cellules, lait et PTA) et des activités (depuis l'activité de prélèvement jusqu'à l'activité de greffe incluant le transport, la préparation et la conservation).
Une vigilance large sur une gamme de produits étendue.

Un taux global de notification d'évènements indésirables (tous grades et niveaux d'imputabilité confondus) rapporté au nombre de greffe/d'administration de 0,6%, avec 0,5% de déclarations de grade supérieur ou égal à 3 sur une échelle de 5 (négligeable, modéré, sévère, majeure, décès).
Des déclarations en progression constante.

Une vigilance à la marge des autres vigilances des produits de santé puisqu'elle implique le plus souvent un donneur et un receveur et exceptionnellement plusieurs receveurs.

Une complexité dans l'évaluation des déclarations touchant à la fois à la diversité et à l'hétérogénéité des produits et des pratiques médicales de routine. En effet, pour une même gamme de produits, l'ANSM qui évalue et autorise les produits issus du corps humains au regard de leur qualité, de leur sécurité et de leurs indications thérapeutiques, n'a pas vocation à harmoniser ni leurs caractéristiques, ni les pratiques médicales de routine dans lesquelles ces produits sont utilisés, celles-ci étant par ailleurs hors de son champ de compétence. Ainsi la mise en œuvre de mesures correctrices lors d'une déclaration a souvent valeur de cas d'école. La diffusion de cas marquants via notamment le bulletin des vigilances est toutefois indispensable au développement d'une culture de la biovigilance auprès des professionnels qui pourraient être concernés.

Si les premières années ont été consacrées à la structuration de la biovigilance au sein du territoire français avec la mise en place du réseau des Correspondants Locaux de Biovigilance et des outils méthodologiques (guide de biovigilance et fiche de déclaration des effets indésirables/incidents), elle doit passer à une phase plus fonctionnelle qui consisterait à développer, pour et avec les professionnels concernés, des référentiels d'effets indésirables/incidents attendus comme cela existe pour d'autres produits de santé, afin de faciliter le signalement de ceux qui ne sont pas attendus. A noter que la réglementation prévoit que tous les incidents et effets indésirables doivent faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM. Ce travail qui implique de faire un lien entre l'évaluation des produits et celle des pratiques aurait pour objectif une meilleure prise en compte des conditions d'utilisation de ces produits dans le cadre des pratiques médicales et permettrait à terme d'améliorer ces pratiques et donc la sécurité des patients traités.

En dehors de ce travail de fond sur le long terme, la gestion quotidienne des déclarations débouche parfois sur la mise en place de groupe de travail. Ceux-ci sont souvent menés en collaboration avec l'ABM, qui de par ses missions a notamment comme objectif l'amélioration des pratiques. A l'issue de ces groupes des « mises aux points » pratiques sont alors diffusées aux professionnels.

La mobilisation des professionnels, avec un nombre de déclarations en constante augmentation, est un élément positif d'un système qui poursuit sa mise en place.

*Introduction rapport 2012 de la Biovigilance

1. Les données 2013

Au 31 mars de chaque année, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) reçoit les 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). A partir de ces rapports et sur la base des déclarations reçues directement par l'ANSM, les évaluateurs en charge de la biovigilance dans l'équipe des thérapies innovantes et des produits issus du corps humain au sein de la Direction des produits biologiques (BIOVAC), rédigent annuellement un rapport de biovigilance conformément à l'article R.1211-34 du code de la santé publique.

1.1 Sources de données

Les fichiers sources utilisés pour la rédaction de ce rapport ont consisté en l'analyse des rapports de synthèse des CLB des établissements producteurs qui ont été réceptionnés entre le 10 février et le 2 septembre 2014 et des déclarations des CLB réceptionnées par la cellule de biovigilance du 1^{er} janvier au 31 décembre 2013.

Au total, 445 déclarations ont été reçues à l'ANSM au cours de l'année 2013. Elles faisaient état de 466 événements se répartissant en 222 effets indésirables et 244 incidents.

Ce chiffre est en augmentation par rapport aux données de 2012 avec un gain de l'ordre de 20% avec un plus grand nombre de déclarations d'effets indésirables (voir partie 2.2) et une légère augmentation des déclarations d'incidents (voir partie 2.1).

Pour la troisième 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 :

- 30 unités de thérapie cellulaire (100%) autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution, cession de PTC utilisées en routine ou dans le cadre d'essais cliniques ;
- 31 banques de tissus (100%) autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution ou cession de tissus utilisés en routine ou dans le cadre d'essais cliniques ;
- 26 lactariums (74%) autorisés au titre de l'article L.2323-1 soit 77% (14/18) des lactariums à usage intérieur-extérieur et 70% (12/17) des lactariums à usage intérieur ;
- 11 (100%) fabricants de PTA ;
- l'Agence de la biomédecine.

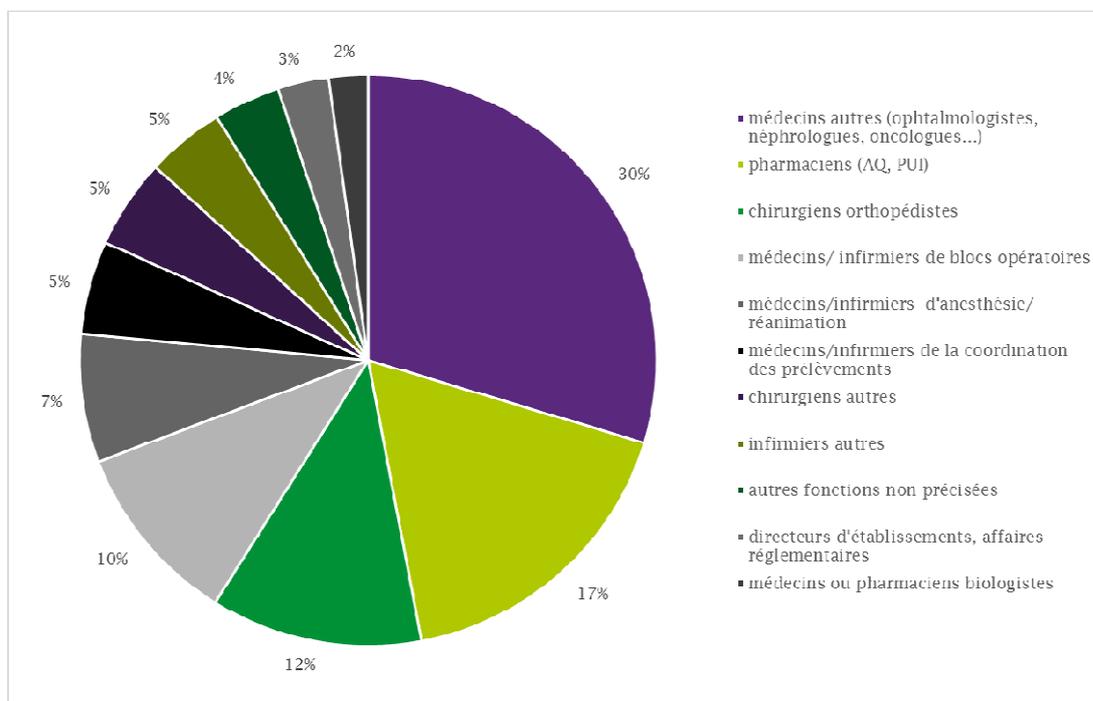
Il est à noter en 2013 :

- L'ouverture de la banque de tissus Tutogen Medical France le 7 juin 2013.
- La fermeture du lactarium du CH du Mans le 6 décembre 2013.
- L'ouverture du lactarium à usage intérieur d'Aulnay-Villepinte le 1^{er} juillet 2013.
- L'AMM du PTA DMSO B. Braun a été abrogée le 19 décembre 2013.

1.2 Correspondants locaux de biovigilance (CLB) et déclarations

Au 31 décembre 2013, 525 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule biovigilance de l'ANSM. Leur répartition est la suivante :

Figure 1 : Répartition des CLB par domaines de spécialités



Le nombre de CLB continue à croître par rapport à 2012 (512 CLB enregistrés au 31 décembre 2012) en raison, notamment, de la désignation de nouveaux correspondants dans des structures telles des cliniques privées exerçant des activités de greffes osseuses.

En 2013, le délai moyen de signalement (du professionnel de santé au CLB) était de 30 jours (41 jours pour les organes, 35 jours pour les cellules et 13 jours pour les tissus) et le délai moyen de déclaration (du CLB à l'ANSM) de 4,5 jours (5 jours pour les organes, 4,5 jours pour les cellules et 4 jours pour les tissus, hors essais cliniques). Pour rappel, les délais légaux sont de 48 heures pour le signalement quel que soit le type d'incident ou d'effet indésirable pour le professionnel de santé, de 48 heures pour les déclarations d'évènements graves et de 15 jours pour les déclarations des autres évènements par le CLB.

Figure 2 : Evolution des délais de signalement par produits du professionnel de santé au CLB

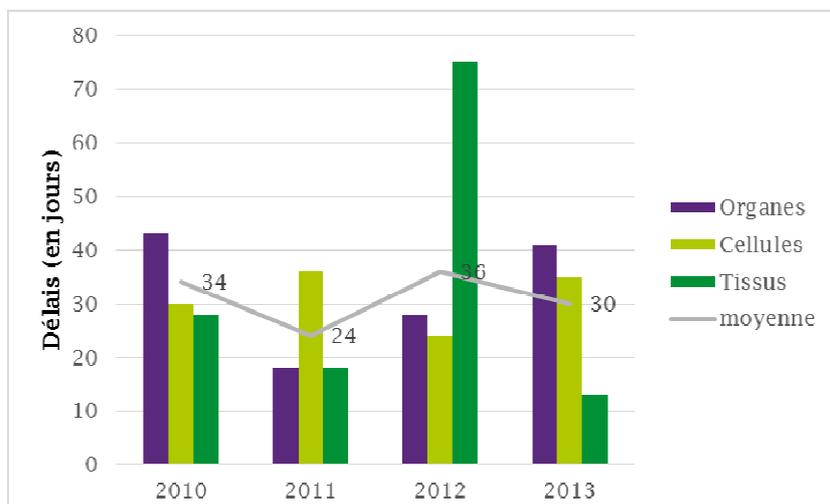
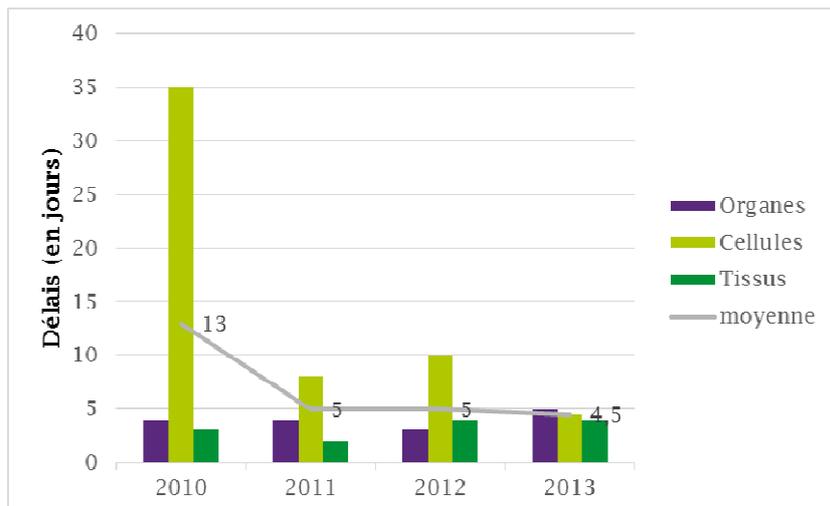


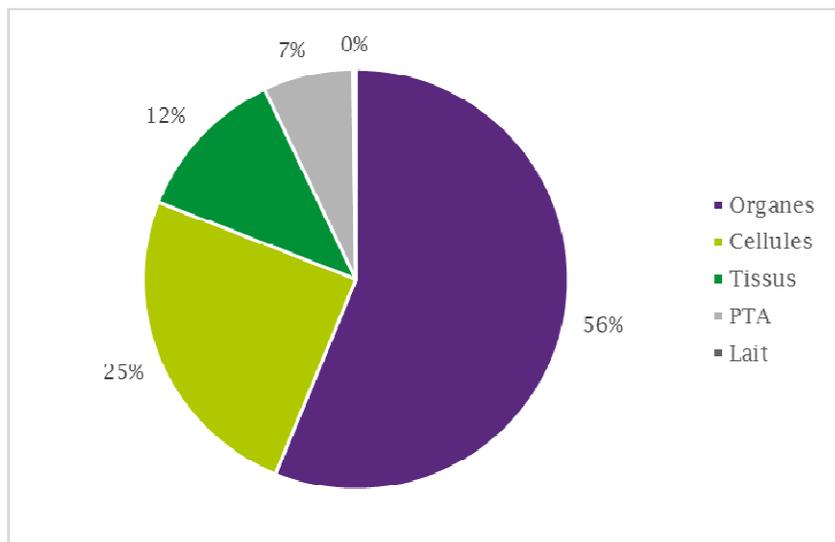
Figure 3 : Evolution des délais de déclaration par produits du CLB à l'ANSM



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 4 : Répartition des déclarations par produits



La majorité des déclarations reçues (56%) 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% restants se répartissent entre les activités tissulaires et les défauts de qualité des PTA. Il est à noter qu'une seule déclaration relative au lait maternel a été réceptionnée en 2013, 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 d'événements déclarés :

Fig. 5 : Répartition des EI par catégories de produits

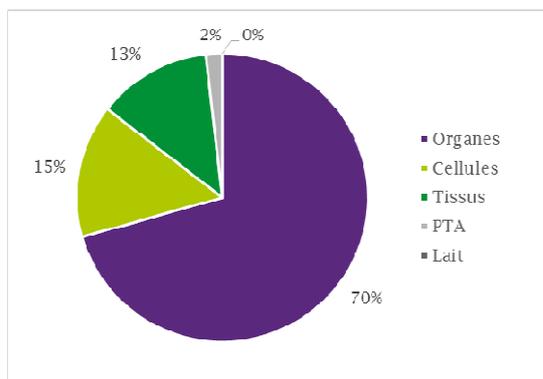
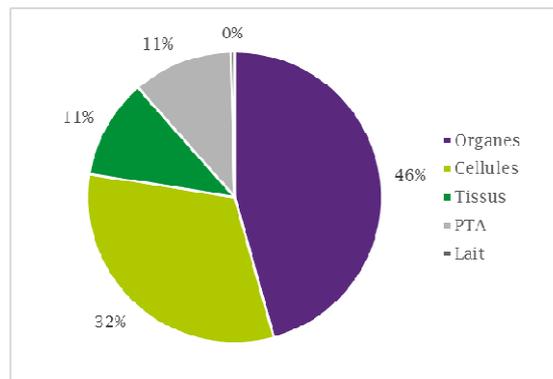


