

Le rapport annuel Biovigilance 2009



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

Sommaire

Avant-propos du Président et du vice-Président de la Commission Nationale de Biovigilance..	4
1. Les données 2009.....	6
1.1 Les sources de données	6
1.2 Les CLB et les déclarations	7
1.3 Les activités de prélèvements et de greffes : données générales	11
1.3.1 Le nombre total de donneurs prélevés (ou d'actes de prélèvement) sur le territoire national	11
1.3.2 Le nombre total de greffons validés.....	12
1.3.3 Le nombre total de greffons distribués.....	12
1.3.4 Nombre total de patients greffés (ou d'actes de greffe) sur le territoire national	13
1.3.5 Nombre total de greffons importés et exportés	14
1.4 Les effets indésirables	15
1.4.1 La gravité des effets indésirables tissus-cellules.....	22
1.4.2 Les EI mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèses	23
1.5 Les incidents	24
1.5.1 Les incidents ayant fait l'objet d'une déclaration en 2009.....	24
1.5.2 La gravité des incidents tissus-cellules.....	27
1.5.3 La localisation des incidents dans la chaîne thérapeutique	28
1.5.4 Les incidents mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèse.....	28
2. Les évolutions des déclarations de 2006 à 2009.....	30
2.1 Les effets indésirables	31
2.2 Les incidents	31
3. Les autres faits marquants de l'année 2009	32
3.1 Greffes dérogatoires.....	32
3.2 Evolution de la fiche de déclaration de biovigilance	32
3.3 Harmonisation européenne en biovigilance	33
3.4 Commission nationale de biovigilance.....	34
3.5 Réunions, groupes de travail, congrès.....	34
4. Rappel sur l'organisation de la biovigilance	37
4.1 Le réseau national de biovigilance	37
4.1.1 Les professionnels.....	37
4.1.2 Les correspondants locaux de biovigilance	37
4.1.3 Les responsables de la biovigilance des fabricants ou importateurs de produits thérapeutiques annexes (PTA)	38
4.1.4 L'Agence de la biomédecine	39
4.1.5 L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	39
4.2 Le processus	39
5. Rappel du contexte réglementaire	41
5.1 Textes nationaux.....	41
5.2 Textes communautaires	41

Liste des abréviations

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

Avant-propos du Président et du vice-Président de la Commission Nationale de Biovigilance

La biovigilance est une vigilance encore jeune – le décret définissant les modalités de sa mise en œuvre a été publié à la fin de l'année 2003 – mais qui s'organise rapidement comme le prouve le document : le 2^e rapport annuel national, dont vous débutez la lecture.

La biovigilance concerne les greffes d'organes, de tissus et de cellules, mais également les produits thérapeutiques annexes utilisés pour la conservation des organes et tissus, ou pour la mise en œuvre des procédés de thérapie cellulaire. Elle couvre donc un vaste éventail de pratiques médicales et médico-techniques hétérogènes. Cette multiplicité et hétérogénéité se traduisent par la grande diversité des incidents et événements indésirables enregistrés dans le cadre de la biovigilance et dont vous pourrez prendre connaissance en lisant ce rapport annuel. Le thésaurus de la biovigilance s'enrichit progressivement, et cette démarche va se poursuivre au cours des prochaines années, et pendant le mandat de la nouvelle Commission Nationale de Biovigilance (CNBV), récemment nommée.

Un point commun à ces pratiques est leur inscription dans un spectre de pathologies très variées, mais en général caractérisées par leur gravité, et dans des projets thérapeutiques pour lesquels les professionnels de santé et les autorités sanitaires tolèrent des effets indésirables non négligeables. Une des difficultés de la biovigilance est donc de déterminer le degré d'imputabilité à la greffe (d'organe, de tissu, d'un produit de thérapie cellulaire), lorsqu'elle est confrontée à un événement indésirable qui survient en général dans un contexte médical « riche » comme peuvent l'être les suites immédiates ou différées d'une greffe pour un patient qui reçoit le plus souvent un traitement polymédicamenteux (immuno-suppresseurs, cytotoxiques, antibiotiques, antiviraux, antifongiques ...), lui-même source potentielle d'événements indésirables et d'interférences médicamenteuses.