Fig. 6 : Répartition des incidents par catégories de produits



Concernant les effets indésirables (Fig.5), il est à noter la très nette prédominance des organes, dont le nombre de déclaration est en augmentation par rapport à 2012 (+33%). Cette prédominance peut s'expliquer, en partie, par le fait que le champ de la biovigilance couvre non seulement les problèmes de qualité et de sécurité des greffons mais également les événements liés aux activités de greffe. Ces derniers comprennent, à titre d'exemples, 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

254 déclarations « organes » (156 déclarations d'EIs et 113 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2013 et se répartissaient comme suit :

Fig. 7 : Origine des déclarations d'EIs -organes

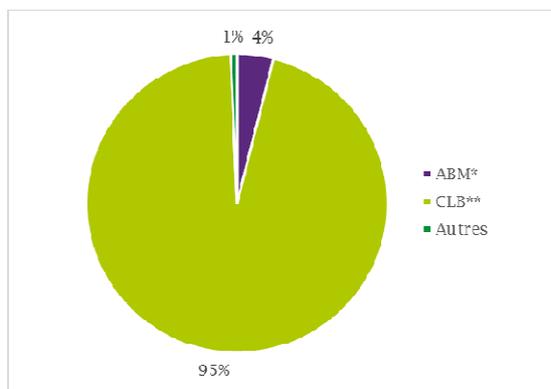
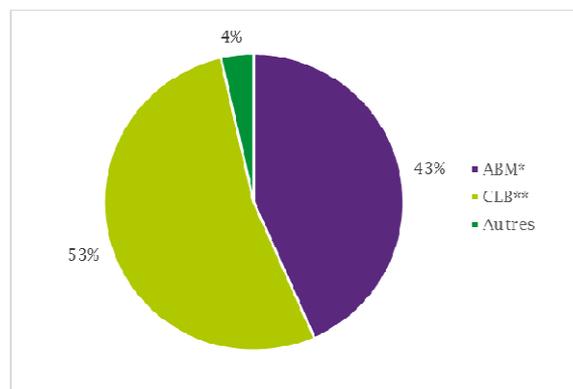


Fig. 8 : Origine des déclarations d'incidents- organes



* Correspondant local de biovigilance de l'ABM

** Correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé

La proportion des déclarations effectuées par les correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans les établissements de santé (ES) autorisés à prélever ou à greffer des organes continue de progresser pour la troisième année consécutive. La part des déclarations d'effets indésirables augmente et passe de 87% en 2012 à 95% en 2013. De même, concernant les incidents de la chaîne de greffe, l'ABM a vu sa part diminuer dans la déclaration (63% en 2012 versus 45% en 2013). Cette progression traduit pour partie la politique d'incitation aux déclarations mise en place par l'ABM et l'ANSM depuis plusieurs années.

Il est important de rappeler que les services de régulation et d'appui régionaux (SRA) de l'ABM, de par leurs fonctions de répartition et d'attribution des greffons dans la chaîne de greffe d'organes, sont en

première ligne pour gérer l'alerte lors d'observations d'incidents. Ainsi, l'ABM reste une pourvoyeuse importante de déclarations via le retour d'information effectué per-prélèvement ou per-greffe par les professionnels auprès des SRA.

• Concernant les **cellules**

112 déclarations « cellules » (33 déclarations d'EIs et 79 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2013 et se répartissaient comme suit :

Fig. 9 : Origine des déclarations d'EIs-cellules

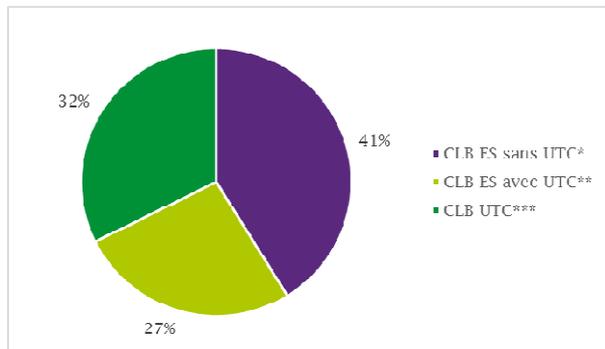
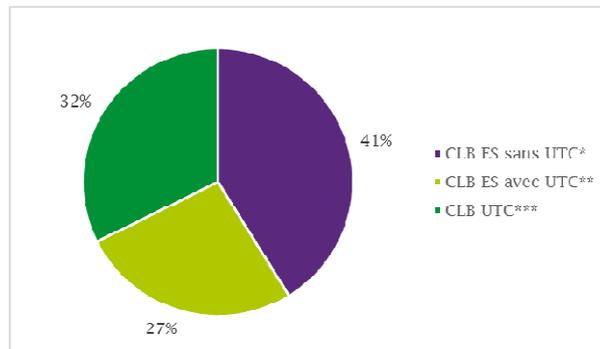


Fig. 10 : Origine des déclarations d'incidents-cellules



* 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 leurs activités dans un établissement de santé non doté d'une unité de thérapie cellulaire. Ce point reflète le bon retour d'information post-administration auprès de l'établissement de santé.

• Concernant les **tissus**

56 déclarations « tissus » (29 déclarations d'EIs et 27 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2013 et se répartissaient comme suit :

Fig. 11 : Origine des déclarations d'EIs-tissus

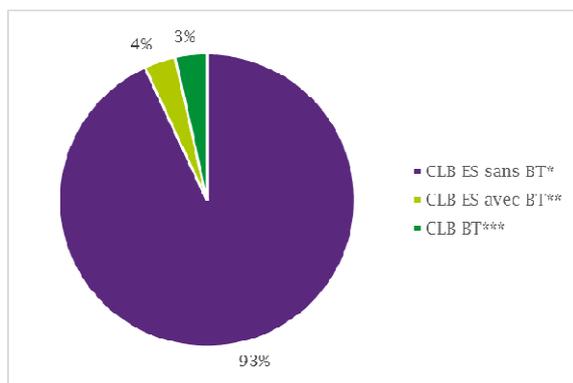
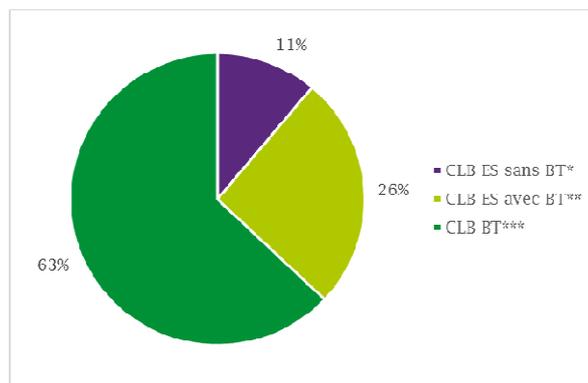


Fig. 12 : Origine des déclarations d'incidents-tissus



* Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé non doté d'une banque de tissus

** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé doté d'une banque de tissus

*** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'une banque de tissus hors établissement de santé

Les déclarations d'effets indésirables 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 n'est par contre pas retrouvée en ce concerne les

incidents puisque presque deux tiers d'entre eux sont déclarés directement par des CLB exerçant leur fonction dans des banques.

- **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. Une seule déclaration concernant le lait maternel à usage thérapeutique a été enregistrée dans la base de données en 2013.

- **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 utilisateurs de ces produits, la biovigilance a vocation à être une porte d'entrée pour transmettre, le cas échéant, les déclarations en matériovigilance 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 issus du corps humains (tels que définis dans l'article R.1211-29 du CSP).

En 2013, la biovigilance a reçu 31 déclarations mettant en cause la qualité intrinsèque des PTA.

Dix d'entre elles concernaient des informations relatives au suivi post-don de donneurs de plasma reconnus ultérieurement atteints d'une forme sporadique, probable ou certaine, de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces dons de plasma ont servi 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 déclaration et conformément à l'avis de la Commission Nationale de Biovigilance du 29 janvier 2010, 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. Quatorze déclarations complémentaires sont parvenues à l'équipe de biovigilance, en lien direct avec ces déclarations relatives au suivi post-don, destinées à informer l'ANSM des mesures prises localement par les sites de production concernés.

Quatre déclarations concernant des mésusages liés à l'utilisation de PTA ont également été adressées en biovigilance.

1.5 Répartition des signalements par régions

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



Déclaration/ Signalement/ Notification : Modalités de transmission des informations relatives à certains événements, effets indésirables, incidents, selon la réglementation en vigueur, à une structure de vigilance locale ou régionale dans la plupart des cas et/ou directement à l'ANSM (cf. Glossaire des vigilances 2011).

Les signalements peuvent être effectués par tous professionnels de santé tels que définis à l'article R1211-32 du CSP. Les déclarations sont adressées par les CLB (art. R1211-46 et R1211-47 du CLB). Une déclaration peut porter sur un ou plusieurs événements.

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.

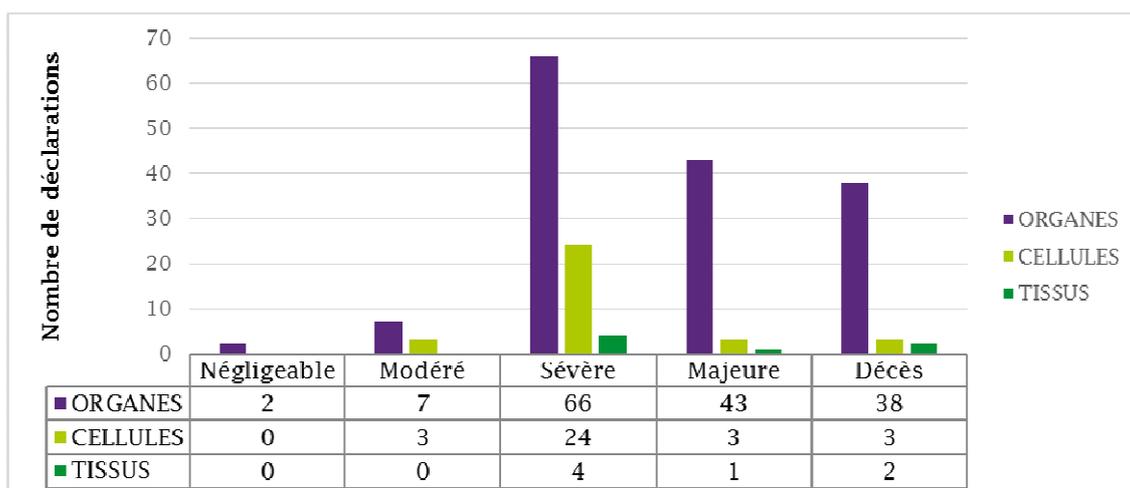
2-Modérée : Manifestations cliniques ou biologiques sans menace vitale à court ou long terme et ne nécessitant pas d'hospitalisation.

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 2013 que les effets indésirables graves (\geq au niveau 3) représentent 94% des effets avec une proportion majoritaire pour les organes (36% de l'ensemble des effets indésirables graves).

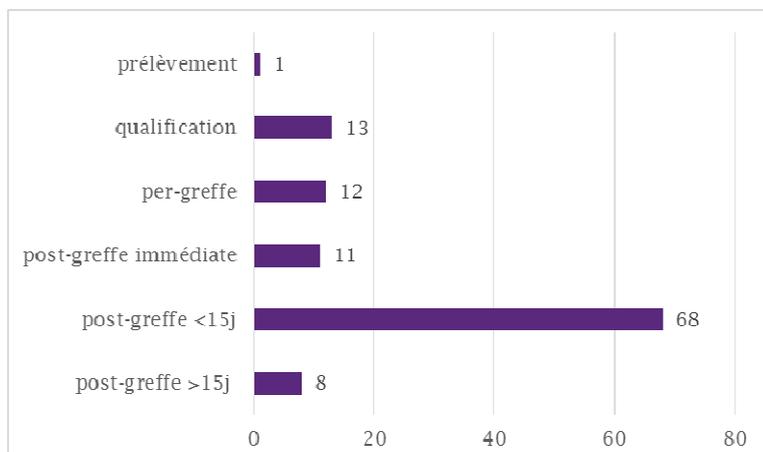
Il faut noter que parmi les 29 déclarations d'effets indésirables tissus, 22 concernent des déclarations reçues dans le cadre d'essais cliniques, pour lesquelles le niveau de gravité est plus difficile à appréhender.

1.7 Répartition des incidents dans la chaîne thérapeutique

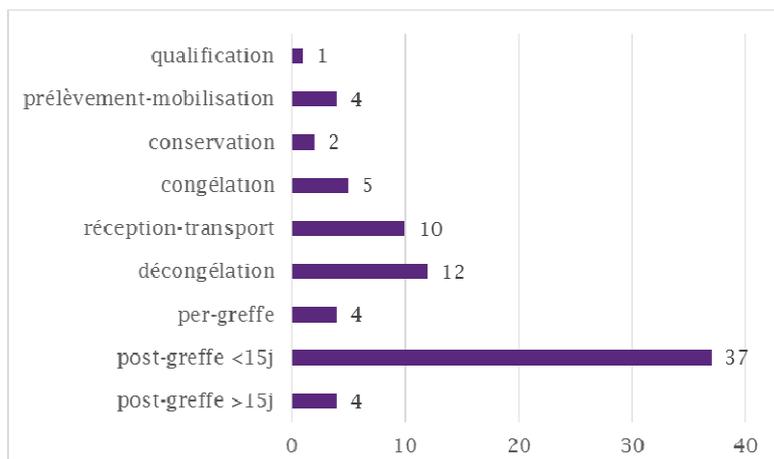
La localisation des incidents, selon les étapes de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à la greffe et au suivi post-greffe, montre que la date de mise en évidence de la majorité des incidents

déclarés est le post-greffe inférieur à 15 jours. Ils concernent fréquemment le rendu d'un contrôle microbiologique positif, pour les organes ou les cellules, dont le résultat est connu *a posteriori* de la greffe. Le plus souvent, ces incidents sont 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 pour les organes



Histogramme 3 : Localisation des incidents selon les étapes de la chaîne thérapeutique pour les cellules



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 concernent des items qui peuvent être différents. 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 troisième 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 sont sous estimées au vu de l'absence d'information systématique relative à certains items (i.e non renseignement du nombre de nourrissons receveurs, nature du don personnalisé ou anonyme...) et du nombre de rapports non réceptionnés.

Les sites de productions suivants n'ont pas adressé de rapport annuel de synthèse :

Pour les lactariums à usage intérieur et extérieur (LUIE) :

- le centre hospitalier (CH) de Cherbourg
- le CHRU de Lille
- le CHU de Nantes
- le CHU de Poitiers

Pour les lactariums à usage intérieur (LUI) :

- le CH d'Aulnay-Villepinte
- le CH de Beauvais
- le CH Robert Debré- Paris
- le CH du Mans
- le CH de Corbeil- Sud Francilien

• 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 2012 et de la même façon, des produits prélevés en 2013 peuvent n'être comptabilisables parmi les produits biologiques validés qu'en 2014.

• 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	437	437		410	2	10
	Cœur-Poumon	12	12		11		
	Foie	1278	1328		1241	1	18
	Intestin	3	3		3	1	
	Pancréas / Ilots	193	195		85		
	Poumon	303	330		299		7
	Rein	1958	3421		3074		8
	Total	4184	5726		5123	4	43
CELLULES	CSH périphériques - allogéniques	796	1463	1462	1284	582	85
	CSH périphériques - autologues	4162	8883	4054	2959	14	10
	CSH médullaires - allogéniques	285	415	418	398	163	40
	CSH médullaires - autologues	15	33	7	7		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	187	192	191	187		
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	132	202	7	7		
	CSH placentaires non apparentées	19511	5117	327	250	219	116
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	191	1770	461	267	72	14
	CSM issues de tissu adipeux	18	14	14	14		
	CSM médullaires	9	9	9	9		
	Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1038	2041	1996	890		
	Autres cellules triées (TIL...)	3	6	6	3		
	Total	26347	20145	8952	6275	1050	265

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	311	485	494	389	58	13
	Cornée	4902	4550	4160	4042		128
	Placenta pour membranes amniotiques	175					
	Membrane amniotique		2209	2443	2059		5
	Ménisque/cartilage	205	36	20	20	17	
	Os massif	81	257	230	213	68	
	Parathyroïde autologue	34	15				
	Peau	162	26,1(m²)	22,5(m²)	83	1,8(m²)	
	Feuillets épidermiques	3	45,4(cm²)	45,4(cm²)	14		
	Tendon/ligament	1	14	30	24	53	
	Tête fémorale	64539				1031	596
	Tête fémorale cryoconservée		3089	2205	1873		
	Os spongieux viro-inactivé		30883	26075	20310	60	2339
	Cœur pour Valve	161					71
	Valve		167	154	153	57	68
	Veine	4624	1014	1035	718	15	13
	Volet crânien ou côte autologue	349	351	205	204		
	Total	75547	43070*	37051*	30102	328*	2566
LAIT	Lait pasteurisé	6796	44372,3(L)	34594,6(L)	4216		
	Lait lyophilisé	2000**	14454(L)	9292,8(L)	NP		
	Total	8796	48823,3(L)	43887,4 (L)	4216		
Total organes/cellules/tissus/lait	114874	68941*	46003***	45716	1382	2874	

* : Hors peau et/ou lait ** : Environ *** : Hors peau, lait et organes

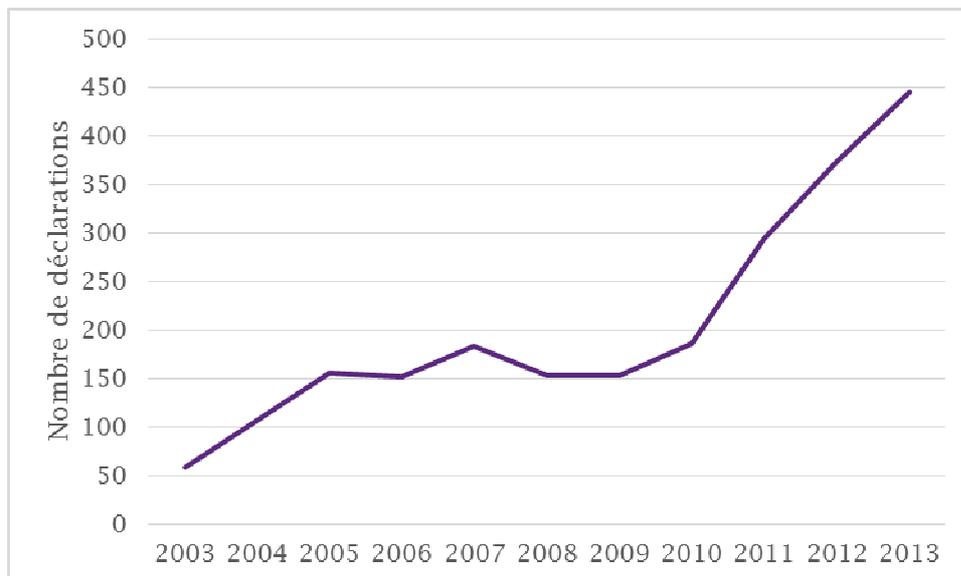
2. Les évolutions des déclarations

Le présent chapitre a pour objet d'illustrer sous forme de graphiques, les évolutions en termes de nombre de déclarations total (EIs + incidents) ou de catégories (EI ou incident). Pour les années 2003 et 2004, la répartition des incidents et des effets indésirables parmi l'ensemble des déclarations n'est pas disponible.

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

Les premières années ont principalement été consacrées à la mise en place du dispositif par le biais de mesures organisationnelles et structurantes à travers la nomination des correspondants locaux de biovigilance (CLB), le développement d'outils méthodologiques d'aide à l'organisation locale et à la déclaration, comme le guide de biovigilance de 2006, mis à jour en 2011 ou la fiche de déclaration actualisée. La montée en charge progressive de la biovigilance s'est traduite par une augmentation de près de 60% des déclarations réceptionnées à partir de 2010-2011. Depuis, l'activité de déclaration ne cesse de croître, de l'ordre de 30% par an. Ces chiffres traduisent d'avantage une meilleure notification des incidents et des effets indésirables au fil du temps que des signaux d'alerte sur une moindre qualité ou sécurité des produits et des pratiques. Ils sont ainsi le signe d'une montée en puissance et d'une meilleure adhésion au système des professionnels de santé.

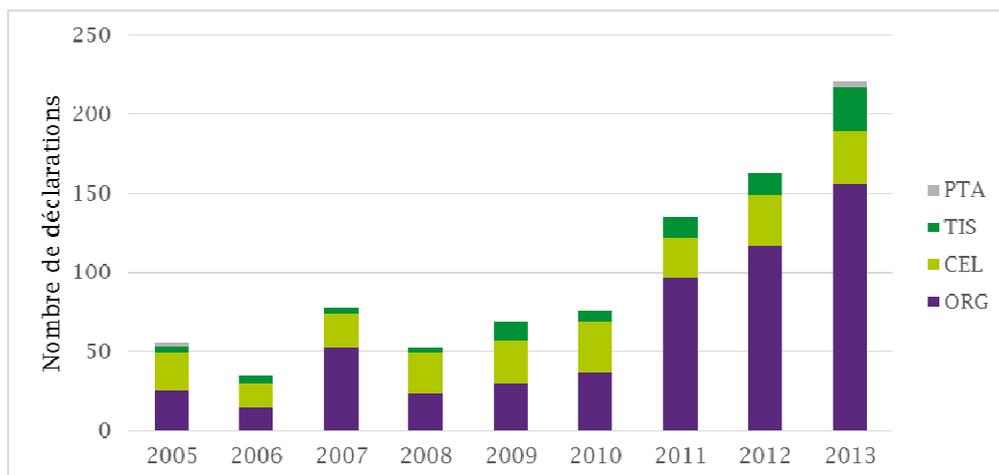
Fig. 13 : Evolution du nombre de déclarations annuelles de biovigilance



2.1 Effets indésirables

Les effets indésirables concernant les organes constituent toujours la majorité des effets indésirables déclarés. Les raisons sont multiples mais s'expliquent sans doute par une meilleure remontée d'information par les cliniciens du fait d'une part de la nécessité de réinscrire les receveurs sur liste d'attente dans certains cas et d'autre part d'une moins grande standardisation des critères de qualité des greffons comparativement à ceux existants pour les cellules et les tissus, préparés et contrôlés avant administration par les banques de tissus ou de cellules. L'existence de ces critères de qualité explique potentiellement que les déclarations d'effets indésirables liés à l'utilisation de cellules soient restées globalement constantes au fil des ans (26 déclarations annuelles en moyenne, entre 2005 et 2013). Enfin, ce qui concerne les tissus, le nombre de déclarations reste peu fréquent bien qu'ils constituent les produits thérapeutiques les plus utilisés (de l'ordre de 30 000 greffes annuelles en 2013).

Histogramme 4 : Répartition d'effets indésirables par catégories de produits

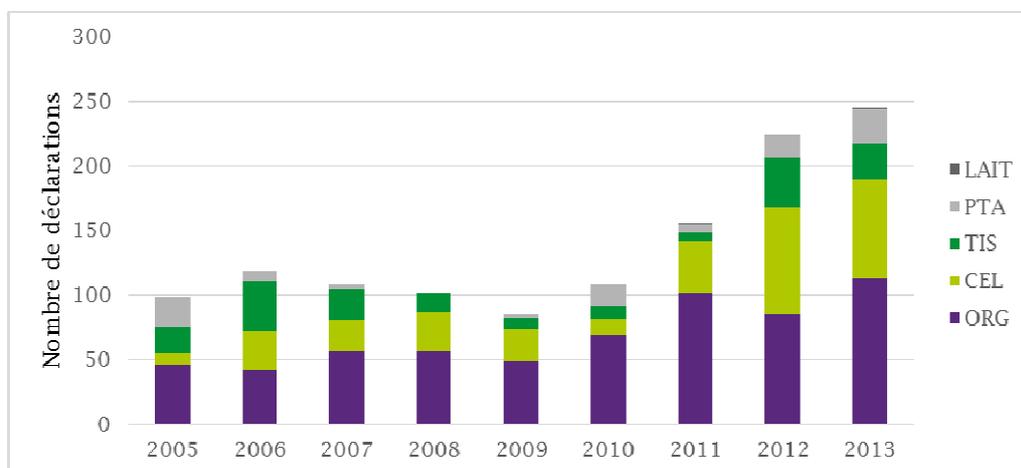


2.2 Incidents

L'évolution observée pour les effets indésirables se retrouve pour les déclarations d'incident : la mise en œuvre de critères de qualité et de processus standardisés pour les cellules et les tissus explique probablement la répartition des déclarations.

Il est rappelé que seuls les incidents mis en évidence ou survenant après la validation finale du greffon ou entraînant une perte de chance pour un receveur ou un risque pour un donneur vivant (par exemple : nouveau prélèvement dans le cadre d'un don de CSH) font l'objet de déclarations de biovigilance. Les autres incidents sont gérés dans le cadre du management de la qualité propre à chaque site (gestion des non-conformités).

Histogramme 5 : Répartition des incidents par catégories de produits



3. Les événements déclarés

Le nombre total de déclarations d'effets indésirables pour l'année 2013, quelle que soit leur gravité, était de 222 (versus 163 en 2012) dont 4 concernant un mésusage de PTA. Le tableau n°2 donne la répartition par typologie des effets indésirables déclarés (sont exclus les effets indésirables déclarés dans le cadre d'essais cliniques, soit 22 déclarations « tissus »), 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	PTA	
Infection bactérienne ou fongique	28	1	5		
Infection virale (réactivation)					
Infection virale (séroconversion)	1	1			
Complication tumorale	4		2		
Inefficacité ou échec de greffe/administration	37	2	10		
Autre complication clinique per ou post-greffe précoce ($\leq 15j$)	61		7		
Autre complication clinique post-greffe tardive ($> 15j$)	24		2		
Autres effets		3	7	4	
Total	156	7	33	4	200

Les 2 séroconversions virales déclarées en 2013 ont consisté en :

- Un cas de séroconversion pour l'hépatite C dans le cadre d'une greffe hépatique. L'étude virologique a permis d'éliminer une transmission par le greffon ainsi que par les transfusions sanguine avec une imputabilité de niveau 1 « exclue » ;
- Un cas de séroconversion pour l'hépatite C dans le cadre d'une greffe de cornée. L'enquête de biovigilance a confirmé la séronégativité du donneur prélevé dans le cadre d'un prélèvement multi-organe. Les receveurs de reins et de foie sont restés négatifs concernant la sérologie VHC. Au vu de l'ensemble des données disponibles, la séroconversion pour l'hépatite C par le biais du greffon cornéen a été considérée comme « exclue » (niveau 1).

Par ailleurs, 5 déclarations d'effets indésirables ont concerné des donneurs sains de cellules souches hématopoïétiques (3 cas de donneur en situation allogénique non apparentée et 2 cas en situation allogénique apparentée):

- 2 diagnostics de tumeurs : un cas de lymphome folliculaire de bas grade et un cas de leucémie myéloïde chronique chez des donneurs prélevés respectivement en 2009 et en 1999 ;
- 1 malaise hypocalcémique sévère lors du prélèvement par aphérèse de CSH d'un donneur apparenté justifiant une prise en charge hospitalière et l'interruption de la cytophérèse;
- 1 cas d'infection au niveau du site de prélèvement chez un donneur de moelle osseuse ;
- 1 cas de décompensation psychiatrique chez un donneur de CSH allogéniques non apparenté.

Le nombre total de déclarations d'incidents sur l'année 2013 est de 244 dont 27 concernant des PTA (versus 224 dont 17 concernant des PTA en 2012).

Le tableau n°3 ci-dessous donne la typologie des incidents déclarés.

Typologie	Greffons				Total
	Organes	Tissus	Cellules	PTA	
Qualification sérologique	2		1		
Incident prélèvement			1		
Suivi post-don				24	
Incident en cours de procédé	5		6		
Conservation				2	
Conditionnement	1	6	13		
Traçabilité	1	1			
Transport	1	1	6		
Péremption					
Contrôles avec résultats en per-greffe	18*				
Contrôles microbiologiques (absence de stérilité) avec résultats en post-greffe	80**	19	51	1	
Autres contrôles avec résultat(s) en post-greffe					
Incident greffe					
Autres	5				
Total	113	27	79	27	246

* : Ces 18 contrôles comprennent la découverte per-greffe de tumeur chez le donneur : 11 tumeurs rénales, 1 tumeur surrénalienne, 1 tumeur du pancréas, 2 tumeurs de la prostate, 1 tumeur du cerveau et 2 tumeurs de la thyroïde – voir le rapport annuel de synthèse de l'ABM pour plus de détails (www.agence-biomedecine.fr).