L'enregistrement et l'analyse des incidents et des effets indésirables conduit à s'interroger sur les modalités de mise en œuvre des greffes, et sur la formalisation et l'harmonisation de ces pratiques ; celles-ci prennent place dans des établissements de santé dispersés sur tout le territoire national (mais pour lesquels des mouvements de regroupement s'opèrent depuis plusieurs années), avec une organisation marquée par une forte hétérogénéité dans le partage des tâches entre un ou plusieurs partenaires au sein du même ou de plusieurs établissements. La greffe d'organes et l'attribution des greffons est coordonnée par l'Agence de la biomédecine.

Le rôle de la CNBV sera de recueillir les éléments de biovigilance et de déterminer les actions à mener pour corriger les effets indésirables. Il sera également de tenir compte du rapport bénéfice risque dans les attributions de greffons à risque aux receveurs et à adapter ce rapport bénéfice risque en fonction de l'élargissement des critères d'utilisation des greffons. Si l'accès aux donneurs d'organes et aux donneurs non apparentés de cellules hématopoïétiques fait l'objet d'une coordination nationale déjà ancienne garantissant à la fois une équité et une harmonisation de ce processus, la mise en œuvre des procédés de thérapie cellulaire par les unités de thérapie cellulaire, et le processus de validation / qualification par les banques de tissus restent des pratiques marquées par une certaine variabilité liée à la diversité des opérateurs ; cette variabilité offre des opportunités d'amélioration à travers l'analyse des incidents et effets indésirables en biovigilance.

L'organisation de l'accès à ce type très particulier de soins sera une des préoccupations futures de la biovigilance. Les médicaments dérivant des éléments du corps humain sont définis réglementairement, restent aujourd'hui peu utilisés, et ne relèvent pas du champ de la biovigilance. L'évolution des réglementations Européennes et nationales peut conduire à modifier au cours des prochaines années ce qui relève aujourd'hui du domaine du médicament et ce qui relève des produits de thérapie cellulaire ne constituant pas des médicaments, avec des conséquences sur l'organisation des établissements de santé et des établissements pharmaceutiques autorisés à distribuer ces différents produits thérapeutiques. En outre, l'accélération probable de la diffusion des pratiques de greffe d'organes, tissus et cellules vers des populations de patients affectés de maladies moins graves que celles qui ont historiquement conduit à recourir à ces techniques thérapeutiques devra nous conduire à nous interroger sur les risques acceptables dans ces nouveaux contextes, et sur le rapport bénéfice risque pour chaque type d'attitude thérapeutique.

La biovigilance – avec les autres vigilances et avec d'autres types d'évaluation en santé – est un outil pour faire progresser l'état de santé de nos concitoyens. Comme toute démarche visant à améliorer la qualité, elle ne peut se développer qu'avec des moyens et avec l'engagement des professionnels de santé : l'analyse des déclarations reçues par l'AFSSAPS montre un certain degré d'hétérogénéité nationale et régionale, associée à la faible fréquence des déclarations lorsqu'on les rapporte aux nombres d'organes, tissus et produits de thérapie cellulaire délivrés. Ce sera là encore l'un des rôles de la nouvelle Commission Nationale de Biovigilance que d'informer et de promouvoir le développement de la biovigilance au sein des professionnels de santé français. Cette nouvelle CNBV doit apporter un souffle nouveau à la biovigilance en France.

Pr. Didier SAMUEL (Président de la CNBV)

Pr. Christian CHABANNON (vice-Président de la CNBV)

1. Les données 2009

Au 31 mars de chaque année, l'AFSSAPS est le destinataire des rapports annuels de synthèse (RAS) qui lui sont adressés par les correspondants locaux de biovigilance (CLB) des établissements producteurs de tissus, de préparations de thérapie cellulaire, de produits thérapeutiques annexes ainsi que par l'ABM en ce qui concerne les organes.