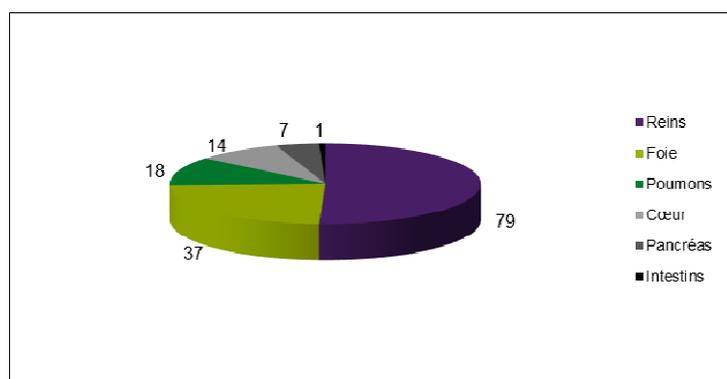
** : A ces 80 contrôles microbiologiques positifs déclarés en biovigilance, s'ajoute 1226 signalements de liquides de conservations contaminés à bactérie(s) et/ou à levure(s), sans effet indésirable notifié chez les receveurs et non notifiés en biovigilance en cours d'année (données extraites du rapport annuel de synthèse de l'ABM).

3.1 Événements 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. 14 : Nombre total d'effets indésirables déclarés par type d'organes

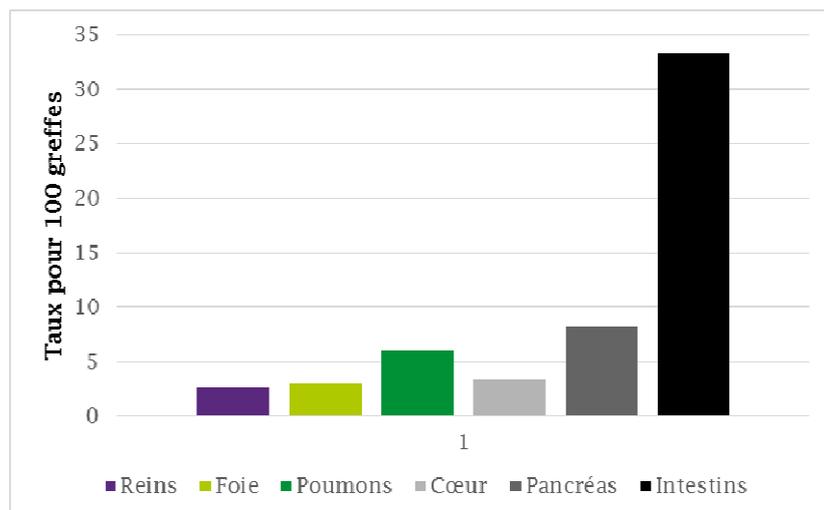


Remarques :

La rubrique reins inclut 2 reins-pancréas et 1 rein-foie

La rubrique cœur inclut 1 cœur-poumons

Histogramme 6 : Répartition des taux d'EIs pour 100 greffes



Les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (79 EIs déclarés en 2013 – figure 14). Rapporté au nombre de greffes réalisées (histogramme 6), les greffes rénales sont associées à un taux de 2,5% de déclarations d'effet indésirable (79/3074) alors que proportionnellement, les greffes d'intestins, pour 2013, sont associées au plus fort taux de déclarations d'effets indésirables (1/3 soit 33,3%).

Note : Les données relatives aux EIs ayant trait aux organes sont détaillées dans le rapport de synthèse 2013 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 3% (soit un peu plus d'1 EI déclaré toutes les 30 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 5 déclarations d'effets indésirables graves en lien avec des contaminations de liquide de conservation ont été déclarées en 2013), 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 2013, l'augmentation sensible des déclarations d'effets indésirables relatives aux greffes rénales se poursuit. Comme mentionné dans le rapport 2012, 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 greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (79 EI déclarés en 2013). Le nombre d'EIs associés à des greffes rénales a augmenté depuis 2012 (79 en 2013 contre 60 en 2012)

Les principales conséquences des 79 déclarations d'effets indésirables (figure 15) lors de greffes rénales et leur typologie (figure 16 et histogramme 7) sont représentées ci-dessous :

Fig. 15 : Principales conséquences des effets indésirables

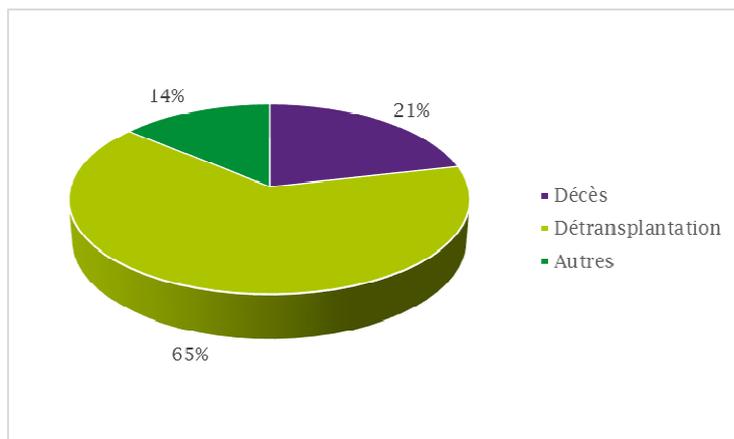
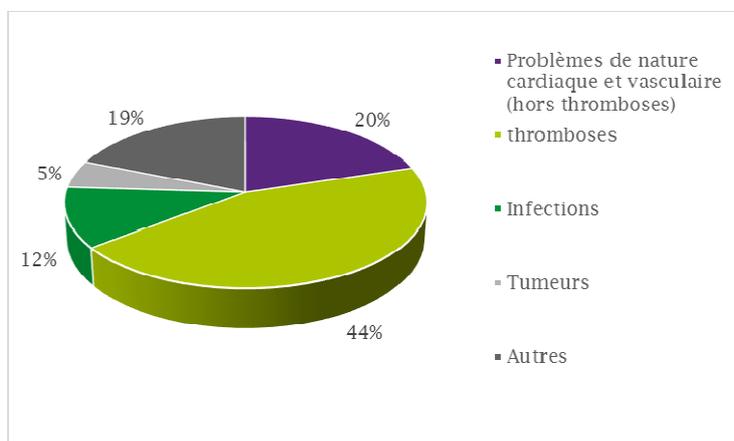
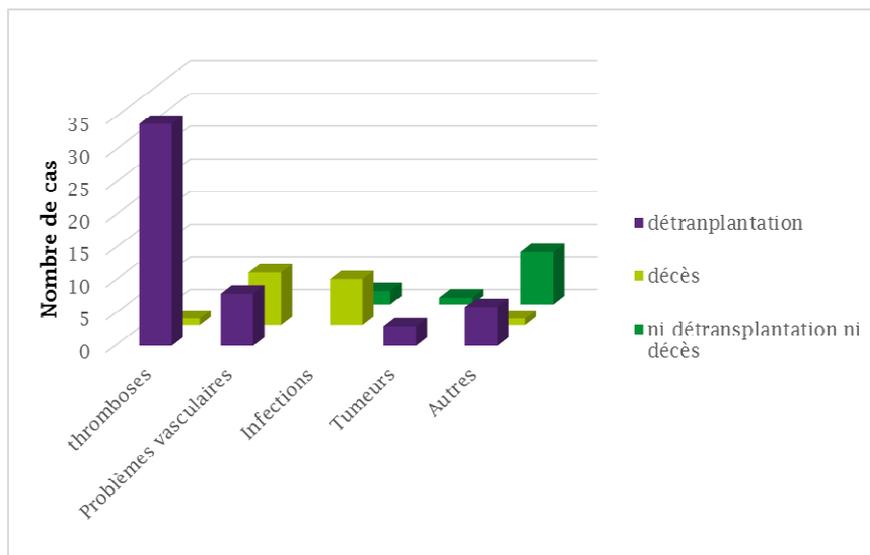


Fig. 16 : Typologie des déclarations des effets indésirables REIN



Histogramme 7 : Conséquences principales en fonction des typologies des effets indésirables



Complications de type vasculaires

- Les cas de thromboses rénales ou artérielles constituent l'effet indésirable le plus fréquent lors des greffes rénales (35 déclarations). Dans l'ensemble des cas, la survenue d'une

thrombose a conduit à une transplantectomie. Dans un cas, la détransplantation a été suivie par le décès du patient dans un contexte d'instabilité hémodynamique importante avec une imputabilité de niveau 3 (« probable »).

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 afin de faire un état de lieux 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.

Complications infectieuses

- 1 cas de tuberculose pulmonaire à 5 mois post-greffe rénale. L'origine de la contamination n'a pas été retrouvée à l'issue de l'enquête (sérologie du donneur négative). L'hypothèse d'une réactivation d'une tuberculose ancienne favorisée par l'immunosuppression a conduit à considérer l'activité de greffe comme « certaine » (niveau 4) ;
- 1 cas de tuberculose ganglionnaire chez un receveur rein/pancréas à 6 mois post-greffe ; en l'absence d'éléments complémentaires, l'imputabilité a été estimée « possible » (niveau 2).
- Septicémie/choc septique :
 - 1 choc septique réfractaire à *Citrobacter freundii* bactérie multirésistante productrice de BLSE ;
 - 1 choc septique à *Escherichia coli* BLSE (Bêtalactamase à spectre étendu) dont le point de départ est probablement urinaire ;Ces deux cas ont conduit aux décès des receveurs ; l'imputabilité n'a pu être évaluée. Néanmoins, les actions correctrices portent sur le renforcement de la maîtrise du risque infectieux lors des nécessités de sondage ou de décaillotage des voies urinaires en post-transplantation ;
 - 1 choc septique à J23 post-greffe sur pancréatite aiguë d'origine biliaire ;
 - 1 choc septique à J55 post-greffe sur péritonite d'origine biliaire ;
 - 1 choc septique à *Enterobacter aerogenes* associé à un arrêt cardio-respiratoire réfractaire dans le cadre d'un greffon issu d'un donneur vivant. L'enquête a montré que le patient ne présentait aucun signe infectieux ou inflammatoire lors de la reprise chirurgicale à J3 post-greffe pour fistule au niveau de l'anastomose urétéro-vésicale. L'état de choc probablement d'origine urinaire, est apparu le lendemain de la reprise. L'imputabilité, liée à la greffe et aux complications chirurgicales, a été évaluée à 4 « certaine ».

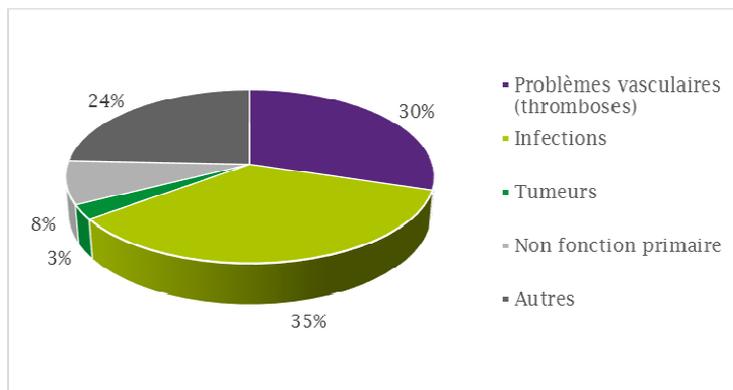
Complications de type tumoral

- 1 transplantectomie partielle après découverte d'un carcinome papillaire rénal de grade 3 de Fuhrman. L'imputabilité n'a pu être évaluée ;
- 1 transplantectomie après découverte d'un carcinome papillaire de sous type 1 de grade 2 de Fuhrman. L'imputabilité est de 4 « certaine » ;
- 1 cas de carcinome urothélial du greffon rénal qui n'a pas fait l'objet d'une détransplantation. L'imputabilité a été estimée à 3 « certaine ».

3.1.3 Problématiques foie

Les principales étiologies des 37 effets indésirables, dont 22 décès, déclarés en 2013 chez les receveurs hépatiques sont représentées dans la figure ci-dessous :

Fig. 17 : Typologie des déclarations des effets indésirables FOIE



Ont été notamment rapportées :

Complications de type vasculaires

- 1 cas de thrombose artériovoineuse dans un contexte d'ascite infectée à *E. coli* (imputabilité de niveau 4 « certaine ») ; le patient a pu bénéficier d'une deuxième transplantation, d'évolution favorable ;
- 1 décès suite à une thrombose généralisée du greffon dont l'imputabilité n'a pas été évaluable ;
- 8 décès dans un contexte d'hémorragie ou de choc hémorragique dont un receveur atteint d'un syndrome d'Alagille (imputabilité « possible » niveau 2 pour ce dernier cas) ;
- 1 décès suite à l'instabilité cardio-vasculaire et un arrêt cardio respiratoire en per-opératoire d'un receveur pris en charge pour une hépatite fulminante médicamenteuse ; l'imputabilité de l'activité de greffe a été estimée comme « certaine » (niveau 4).

Manifestations infectieuses

- 1 septicémie à *Bactéroïdes vulgatus* avec notion de liquide de conservation contaminé. L'évolution a été favorable sous antibiothérapie. L'imputabilité a été cotée à 3 « probable » ;
- 1 séroconversion pour l'hépatite C. L'imputabilité a été « exclue » (niveau 1) ;
- 1 défaillance hépatique puis multiviscérale dans un contexte d'infection à *Listeria*. L'imputabilité a été estimée à 3 « probable » ;
- 1 rupture d'anévrisme mycotique d'imputabilité « possible » (niveau 2) ;
- 1 décès par défaillance multiviscérale non documenté ;
- 3 décès par défaillance multiviscérale avec une imputabilité du greffon supérieur à 3 (3 « probable » et 4 certaine) ;
- 1 décès dans un tableau de pneumopathie infectieuse à *Pseudomonas aeruginosa*. L'infection étant connue en post-greffe chez le patient, l'imputabilité a été estimée de niveau 2 « possible » ;
- 1 décès par défaillance multiviscérale dans un tableau d'entérocolite à *Clostridium difficile* sur côlon toxique avec une imputabilité finale de niveau 1 « exclue/improbable » ;
- 1 décès dans un tableau de péritonite à *Candida* avec notion de liquide de conservation contaminé à *Candida albicans*. L'analyse des souches n'a pu être réalisée (imputabilité « non évaluable ») ;
- 1 décès dans un contexte de sepsis et de fongémie dont l'imputabilité n'a pu être évaluée ;
- 1 décès dans un contexte d'ischémie mésentérique existante dès la greffe et associée à une oblitération par *Rhizopus*, probablement d'origine digestive. Le greffon ayant été estimé par ailleurs comme étant de bonne qualité d'un point de vue fonctionnel, l'imputabilité a été considérée comme « exclue » (niveau 1).

Complication de type tumoral

- 1 diagnostic de carcinome peu différencié à 2 ans post-greffe. Le compte-rendu anatomopathologique a conclu à la présence d'un carcinome cellulaire mais non hépatocellulaire. L'imputabilité n'a pas été précisée.

Complications de type défaillance primaire

- 2 cas de non fonction primaire avec lésions d'ischémie. Les receveurs ont pu bénéficier d'une nouvelle greffe hépatique ;
- 1 cas de défaillance primaire non documenté. Le receveur a pu bénéficier d'une nouvelle greffe hépatique.

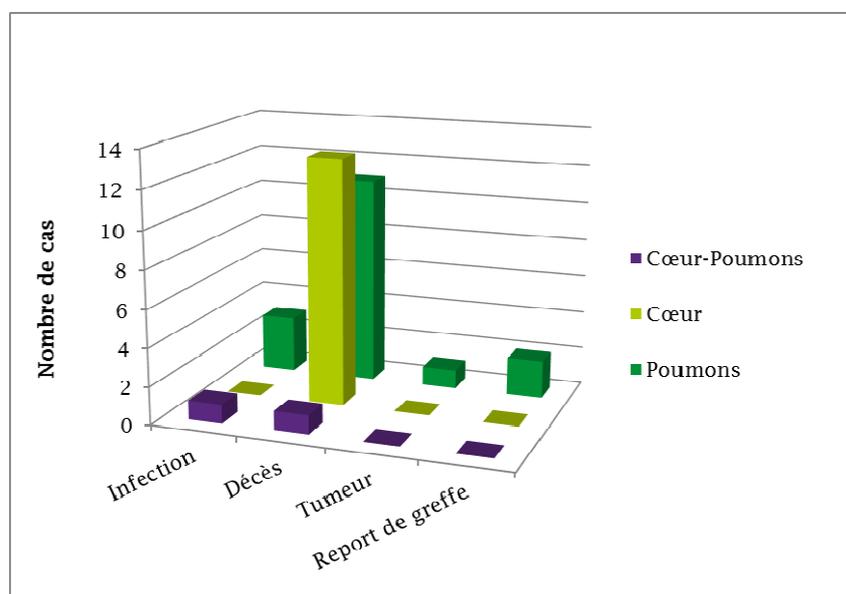
Autre complication ayant entraînée une détransplantation

- 1 rupture d'hématome sous-capsulaire du foie associée à un choc hémorragique ; l'enquête a montré qu'il s'agissait vraisemblablement d'un hématome spontané favorisé par les troubles de la coagulation. Le receveur a pu bénéficier d'une nouvelle greffe hépatique (imputabilité non évaluable).

3.1.4 Problématiques cœur et poumons

Les effets indésirables déclarés en 2013 chez les greffés pulmonaires (18) ou cardiaques (13) ou cardio-pulmonaires (1) sont regroupés ci-dessous :

Histogramme 8 : Typologie des déclarations des effets indésirables Poumons et/ou Coeur



Complications de types cardiaques et vasculaires entraînant un décès

Parmi les déclarations ayant une imputabilité élevée (niveaux 3 « vraisemblable/probable » et 4 « certaine ») ont été décrits :

- 1 cas de trouble du rythme brutal à J12 post-greffe cardiaque;
- 3 cas de défaillance multi-viscérale avec une imputabilité égale à 3 « probable »
 - chez un receveur cardiaque en post-opératoire immédiat,
 - chez un receveur pulmonaire à 3 mois de la greffe dans un contexte d'insuffisance respiratoire sur fibrose pulmonaire constituée réfractaire aux traitements
 - et chez un receveur cardiaque greffé en super urgence: le post-opératoire immédiat est marqué par une sortie du bloc sous ECLS (assistance extracorporelle) avec un ventricule gauche très hypokinétique et un sternum non refermé car mauvaise tolérance sur le plan hémodynamique. L'imputabilité a été estimée à 3 « probable » pour l'activité de greffe ;
- 2 cas d'hémorragies massive avec une imputabilité égale à 4 « certaine » à l'issue de l'enquête dans le cadre d'une part d'une chirurgie cardio-pulmonaire difficile avec perforation de la veine cave inférieure lors du branchement de la circulation extra-corporelle ; et d'autre part dans le cadre d'une greffe cardiaque chez un receveur irradié thoracique avec un risque vasculaire important ;
- 1 cas d'œdème pulmonaire associé à des problèmes d'hématose et d'hémodynamique en per-opératoire. Le greffon avait fait l'objet d'une mise sous machine à perfusion dans le cadre

d'un essai clinique. L'imputabilité du greffon et de l'activité de greffe a été estimée à 4 « certaine ».

- 1 cas d'insuffisance respiratoire, hémodynamique et neurologique à J54 post-greffe chez un receveur mono pulmonaire greffé en super urgence. L'imputabilité a été estimée à 3 « probable ».

Complications infectieuses

- 1 cas de septicémie à *Candida albicans* et *Streptococcus parasanguinis* chez un receveur cardio-pulmonaire dans un contexte de contamination du liquide de conservation à *Candida albicans*, *Streptococcus mitis/oralis/salivarius/constellatus* et *Citrobacter koseri*. L'enquête a montré que le récipient n'était pas hermétique à l'arrivée au laboratoire pour analyses bactériologiques. Le typage des souches de *Candida albicans* des PTA et des hémocultures du patient ayant mis en évidence des souches différentes, l'imputabilité du greffon a été considérée comme « exclue » (niveau 1) ;
- 1 cas de contamination à *Candida tropicalis* et *Candida albicans* retrouvés dans le liquide broncho-alvéolaire à 5 jours post-greffe pulmonaire avec une imputabilité de niveau 2 « possible » pour le greffon ;
- 1 cas de choc septique d'origine pulmonaire dans un contexte de contamination du liquide de conservation à *Staphylococcus aureus*, résistant à l'érythromycine avec une imputabilité de niveau 4 « certaine » ;
- 1 cas d'infection résolutif sous *Candida* dans un contexte de contamination du liquide de conservation, du liquide broncho-alvéolaire et du frottis de bronche positifs à *Candida albicans*. L'imputabilité a été estimée à 2 « possible ».

Les cas de complications infectieuses associées au décès du receveur sont :

- 1 cas d'endocardite à *Aspergillus* à 86 jours post-greffe pulmonaire avec une imputabilité égale à 3 « vraisemblable » ;
- 3 chocs septiques dont 2 post-greffe pulmonaire et 1 post-greffe cardiaque avec des niveaux d'imputabilité « exclus » (niveau 1)
- 1 pneumopathie avec troubles ventilatoires chez un receveur cardiaque dans un contexte de contamination des prélèvements pulmonaires et d'hémocultures positives à *Serratia marescens*. L'imputabilité a été estimée à 2 « possible ».

Autres complications n'ayant pas entraîné de décès

- 1 cas de rechute d'un lymphome chez un greffé pulmonaire ;
- 2 pertes de greffons pulmonaires suite à une défaillance de la machine à perfusion d'organe ; les receveurs étaient anesthésiés.

3.1.5 Problématiques pancréas

7 effets indésirables associés à une greffe pancréatique ont été déclarés. L'ensemble des déclarations concerne des détransplantations dont le niveau d'imputabilité a été estimé égal à 4 « certain ».

- 3 détransplantations dans un contexte de thrombose veineuse précoce dont
 - un cas de torsion anastomotique ;
 - un cas associé à une coagulopathie grave ;
 - un cas associé à un œdème pancréatique pré-existant à la transplantation, le compte-rendu d'anatomopathologie ayant montré l'existence de nombreuses travées fibreuses plus ou moins épaisses avec une fibrose supérieure à 50% ;
- 1 détransplantation dans un contexte de thrombose artérielle ;
- 2 détransplantations dans un contexte de thrombose artério-veineuse ;
- 1 détransplantation suite à un choc hémorragique au niveau du greffon probablement dû à une contusion non décelée lors du prélèvement. Le choc hémorragique a secondairement conduit à une perforation duodénale.

S'agissant des deux greffes associant pancréas-reins, seuls les pancréas ont fait l'objet d'une détransplantation suite aux thromboses des greffons pancréatiques (voir 3.1.2 Problématiques rein).

3.1.6 Problématiques intestins

Une détransplantation à 3 jours post-greffe pour thrombose veineuse et artérielle avec nécrose du greffon a été déclarée en biovigilance. L'imputabilité a été estimée à un niveau égal à 3 « probable » considérant les facteurs de risque liés au greffon notamment la petite taille du donneur (11kg) et l'absence de prothèses vasculaires (segment d'aorte et de veine cave du donneur) pour permettre les reconstructions vasculaires lors de la greffe.

3.1.7 Conclusion sur les effets indésirables « organes »

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les activités de greffes d'organes poursuit son augmentation progressive, soit 33% de déclarations supplémentaires (156 en 2013 versus 117 en 2012). La part de déclarations des correspondants locaux de biovigilance en poste dans des établissements autorisés pour les prélèvements ou pour les greffes devient plus importante (150/156 déclarations). 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.

Ce circuit permet au CLB de l'établissement, seul en capacité de collaborer étroitement avec les équipes de prélèvement ou de greffe ainsi qu'avec la structure de coordination hospitalière de prélèvement, de procéder aux investigations nécessaires dans le cadre des enquêtes de biovigilance. Par ailleurs, ce circuit assure un ancrage local indispensable à la vérification des mesures correctives mises en œuvre le cas échéant.

En ce qui concerne les typologies d'effets indésirables, force est de constater que certains événements restent considérés comme des indicateurs de compliance (EI « attendus ») au système de notification et sont ainsi probablement 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 2013 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.

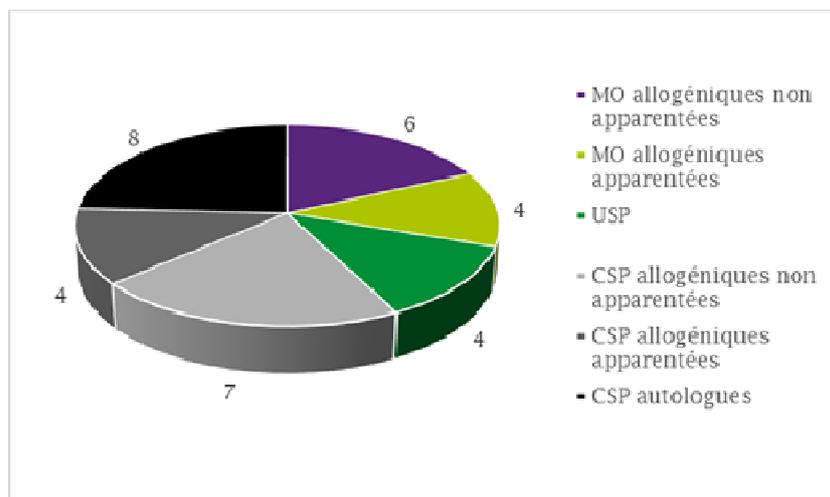
En ce qui concerne le nombre de déclarations d'effets indésirables inattendus ou dont les mesures correctives normalement efficaces ont failli ou n'ont pas été prises, celui-ci reste encore faible et le recueil de ces événements doit être amélioré.

3.2 Evénements CELLULES

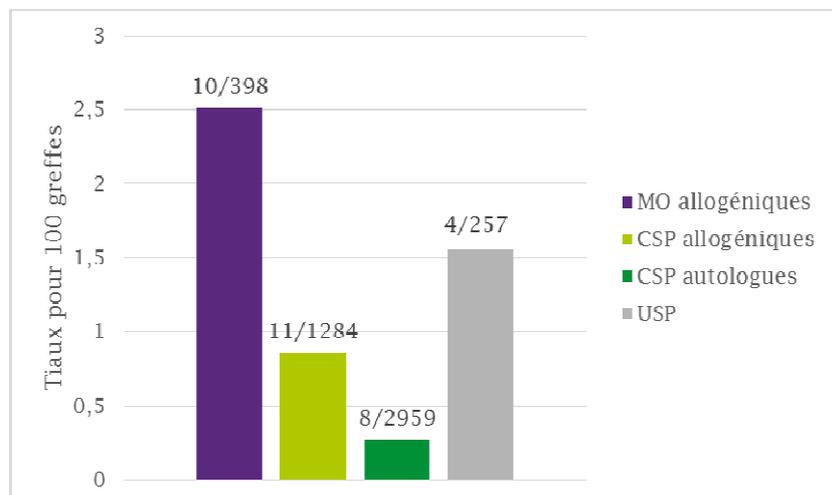
3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES

112 déclarations « cellules » (33 déclarations d'EIs et 79 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2013. Les figures ci-dessous illustrent d'une part la répartition des 33 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. 18 : Nombre total d'EIs par type de Cellules-PTC



Histogramme 9 : 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 (0,27 EI pour 100 greffes en 2013 et 0,24 EI pour 100 greffes en 2012).

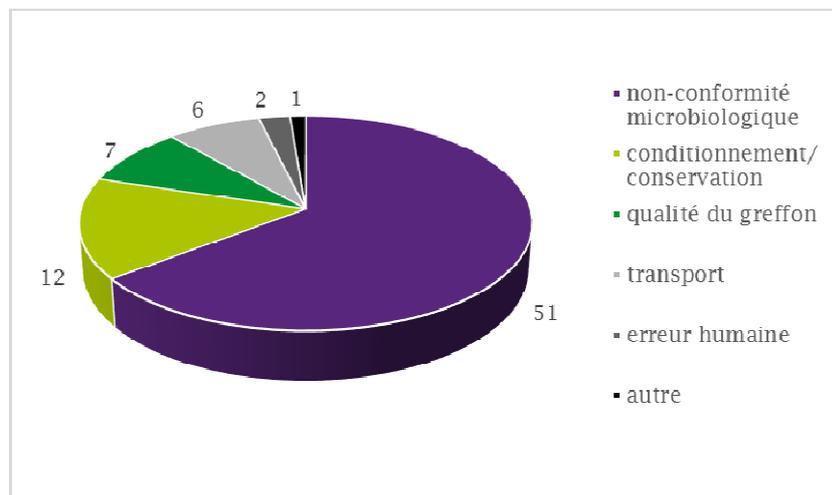
Dans le cadre des greffes de CSH à usage orthopédique aucun effet indésirable n'a été déclaré à la cellule de biovigilance. De même, aucun effet indésirable n'a fait l'objet d'une déclaration dans le cadre des greffes de moelles osseuses autologues dont le nombre reste faible (7 greffes en 2013 et 9 greffes en 2012).