En 2009, l'exploitation des données issues des RAS a permis la rédaction du premier rapport annuel de biovigilance et a clairement mis en évidence les limites de l'exercice liées aux possibilités d'interprétations multiples du cadre de lecture.

Aussi, le modèle type de rapport a fait l'objet d'une modification de sa trame destinée à clarifier notamment les données générales d'activités des structures. Il était en effet souhaitable, au vu des limites présentées dans le rapport de biovigilance 2008, d'affiner les dénominateurs auxquels se rapportent les différentes catégories de déclarations. A cet effet, des notions nouvelles et illustrées d'exemples telles le nombre de donneurs prélevés ou d'actes de prélèvement, le nombre de produits validés, le nombre de patients greffés ou d'actes de greffes ont été introduites dans cette nouvelle trame. Celle-ci a fait l'objet d'une présentation et d'une adoption lors de la Commission nationale de biovigilance et a été renseignée en tenant compte de ces précisions par l'ensemble des CLB ayant adressé leur RAS 2009 à l'AFSSAPS.

1.1 Les sources de données

Pour la rédaction de ce rapport, l'AFSSAPS s'est appuyée à la fois sur les rapports de synthèse des CLB des établissements producteurs de tissus, de préparations de thérapie cellulaire, ou de produits thérapeutiques annexes et sur le rapport de synthèse de l'ABM adressés au 31/03/2010 ainsi que sur les déclarations des CLB réceptionnées par la cellule de biovigilance du 01/01/2009 au 31/12/2009.

Au total, 153 déclarations ont été reçues à l'AFSSAPS en cours d'année 2009. Elles se répartissent en 69 déclarations d'effets indésirables et 84 déclarations d'incidents.

Ce chiffre global reste parfaitement stable par rapport aux données de 2008, néanmoins la répartition entre les incidents et les effets indésirables a évolué vers plus de déclarations d'effets indésirables.

80 rapports annuels ont été adressés à l'AFSSAPS issus de : 33 unités de thérapie cellulaire (sur 33), 37 banques de tissus (sur 37), 9 fabricants de PTA (sur 10) auquel s'ajoute le rapport de l'ABM. L'analyse de leur contenu relève 2525 événements ou non-conformités qui en raison de leur faible impact n'ont pas fait l'objet de déclaration en cours d'année mais uniquement d'une synthèse dans les rapports annuels (voir histogramme 2).

Il est à noter en 2009 la mise en œuvre effective du projet pilote de réorganisation de certaines banques de tissus de la région « Grand Ouest » de l'Etablissement Français du Sang qui a abouti notamment à la fermeture des banques de tissus de Poitiers, de Rennes et d'Angers avec un regroupement des activités sur le site de Tours et de Brest (pour les cornées). Cette restructuration explique le différentiel du nombre de structures entre 2008 et 2009.

Ces données ont fait l'objet d'une extraction destinées à répondre aux attentes de la directive 2006/86/CE concernant la transmission annuelle par l'autorité compétente auprès de la Commission européenne de la synthèse des réactions et incidents indésirables graves relatifs aux tissus et aux cellules (voir définitions au chapitre 4.2). Les formats d'échange de données tels que spécifiés dans le corps de la directive figurent dans les tableaux 16 et 17.

1.2 Les CLB et les déclarations

Au 31 décembre 2009, 443 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule biovigilance de l'AFSSAPS. Leur répartition est la suivante :

- 29 médecins / infirmiers de la coordination des prélèvements
- 31 médecins / infirmiers d'anesthésie/réanimation
- 46 médecins / infirmiers de bloc opératoire
- 18 infirmiers autres
- 49 chirurgiens orthopédistes
- 19 chirurgiens autres
- 60 pharmaciens (assurance de la qualité, pharmacie à usage intérieur)
- 13 médecins ou pharmaciens biologistes
- 120 médecins autres (ophtalmologistes, néphrologues, oncologues...)
- 13 directeurs d'établissement, affaires réglementaires
- 15 autres fonctions

Ce chiffre est en très nette augmentation par rapport à 2008 (356 CLB enregistrés au 31 décembre 2008) ce qui tend à souligner l'intérêt croissant des établissements de santé pour la mise en place effective d'une vigilance concernant leur activité de prélèvement ou de greffe.