Il est à noter que parmi les 33 effets indésirables déclarés en 2013, 5 ont concerné des donneurs sains volontaires.

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 0,52% (soit 1 EI déclaré toutes les 192 administrations/greffes)

Typologie des principaux incidents concernant les préparations de thérapie cellulaire

Fig.19 : Répartition des déclarations d'incidents « cellules/PTC »



En 2013, les 79 déclarations d'incidents survenus au cours de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à l'administration des PTC ont principalement concerné :

⇒ 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 (37 déclarations sur 51 concernent des moelles osseuses). 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, fuites, fissures de poches, éclatements de poches)¹ sans lien avec un lot spécifique de dispositifs médicaux ;

⇒ 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 ;

⇒ 6 problématiques « transport » dont 1 passage du dry-shipper sous les rayons X lors du transport, 3 cas de dry-shipper insuffisamment remplis d'azote, 2 erreurs de contrôle de température pendant le transport et à réception. Concernant cette catégorie d'incident, l'année 2013, comme l'année 2012, est marquée par une baisse des déclarations. Pour rappel, des recommandations relatives « [au] transport des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées » ont été publiées en octobre 2012 sur le site de l'ANSM afin de sensibiliser les acteurs impliqués et d'harmoniser les pratiques.

⇒ des erreurs humaines liées au non-respect des procédures et aboutissant à la perte d'un greffon: 1 oubli de poches dans l'appareil de congélation et 1 erreur de typage HLA suite à une probable inversion d'étiquettes.

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 8 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 déclarations ont notamment consisté en :

- 1 manifestation allergique de type crise d'asthme lors du prélèvement. Le malaise s'est renouvelé lors de la seconde cytophérèse. En l'absence de trouble du rythme et de manifestation clinique d'hypocalcémie associée (dans ce cas, une injection de gluconate de calcium était associée à la cytophérèse), l'allergie au citrate a été l'hypothèse retenue avec un niveau d'imputabilité « possible » (niveau 2) ;
- 1 cas de nausées, vomissements, diarrhées lors de la mobilisation ;
- 2 manifestations d'intolérance immédiate : 1 cas de troubles du langage associés à un coma vigile, 1 choc hypotensif avec douleurs abdominales et 1 perte de connaissance ayant entraîné la chute du patient avec un choc frontal (imputabilité de niveau 4 « certaine ») ;
- 1 cas d'épisodes fébriles lors de la réinjection et à J7 et J9 post-greffe ; la poche présentait une micro fuite à la décongélation. L'imputabilité a été évaluée à 2 "possible", vu la négativité du contrôle microbiologique du produit et l'absence de germes en cause chez le patient ;
- 1 malaise hypocalcémique sévère, malgré une supplémentation calcique, avec perte de connaissance ; le prélèvement a été interrompu ;
- 1 panne prolongée d'électricité ayant conduit à effectuer un nouveau prélèvement chez un patient et à reporter la greffe.

3.2.3 Problématiques CSP allogéniques

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les CSP allogéniques est également relativement faible (11 déclarations en 2013 versus 13 en 2012 et 10 en 2011), mais avec 2,5 fois moins de greffes que les CSP autologues, la part des EI est donc plus importante (0,85 EI pour 100 greffes versus 0,27 EI pour 100 greffes). Ces 11 déclarations sont résumées ci-après.

- 3 déclarations concernant des donneurs :
 - 1 cas de lymphome folliculaire de bas grade chez un donneur allogénique non apparenté de CSH et de DLI prélevé en 2009. L'imputabilité a été estimée « exclue » (niveau 1). Aucun effet indésirable potentiellement en lien avec ce cas n'a été déclaré chez le receveur ;
 - 1 malaise hypocalcémique sévère lors du prélèvement par aphérèse de CSH d'un donneur apparenté justifiant une prise en charge hospitalière et l'interruption de la cytophérèse. L'hypocalcémie est un effet connu et bien documenté de ce type de prélèvement. Il n'existe pas de supplémentation systématique mais les donneurs (ou les patients) sont informés de la possibilité de survenue de symptômes cliniques en rapport avec l'hypocalcémie et de la nature des symptômes. En cas de survenue, du gluconate de calcium est le plus souvent administré. En ce qui concerne ce cas, l'enquête n'a pas permis d'identifier avec certitude la cause de ces manifestations hypocalcémiques sévères. Les réactifs et consommables ont par ailleurs été mis hors de cause. Les circonstances ont conduit à re-prélever ce donneur ; une substitution calcique a été mise en place en parallèle avec le traitement de mobilisation par le G-CSF, et du calcium a été administré par voie IV pendant l'unique séance de cytophérèse associée à des mesures séquentielles de la calcémie pendant le prélèvement. Il n'est pas survenu de symptôme en relation avec une éventuelle hypocalcémie au cours du second prélèvement. L'enquête a été close avec un niveau d'imputabilité égale à 4 « certain » ;
 - 1 cas de décompensation psychiatrique chez un donneur de CSH allogéniques non apparenté.
- 2 cas de manifestations d'intolérance à l'administration (frissons, hyperthermie, tachycardie, dyspnée). Dans le premier cas, chez un patient déjà victime d'un ALI, notamment d'origine infectieuse, et compte-tenu de la chronologie, la survenue d'une aggravation de l'état respiratoire dans la période per ou post-administration laissait évoquer un TRALI. Néanmoins, l'enquête de biovigilance a montré que la recherche d'anticorps anti-HLA et anti-granuleux

était négative et permettait d'exclure cette hypothèse. S'agissant d'une aggravation sur un mode pulmonaire de la pathologie infectieuse pré-existante, conduisant au décès du patient, l'imputabilité a été considérée comme « exclue » (niveau 1) ; concernant le second cas, le TRALI n'a pas pu être confirmé ;

- 1 septicémie à *Staphylococcus haemolyticus* à J7 post-greffe. L'origine de l'infection n'a pu être déterminée précisément (imputabilité de niveau 2 « possible) ;
- 1 décès dans un contexte d'infection à *Aspergillus* ; l'imputabilité est « exclue » (niveau 1) ;
- 1 non prise de greffe confirmée par myélogramme et absence de sortie d'aplasie à J30 dans un contexte de cytolyse hépatique liée au conditionnement ; le greffon étant conforme aux spécifications, l'imputabilité a été considérée comme « exclue » (niveau 1) ;
- 1 décès en aplasie d'un receveur d'un greffon pauvre. La réponse périphérique particulièrement faible à la mobilisation (5 CD34/ μ L) a conduit à prélever la moelle osseuse du donneur plutôt que d'effectuer une seconde cytophérèse. Aucun élément hématologique ou antécédent ne laissait préfigurer une mauvaise réponse à la mobilisation du donneur. L'imputabilité a été considérée comme « probable » (niveau 3). Ce type de déclaration pose la question de la stratégie thérapeutique adoptée lorsque le donneur de CSP est mauvais ou non répondeur ;
- 1 cas d'œdème pulmonaire aigu en post-administration avec transfert en réanimation médicale, d'évolution favorable ;
- 1 non prise de greffe dans un contexte d'infections à CMV et adénovirus concomitante.

3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques et autologues

10 déclarations concernant des moelles allogéniques ont été reçues en 2013 (versus 12 en 2012 et 2 en 2011) :

- 2 déclarations concernant des donneurs sains :
 - 1 cas de leucémie myéloïde chronique chez un donneur de moelle osseuse allogénique prélevé dans le cadre d'une greffe apparentée en 1999. L'imputabilité a été estimée « exclue » (niveau 1). Aucun effet indésirable potentiellement en lien avec ce cas n'a été déclaré chez le receveur ;
 - 1 cas d'infection au niveau du site de prélèvement chez un donneur de moelle osseuse. Le germe responsable de l'infection n'a cependant pas pu être recherché.
- 2 sorties tardives d'aplasie associées à une pancytopénie. Les patients sont par la suite décédés dans des contextes de sepsis ;
- 1 décès sur sepsis à *Escherichia coli* compliqué d'une mucor mycose chez un patient aplasique sur non prise de greffe. L'imputabilité a été considérée comme « probable » (niveau 3) ;
- 2 non prises de greffe sans cause évidente retenue (greffon conforme aux spécifications). Les patients, dont un poly-immunisé ayant des antiHLA en quantité importante, ont pu bénéficier d'une seconde greffe ;
- 1 décès dans un contexte de sepsis avec insuffisance rénale ;
- 1 décès sur greffon pauvre (imputabilité égale à 3 « probable ») ;
- 1 sortie d'aplasie tardive sur greffon pauvre.

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 2013 versus 4 en 2012 et 3 en 2011) mais non négligeable au regard du relatif faible nombre de greffes effectuées (257 greffes) :

- 4 absences de prise de greffe : dans tous les cas, les cordons présentaient des spécifications conformes (richesse du greffon). Dans 2 cas, aucune hypothèse n'a permis d'expliquer la non prise. Dans un cas, le patient présentait une maladie métabolique, considérée comme potentiel facteur de risque. Enfin, l'échec de prise du 4ème cordon a abouti au décès du receveur dans un contexte d'infection à mucormycose sans lien avec le greffon.

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

Une déclaration d'incident concernant une préparation de photochimiothérapie extra-corporelle (PCE) inférieure aux spécifications demandées. L'enquête a montré qu'il s'agissait d'un défaut technique lié à la machine : la présence d'agrégats de thrombocytes a rendu difficile l'identification de la « couche » de lymphocytes, à l'origine du faible rendement du prélèvement.

Concernant l'administration de CSH médullaire à usage orthopédique, aucune déclaration d'effet indésirable n'a été réceptionnée en 2013. Trois déclarations d'incidents faisant état de contrôles bactériologiques positifs (2 *Propionibacterium acnes* et 1 staphylocoque à coagulase négative) 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 »

Le nombre de déclarations concernant les activités cellulaires qui avait particulièrement augmenté en 2012 (+87% d'incidents déclarés et +43% d'effets indésirables en 2012 par rapport à 2011) s'est stabilisé en 2013 (112 déclarations en 2013 versus 115 en 2012, avec une répartition identique entre EI et incidents entre les 2 périodes). Néanmoins, la sous-déclaration des événements « repères » (non-prise ou rejet) persiste puisque seules 8 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.

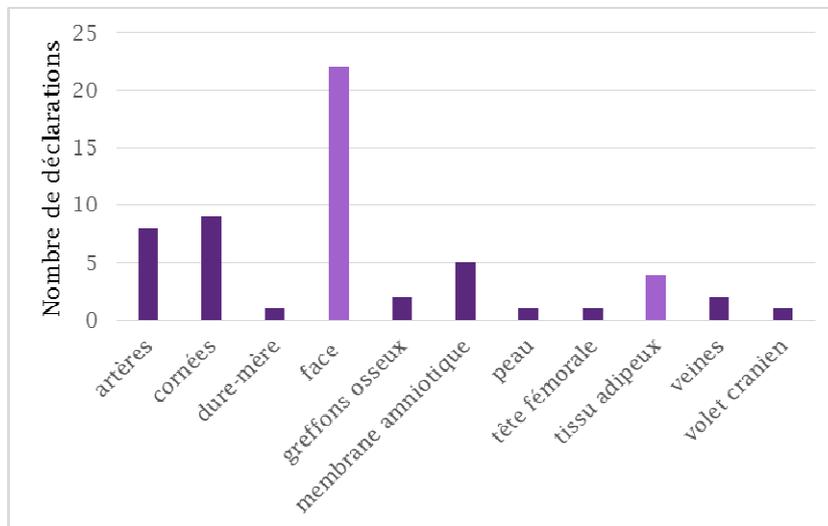
Concernant les incidents, la diffusion, fin 2012, de nouvelles recommandations de transport a permis de vérifier en 2013 la persistance de la tendance favorable concernant la limitation de l'impact des problématiques liées au transport des CSH.

3.3 Evénements TISSUS

3.3.1 Généralités effets indésirables et incidents TISSUS

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

Parmi les 56 effets (27 I et 29 EIs) réceptionnés en biovigilance à l'ANSM, 30 déclarations concernent des tissus utilisés en routine et 26 des tissus utilisés dans le cadre d'essais cliniques (face et tissu adipeux). En effet, s'agissant des recherches biomédicales portant sur un tissu, les déclarations des événements indésirables et des incidents survenant au cours de l'essai doivent être réalisées conformément aux dispositions relatives à la Biovigilance (art. R1123.38 et art. R1211-29 et suivants du CSP). A ce titre, il est rappelé aux promoteurs que l'investigateur doit signaler au CLB de son établissement tous les incidents, risques d'incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux greffons mais aussi ceux liés aux activités, notamment de greffe ou d'administration, dans le respect des délais prévus par la réglementation. Ces déclarations doivent également être adressées au promoteur de l'essai clinique par l'investigateur. Par ailleurs, il est rappelé que la réglementation ne prévoit pas, pour les tissus et les organes, d'événements, d'effets ou d'incidents « attendus » qui ne devraient pas faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM.



Neuf déclarations (I et EIs) concernaient des receveurs de cornées et 22 une greffe de tissu composite allogénique dans le cadre d'un essai clinique de greffe de face. Rapportés au nombre de greffes de cornées ou de patients greffés de face (7 inclusions), la part respective des événements est de 0,22% pour les cornées et 30% pour la greffe de face (voir ci-dessous le descriptif de l'événement).

Le nombre de déclarations d'incidents, après avoir considérablement augmenté en 2012 avec 39 déclarations (versus 8 en 2011), diminue en 2013 avec 23 déclarations, hors essais cliniques ; elles concernent principalement 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) et concernent 65% des déclarations tissus reçues (15/23). La majorité de ce type d'incidents est mis en évidence en post-greffe dans un délai inférieur à 15 jours.

3.3.2 Problématiques vaisseaux

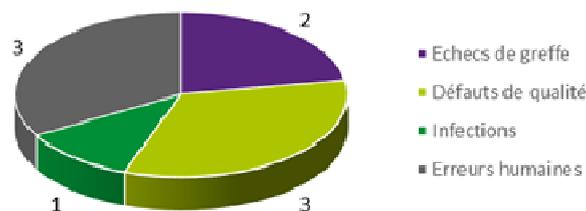
Parmi les 10 déclarations relatives aux vaisseaux (8 artères et 2 veines) :

- Contrôles hors spécification
 - 7 cas de contamination des milieux de transports ou de congélation

- 1 cas d'erreur de conditionnement contenant un greffon veineux en lieu et place d'un carrefour bi-iliaque. Cette non-conformité a entraîné une augmentation du délai de l'intervention mais sans autre effet indésirable chez le receveur.
 - Problème de transport
 - 1 annulation de greffe suite au non-respect des modalités de transport et de conservation d'un greffon veineux. L'enquête a montré que les modalités de conservation à réception n'avaient pu être respectées (greffon à conserver dans une enceinte réfrigérée à +2/+8°C à réception ou à température ambiante durant 48h) dans la mesure où les heures de départ et d'arrivée du greffon n'étaient pas indiquées sur l'emballage. Le patient étant anesthésié, cette déclaration a été enregistrée en tant qu'évènement indésirable.
- Pour rappel, la décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives notamment au transport des tissus, précise que la livraison de ce type de greffon doit être accompagnée d'un document de distribution et d'une fiche de transport.
- Echec de greffe
 - 1 cas de lâchage d'anastomose de vaisseaux artériels ayant conduit au décès du patient. L'enquête a montré que cette défaillance de l'anastomose était secondaire à un sepsis persistant en pré-greffe malgré l'antibiothérapie. L'imputabilité a été considérée comme exclue (niveau 1).

3.3.3 Problématiques cornée

Les 9 déclarations concernant les cornées se répartissaient comme suit (Figure. 19) :



- Echecs de greffe
 - 2 rejets de greffe endothéliale
- Défauts de qualité
 - 1 cas de contrôle du milieu de déturgescence positif à *Sphingomonas paucimobilis* ;
 - 1 cas de contrôle du milieu de déturgescence positif à *Myroides sp* ;
 - 1 cas de contrôle du milieu de transport positif à *Paenibacillus glucanolyticus/lautus*.

Aucun de ces incidents n'a conduit à une manifestation clinique chez les receveurs.
- Infection
 - 1 cas de séroconversion Hépatite C. Dans la mesure où les receveurs de foie et de reins, issus du même donneur (dont la sérologie était négative) ont une sérologie négative à ce jour, la possibilité d'une séroconversion chez le receveur de cornée par le biais du greffon a été considérée comme exclue.
- Erreur humaine
 - 2 pertes de greffons suite à une forte pression interne à l'ouverture du conditionnement ayant entraîné la chute des greffons au sol. Ces déclarations, liées à des défaillances matérielles, ont également fait l'objet d'investigations parallèles en matériovigilance auprès des fabricants. Aucun problème de matière première n'a été mis en évidence dans ce cadre ;
 - 1 discordance de résultats lors de la qualification du greffon entre le site de prélèvement et le plateau de qualification des donneurs.

Conformément au plan d'action entériné en 2010 (cf. rapport annuel de biovigilance 2010), le groupe de travail « greffes en ophtalmologie » a publié une fiche de signalement spécifique aux effets indésirables post-greffes de cornées dans le but d'inciter les professionnels de santé à déclarer les événements indésirables et de disposer des données de suivi pour situer les pratiques au regard des données internationales. Force est de constater que cette fiche, mise à disposition des professionnels en juillet 2011 accompagnée d'un courrier les incitant à la tester en effectuant une analyse rétrospective ciblée des principaux effets indésirables graves observés sur une cinquantaine de greffe n'a pas encore trouvé écho dans le système de biovigilance post-greffe cornéenne.

3.3.4 Problématiques membranes amniotiques

5 déclarations d'incident ont été adressées à la cellule de biovigilance :

- 3 cas de contamination de liquide de conservation de fragments de membranes amniotiques dont 2 à *Staphylococcus epidermidis* et 1 à *Propionibacterium acnes*. Ces contaminations n'ont pas eu de conséquences chez les receveurs ;
- 2 pertes de greffons suite à un défaut de conditionnement (rupture du fond d'un pot et mauvaise fermeture d'une bague d'inviolabilité).

3.3.5 Problématiques peau

Une déclaration concernant une contamination post-greffe de greffons de peau à *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes*. L'enquête de biovigilance a montré que :

- le contrôle microbiologique du milieu de prélèvement/transport était négatif ;
- les fragments cutanés contaminés par certains germes saprophytes ne sont pas détruits et peuvent être délivrés, après accord du clinicien, en cas de pénurie. Les fragments non contaminés sont délivrés prioritairement.
- les complications notamment infectieuses observées chez le patient, brûlé à 50%, n'étaient pas en rapport avec cet incident. L'évolution de la greffe a par ailleurs été favorable.

D'une manière générale, l'information des services de greffes cutanées sur la présence possible de germes commensaux de la peau sur les lambeaux (en faible quantité et virulence) devrait être signalée car le procédé mis en œuvre n'a pas vocation à être "stérilisant".

3.3.6 Problématiques greffons osseux

5 déclarations (4 I et 1 EI) concernant des greffes de tissus osseux ont été adressées en 2013, ce qui reste particulièrement faible au regard du nombre de produits greffés (0,02%) :

- 1 erreur de conditionnement d'un greffon : une héli-tête fémorale a été délivrée au lieu d'une tête fémorale entière. L'enquête a montré qu'il y avait eu une erreur au moment du conditionnement du greffon, la notion d'héli-tête ayant été omise par le chirurgien préleveur sur le bordereau mentionnant les caractéristiques du greffon. Afin de palier ce type d'incident, il a été décidé de recourir à des pots transparents permettant un contrôle visuel du greffon à réception à la banque de tissus. Cet incident a conduit le chirurgien greffeur à modifier sa stratégie opératoire, sans conséquence clinique pour le patient ;
- 1 rupture de soudure à la décongélation d'une poche contenant un fémur. Devant le risque de non stérilité, le greffon a été détruit. Cet incident a également conduit le chirurgien greffeur à modifier sa stratégie opératoire, sans conséquence clinique pour le patient. Cet incident a également fait l'objet d'une déclaration en matériovigilance, s'agissant d'un dispositif médical. Les investigations menées par le fabricant n'ont pas permis de déterminer avec certitude la cause de cette rupture d'autant plus que la poche ne lui a pas été retournée pour expertise. Ce type d'incident est généralement lié à une infiltration de l'azote liquide dans la poche en raison d'un problème de soudure ou d'air insuffisamment chassé lors du conditionnement. Lors de l'expansion de l'azote à la sortie de la cuve, il y a rupture d'une soudure ou éclatement de la poche. Afin de limiter ce risque, le fabricant vérifie unitairement les poches quant à l'étanchéité et la qualité des soudures faites lors de la production par une mise sous pression. Ce type d'incident, connu, est rarement lié au dispositif médical mais le plus souvent au conditionnement du greffon ;
- 1 greffe d'un produit Puros® (poudre d'os) alors que le produit était en quarantaine. Cette déclaration pose par ailleurs la question de l'usage des produits d'origine humaine, en

particulier les greffons osseux utilisés en dentisterie, en cabinet de ville. La distribution de ce type de produit est effectuée de manière nominative sur ordonnance aux chirurgiens dentistes. Les produits non greffés ne sont pas stockés ; ils sont repris par la banque. S'agissant de cette déclaration, l'ensemble de la traçabilité a été vérifiée auprès du chirurgien concerné, en coordination avec la banque de tissus ;

- 1 contamination d'un volet crânien à *Propionibacterium acnes*.

Enfin, la cellule de biovigilance a reçu via le Réseau National de Surveillance de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob de l'InVS (RNS-MCJ) une information relative à survenue d'un cas de MCJ iatrogène en lien avec une greffe d'origine humaine. Il s'agit d'une patiente, opérée en 1992 d'une hernie discale lombaire avec une suture par un fragment de Lyodura® (dure-mère lyophilisée et irradiée prélevée sur des cadavres). Pour mémoire, les greffons de dure-mère ont été soumis dès 1987 à un traitement par la soude dans des conditions conformes aux recommandations de l'OMS, puis interdits et remplacés par des fragments synthétiques après 1993. L'ancienneté de la greffe n'a pas permis de retrouver des informations, dans le dossier de la patiente ou dans les archives de la pharmacie de délivrance du CH greffeur, concernant le lot et la date de fabrication du greffon. En l'absence de traçabilité, l'imputabilité n'a pu être évaluée.

3.3.7 Problématiques tissus utilisés en recherches biomédicales

Les tissus composites sont actuellement utilisés pour un usage thérapeutique dans le cadre de recherches biomédicales pour, à terme et en fonction des résultats, devenir des alternatives thérapeutiques utilisées en routine dans les activités de greffe.

La biovigilance est également applicable aux recherches biomédicales (art. R1123-38) pour les produits mentionnés à l'article R1211-29 à l'exception des préparations de thérapie cellulaire. A ce titre, il est rappelé aux promoteurs que l'investigateur doit signaler au CLB de son établissement tous les incidents, risques d'incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux greffons mais aussi ceux liés aux activités, notamment de greffe ou d'administration, dans le respect des délais prévus par la réglementation. Il faut également noté que la réglementation ne prévoit pas, pour les tissus et les organes, d'évènements, d'effets ou d'incidents « attendus » qui ne devraient pas faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM.

3.3.7.1 Tissus composites allogéniques

Dans le cadre d'un essai clinique portant sur la reconstruction de la face par allotransplantation de tissus composites, l'ANSM a été destinataire d'un rapport de synthèse reprenant les données de faisabilité et de suivi des patients greffés. Certains évènements, survenus entre 2009 et 2012 n'ayant pas fait l'objet d'une déclaration auprès de l'ANSM, 22 déclarations (initiales et de suivi) ont été adressées à la cellule biovigilance. Au total 16 effets indésirables ont été notifiés chez 7 patients.

Les principaux effets indésirables sont liés :

- aux indications de la greffe (mobilisation tumorale dans les neurofibromatoses) ;
- aux difficultés de prélèvements (maîtrise du geste, lésions d'ischémie-reperfusion lorsque le délai d'ischémie froide est prolongée) ;
- à la technique chirurgicale (notamment lorsque les axes vasculaires des receveurs ont été profondément remaniés à la faveur d'opérations antérieures, échec partiel en termes de fonctionnalité ...) ;
- au risque infectieux, qu'il s'agisse d'infection bactérienne (portage de bactéries multi résistantes en pré-greffe) ou virale (problématique des mismatch CMV et des manifestations de rejets) ;
- aux rejets (maîtrise parfois délicate dans les contextes d'infections itératives) ;
- à la iatrogénie des traitements immunosuppresseurs (insuffisance rénale).

La cellule de biovigilance a rencontré le promoteur afin de faire le point sur le circuit de biovigilance dans les essais cliniques et de rappeler aux investigateurs coordonnateurs et aux promoteurs leurs obligations de déclaration auprès du CLB et de l'ANSM dans les délais prévus par la réglementation.

3.3.7.2 Tissu adipeux

4 déclarations d'incidents ont été déclarées dans le cadre d'une recherche biomédicale relative à l'utilisation de CSM issues du tissu adipeux dans le traitement de l'arthrose du genou. Ces déclarations concernent des contaminations à *Staphylococcus* lors de prélèvements autologues, chez 4 patients différents. Les produits n'ont pas été injectés aux patients qui ont fait l'objet d'un second prélèvement.

3.3.8 Conclusion sur les événements « tissus »

Le nombre de déclarations concernant les tissus reste faible (0,18%) 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

31 déclarations relatives aux produits thérapeutiques annexes ou aux médicaments entrant en contact avec les organes/tissus/cellules/lait ont été adressées en biovigilance. La majorité des déclarations (27/31) concernent des incidents :

- 2 d'entre elles concernaient 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[®], solution de stockage hypothermique pour organes abdominaux (rein, foie, pancréas) de l'Institut Georges Lopez. La formation de précipités constitués de cristaux spécifiques, de type « flocons » blancs, est observée en cas de congélation des poches de conservation d'organes. Dans le cas où, suite à un épisode de congélation et de décongélation, les poches sont ensuite exposées à des températures cette fois supérieures à 8°C, ces précipités disparaissent graduellement.

Ce type de phénomène, (un cas déclaré en 2012) peut être provoqué par deux motifs principaux :

- un dysfonctionnement du matériel de réfrigération utilisé pour conserver les poches. Les hôpitaux sont équipés de matériel adapté pour la conservation des produits à usage médical devant être conservés à une température contrôlée, telles que les solutions de conservation d'organes. Ils mettent aussi en place les procédures souhaitables pour le contrôle du bon fonctionnement de ce matériel, à travers notamment des contrôles réguliers de la température, manuellement ou via le biais de sondes. Ces mesures permettent de contrôler la bonne conservation des poches de solution de conservation d'organes et participent à la maîtrise du risque de dysfonctionnement du matériel de réfrigération ;
- un accident. Dans un contexte de prélèvement d'organes, il peut arriver que la poche de solution de conservation soit stockée en contact avec une source de froid inappropriée (parois de réfrigérateurs, glaçons ou glace pilée...), ce qui provoque le refroidissement de la solution à une température inférieure à +2°C.

La notice d'utilisation et l'étiquette d'IGL-1[®] précisent les conditions de température de stockage et la réalisation d'un contrôle visuel pour la détection d'éventuel précipité. Le cas échéant, les poches doivent être écartées.

Ces déclarations ont fait l'objet d'une part d'une enquête auprès des centres hospitaliers concernés : aucun dysfonctionnement du matériel de réfrigération n'a été décelé. Et d'autre part, le fabricant a procédé à une analyse qui n'a pas mis en évidence d'anomalie de lot susceptible d'être à l'origine du défaut.

- 1 déclaration de contamination du foie à *Enterobacter cloacae*. L'enquête de biovigilance a montré que cette contamination était vraisemblablement liée à l'activité de greffe et non pas au contrôle qualité du PTA.
- 10 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 14 déclarations de suivi d'information (retour des banques concernées par l'utilisation des lots concernés).