Il est à noter que 42 CBL exercent leur fonction au sein de banques de tissus ou d'unité de thérapie cellulaire (19 CLB BT ou CLB UTC) ou au sein d'établissements de santé dotés d'une BT ou d'une UTC (23 CLB ES avec BT ou UTC).

En 2009, le délai moyen de signalement (du professionnel de santé au CLB) était de 32 jours et le délai moyen de déclaration (du CLB à l'AFSSAPS) de 22 jours. Ces délais moyens sont en augmentation par rapport à 2008 (28 et 15 jours respectivement) mais leur analyse fait ressortir que seules les déclarations des événements considérés comme non graves sont à l'origine de ce retard au signalement ou à la déclaration.

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

• Concernant les **organes**

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

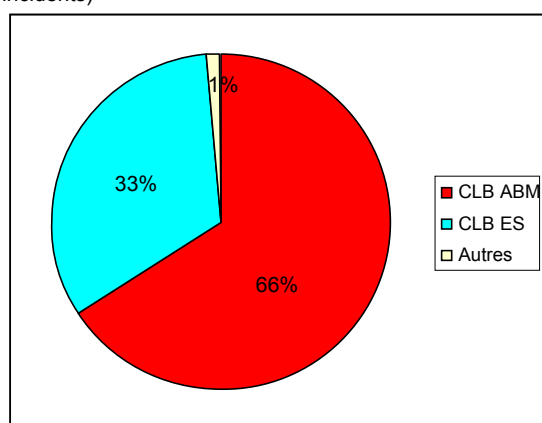


Figure 2. Origines des déclarations d'Els- organes

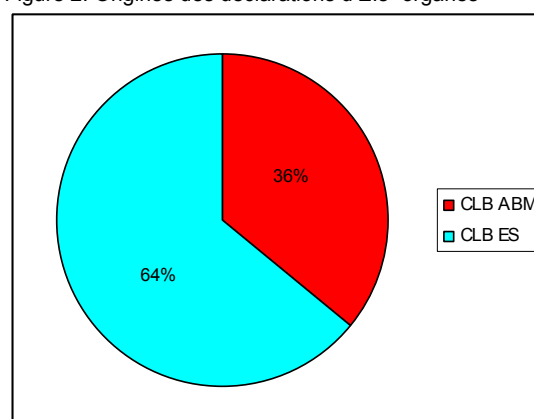
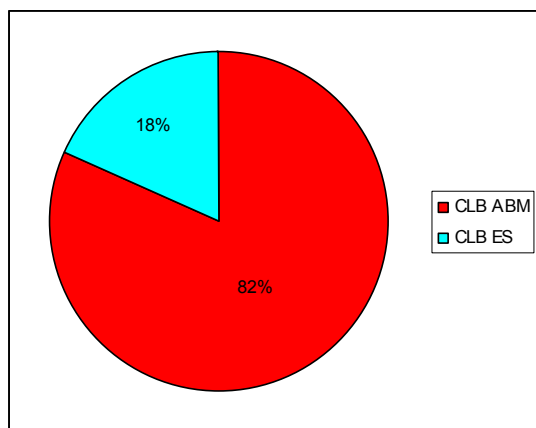