Les 4 déclarations d'effets indésirables reçues en 2013 concernent des mésusages liés à l'utilisation de la solution Custodiol®, solution de rinçage et de stockage hypothermique pour organes de la société Eusapharma. Ces déclarations ont également été faites en pharmacovigilance. En effet, certains schémas d'administration revendiquaient un usage *in vivo* de ce produit thérapeutique annexe pour l'obtention d'une cardioplégie provoquée, bien qu'aucune autorisation nationale pour un statut de médicament n'ait été délivrée (NB : l'administration *in vivo* de ce produit pour l'obtention d'une cardioplégie nécessite le statut de médicament). Une rencontre avec le fabricant a eu lieu à l'ANSM en décembre 2013 pour évoquer ce point d'ordre réglementaire (régularisation de la mise sur le marché en tant que médicament de cette solution qui bénéficie par ailleurs d'une telle autorisation dans d'autres pays européens). En parallèle, le fabricant a adressé un courrier à l'ensemble des utilisateurs de la solution Custodiol® ainsi qu'à la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire afin de rappeler les modalités d'utilisation du PTA.

3.5 Événements LAIT

Concernant le lait maternel à usage thérapeutique, aucune déclaration d'effet indésirable ou d'incident n'a été adressée en biovigilance.

La déclaration reçue concernait un incident relatif à la distribution de lait maternel à usage alimentaire, c'est-à-dire un don personnalisé d'une mère pour son propre enfant. Il s'agit d'une erreur d'attribution à un autre enfant de lait maternel cru issu d'une mère présentant une hépatite B chronique. L'enfant qui a reçu le lait a bénéficié d'une vaccination par Engerix B et d'un suivi sérologique et clinique. Ce type de déclaration est à la frontière des attributions de la biovigilance puisqu'il ne s'agit pas d'un lait à usage thérapeutique.

Cette sous-notification témoigne de la méconnaissance par les professionnels des exigences en termes de déclaration. Suite à la rencontre avec les membres de l'association des lactariums de France en décembre 2012, la fiche de déclaration de biovigilance a 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.

Les principales déclarations pourraient concerner des résultats bactériologiques positifs, des risques de transmissions virales, des problèmes de traçabilité, le passage de médicaments ou de toxiques dans le lait et le défaut de qualité nutritionnel entraînant un retard pondéral, ce qui chez les prématurés de moins de 32 semaines à qui sont destinés ces laits, est un effet indésirable grave susceptible d'une part de favoriser les entérocolites ulcéro-nécrotiques et d'autre part d'entraîner des effets sur le développement psychomoteur de l'enfant.

Le secteur du lait est un secteur dynamique, dont l'encadrement réglementaire devrait être précisé, mais qui a beaucoup progressé dans la mise en œuvre des bonnes pratiques et dans l'organisation de ses structures. Il convient également de signaler qu'une campagne de contrôle qualité d'échantillons de lait est réalisée par la Direction des Contrôles de l'ANSM ainsi qu'une enquête sur les pratiques des différents lactariums.

4 Les autres faits marquants de l'année 2013

4.1 Risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites

L'ANSM a été destinataire d'une déclaration faisant état de l'apparition de néoplasies (prolifération anormale de cellules) possiblement liées à des infections par le virus Epstein-Barr (EBV) chez un patient inclus dans un essai clinique de greffe de la face. Les investigations ont mis en évidence l'existence d'une contamination du receveur par les tissus du donneur (mismatch EBV : cas d'un donneur EBV+ couplé avec un receveur EBV-) pouvant être à l'origine des effets indésirables graves observés chez ce patient.

Ce contexte particulier de mismatch, bien connu en situation de greffe d'organes vitaux ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à visée de reconstitution hématologique, est habituellement apprécié par les équipes médicales dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces interventions.

Lors des allotransplantations de tissus composites (greffes au niveau de la face, des membres, d'articulations...) voire de certaines greffes cellulaires à caractère non vital (les îlots de Langerhans par exemple), le bénéfice thérapeutique n'apparaît pas aussi élevé.

Aussi il est apparu nécessaire de mettre en place un comité technique spécialisé temporaire (CCST) 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. Plusieurs réunions se sont tenues en 2013 afin de sensibiliser les professionnels de santé à ce risque et proposer une mise au point concernant le rapport bénéfice/risque de ces greffes au regard de la transmission potentielle des différents Herpesviridae. La diffusion de ces recommandations et des mesures à mettre en œuvre pour la prévention de ce risque sont attendues pour 2014.

4.2 Mise en place d'une étude de suivi post-greffe de cornées

Fin 2012, la cellule de biovigilance a reçu deux déclarations faisant état de retards de transparisation lors de l'utilisation de cornées conservées dans le produit thérapeutique annexe STEM ALPHA 3. Ces événements, résolus, ont donné lieu à une réunion avec le fabricant. Devant ce fait nouveau portant sur un milieu de conservation présenté comme innovant et pour lequel le recul d'utilisation est limité, l'ANSM a estimé nécessaire de mettre en place un retour d'informations destiné à évaluer l'impact réel de ces retards de transparisation en post-greffe, à travers la mise en route d'un suivi ciblé des receveurs.

Afin d'étudier plus précisément la récurrence et les conséquences des retards de transparisation notifiés en biovigilance, l'ANSM, via les banques distributrices, a demandé aux ophtalmologistes greffeurs un retour d'information post-greffe. Ce suivi a été mis en œuvre en juillet 2013 et doit se poursuivre jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisants de retours d'informations, concernant environ 1000 receveurs de cornées préparées et conservées en milieu STEM ALPHA. A cette fin, l'ANSM a élaboré une fiche de suivi du patient qui a vocation à être renseignée lors d'une consultation post-greffe précoce (dans les 15 jours suivant la greffe) et lors d'une consultation tardive (à partir du 2ème mois post-greffe) afin de disposer d'une cinétique d'évolution des paramètres permettant de quantifier de manière exhaustive les retards de transparisation et d'apprécier leur conséquence clinique, sans contrainte supplémentaire pour les patients (suivi classique). Ce suivi porte notamment sur la mesure de l'acuité visuelle, l'aspect qualitatif du greffon (examen bio microscopique à la lampe à fente pour étude des couches cornéennes et visualisation des plis et œdème), l'aspect fonctionnel du greffon (cinétique de l'épaisseur cornéenne) et l'aspect quantitatif du greffon (décompte cellulaire et morphométrie endothéliale en microscopie spéculaire).

En parallèle, la notice d'utilisation du PTA a été modifiée en ajoutant la notion de « retards de transparisation des cornées en post-greffe : peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $1/100$) ».

A ce stade des investigations et dans l'attente des résultats de l'enquête, prévus en 2014, ces événements sont considérés comme non graves.

4.3 Groupe de travail Transplantation de microbiote fécal

L'ANSM a engagé une réflexion multidisciplinaire sur le sujet émergent de la transplantation de microbiote fécal. La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction de selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte. En effet, dans certaines pathologies, le microbiote intestinal humain (ensemble de micro-organismes consistant en un écosystème diversifié, propre à chaque individu, complexe, dont la composition n'est par ailleurs pas totalement définie) présente une composition modifiée avec notamment une perte de diversité. Les infections à *Clostridium difficile* réfractaires à une antibiothérapie conventionnelle constituent l'une des pathologies les plus étudiées, s'agissant d'un modèle d'altération écologique du microbiote par des facteurs iatrogènes (antibiotiques), pour lesquelles une transplantation de microbiote fécal pourrait être envisagée.

En l'absence de rapport bénéfice/risque clairement établi à ce jour, le risque associé à cette transplantation doit être encadré, qu'il s'agisse du risque immédiat (infection, allergie...) ou à long terme, plus méconnu, de la caractérisation des donneurs... Dans cet objectif, l'ANSM a mis en place un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Transplantation de microbiote fécal » au mois d'octobre 2013 dont le travail sera poursuivi en 2014. A l'issue de cette réflexion, des recommandations seront émises afin de minimiser le risque associé à la transplantation de microbiote fécal.

4.4 Mise en place d'une convention ANSM- ABM

En date du 29 février 2013, une convention a été signée afin de renforcer les échanges entre l'ANSM et l'ABM. Fortes de la complémentarité de leurs missions et dans le but d'accroître la surveillance des produits de santé, ANSM et ABM sont amenées à intervenir dans le domaine de la greffe de manière coordonnée et complémentaire. Cette coopération, détaillée dans un programme de travail annuel, formalise et approfondit les échanges déjà existants d'un part et vise à établir des collaborations spécifiques dans leurs champs de compétence respectifs d'autre part. Elle vise à faciliter les échanges prévus par la réglementation, les traitements des signaux dans le cadre de la biovigilance mais également à identifier les pistes d'amélioration possibles en termes de partage de responsabilités. Dans ce cadre, un point mensuel sur les signalements de vigilance a été mis en place entre les deux agences ainsi que la création d'un comité d'interface visant à définir les axes de travail, en fonction des politiques de santé publique, et leurs modalités de mise en œuvre.

4.5 Vigilance et dispositifs de perfusion d'organes

Une réunion bilatérale ANSM/ABM s'est tenue en juillet 2013 concernant le sujet des dispositifs de perfusion d'organes afin de mieux définir le type d'échanges à développer et leurs modalités de mise en œuvre.

Les dispositifs médicaux de perfusion d'organes (classe IIa) peuvent être utilisés en routine, lorsqu'ils sont marqués CE, et dans le cadre d'essais cliniques, évalués et autorisés par l'ANSM. La mise sur le marché de ces dispositifs médicaux de perfusion d'organes ne présage pas nécessairement que ceux-ci soient utilisés en pratique courante (en raison, notamment, des contraintes liés à leur prise en charge financière). Aussi, l'ABM a proposé d'initier une enquête auprès des équipes afin d'avoir, à un instant T, une connaissance des pratiques concernant l'utilisation des dispositifs de perfusion.

S'agissant des essais cliniques, force est de constater que les critères de jugement vont au-delà du fonctionnement de la machine et intègrent également des éléments cliniques et post-greffes de telle sorte que ces essais s'apparentent à des essais cliniques de greffes d'organes utilisant un dispositif médical de perfusion. En ce sens, les événements indésirables liés aux machines à perfusion sont déclarés en matériovigilance mais doivent aussi, pour certains, être déclarés en biovigilance. L'ANSM et l'ABM disposent d'informations complémentaires qui pourraient être croisées afin de s'assurer du respect du cadre réglementaire et de garantir les règles de sécurité sanitaire. Il a ainsi été proposé d'intégrer, dans les recommandations concernant l'utilisation de machines à perfusion rédigées par l'ABM, d'intégrer une fiche synthétique rappelant le circuit de signalement des effets indésirables liés aux machines à perfusion, utilisées en routine ou dans le cadre d'essais cliniques.

Conclusion et synthèse

Le nombre de déclarations de biovigilance poursuit son augmentation depuis ces dernières années avec, en 2013, près de 20% de déclarations supplémentaires par rapport à 2012, soit 445 déclarations adressées à l'ANSM. Cette progression des déclarations est essentiellement attribuable à l'augmentation du nombre d'effets indésirables déclarés (+36% soit 222 effets indésirables en 2013 contre 163 en 2012).

Pour la seconde année consécutive, le taux global de notification d'évènements indésirables, tous grades confondus, tous niveaux d'imputabilité et quel que soit le stade d'enquête, rapporté au nombre total d'administration/greffes (hors lait) dépasse celui observé en hémovigilance (0,53% versus 0,25% en 2013 et 0,71% versus 0,24% en 2012).

Les évènements déclarés ne représentent néanmoins qu'une partie des problématiques liées aux activités d'administration ou de greffe. Au vu des déclarations, la biovigilance semble s'exercer davantage sur des défauts de sécurité liés au produit administré ou greffé (risque de transmission d'infection ou de pathologie tumorale) que sur des défauts d'efficacité (défaillance primaire, retard de prise de fonction, échec de greffe...), moins souvent déclarés et potentiellement considérés comme des aléas thérapeutiques connus et attendus.

Pour inciter davantage les professionnels à signaler tout évènement entrant dans le champ de la biovigilance, il paraît donc nécessaire d'une part de développer l'animation du réseau des CLB et d'apporter des solutions et/ou des outils (à titre d'exemple, un portail de déclaration). D'autre part de renforcer l'utilisation des moyens déjà existants tels que la mise à jour du guide de biovigilance, la mise en place d'une meilleure diffusion d'information via le bulletin des vigilances, une incitation à l'utilisation de la fiche de signalement cornées...

Tous ces éléments permettraient de rendre le système plus efficient et garantir ainsi une meilleure sécurité des patients.

● **Activité de prélèvement et d'administration/greffe**

Durant l'année 2013, près de 5726 (+2,4%) organes, 43070 (-5%) tissus, 20145 (-4,3%) produits cellulaires et près de 49000 litres de lait ont été prélevés/collectés et ont permis la réalisation de 41500 (-13%) actes de d'administrations/greffes (hors lait).

● **Incidents et effets indésirables**

445 déclarations (+20%) ont été réceptionnées par l'équipe de biovigilance de l'ANSM faisant état de :

- ✓ 244 incidents (+9%) se répartissant en 113 incidents organes, 79 incidents cellules, 27 incidents tissus, 27 incidents PTA ;
- ✓ 222 (+36%) effets indésirables se répartissant en 156 EI organes, 33 EI cellules, 29 EI tissus, 4 EI PTA. Parmi ceux-ci, 5 concernaient des donneurs sains volontaires de cellules souches hématopoïétiques.

● **Parutions réglementaires**

Arrêté du 23 janvier 2013 relatif aux règles de bonnes pratiques tendant à garantir la sécurité et la sûreté biologiques mentionnées à l'article R. 5139-18 du code de la santé publique.

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.

Décision du 3 avril 2013 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.

Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

Arrêté du 20 juin 2013 fixant le modèle de lettre adressée par le médecin aux membres de la famille potentiellement concernés en application de l'article R. 1131-20-2 du code de la santé publique.

Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.

Instruction N°DGOS/R3/2013/299 du 12 juillet 2013 relative aux schémas interrégionaux d'organisation des soins des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques.

Arrêté du 19 juillet 2013 portant nomination de membres des comités d'experts chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante.

LOI n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

LOI n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires (rectificatif).

Décision no 2013-11 du 17 septembre 2013 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine modifiant la décision no 2012-11 du 12 avril 2012 fixant la composition du dossier prévu à l'article R.

2151-6 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de protocole de recherche sur l'embryon ou les cellules souches embryonnaires, d'importation ou d'exportation de cellules souches embryonnaires et de conservation d'embryons ou de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche.

Décision d'exécution de la Commission du 22 novembre 2013 relative à la constitution de l'Infrastructure de recherche consacrée aux bios banques et aux ressources biomoléculaires en consortium pour une infrastructure européenne de la recherche (ERIC-BBMRI).

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.

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.

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.

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.

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.