Figure 3. Origine des déclarations d'incidents -organes



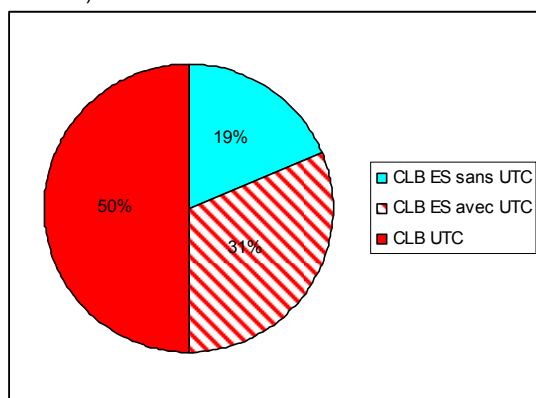
Il est à noter que les effets indésirables sont plus fréquemment déclarés par les établissements de santé (ES) alors que les déclarations d'incidents sont surtout le fait de l'Agence de la biomédecine.

Cette situation peut en partie s'expliquer par le fait que les services de régulation et d'appui (SRA) de l'ABM sont plus fréquemment les interlocuteurs privilégiés de la coordination de prélèvement et des chirurgiens lors de la survenue d'incidents au prélèvement ou d'effets indésirables en per-greffe immédiat alors que les effets indésirables qui surviennent en post-greffe sont le plus souvent signalés par les cliniciens au correspondant local de leur établissement.

Ces répartitions sont relativement stables par rapport à 2008 puisque 61% des déclarations étaient alors le fait du CLB de l'ABM (versus 66% en 2009), 58% des déclarations d'effets indésirables le fait des CLB des ES (versus 64% en 2009) et 76% des déclarations d'incidents le fait du CLB de l'ABM (versus 82% en 2009).

• Concernant les cellules

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



Les déclarations « cellules » sont très majoritairement le fait de correspondants locaux de biovigilance appartenant soit à une UTC soit à un établissement de santé doté d'une unité de thérapie cellulaire. Ce sont donc 33 CLB qui réalisent 81% des déclarations (Els + incidents).

Ces graphiques ont très peu évolué par rapport à 2008, il est juste à noter une diminution des déclarations d'effets indésirables de la part des CLB des ES sans UTC (à l'origine de 60% des déclarations d'Els en 2008 versus 29% en 2009)

Figure 5. Origine des déclarations d'Els-cellules

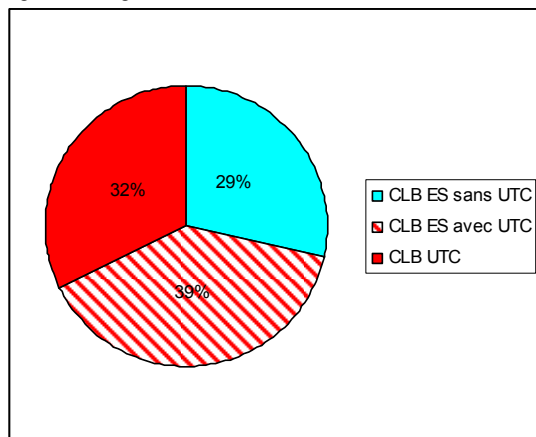
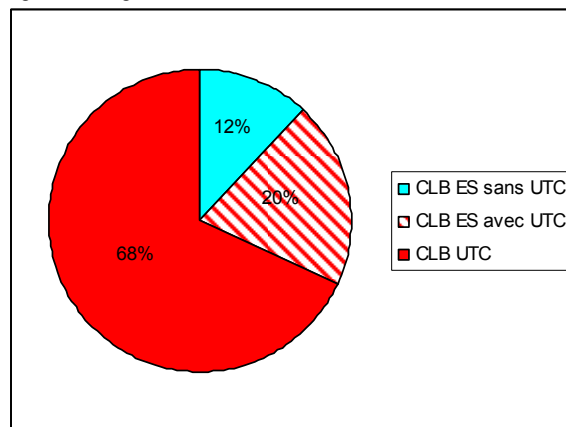


Figure 6. Origine des déclarations d'incidents-cellules



Les déclarations d'incidents, comme en 2008, sont très majoritairement effectuées par les CLB des UTC ce qui s'explique aisément par la survenue des incidents ou leur observation au sein des unités de thérapie cellulaire.

- Concernant les **tissus**

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

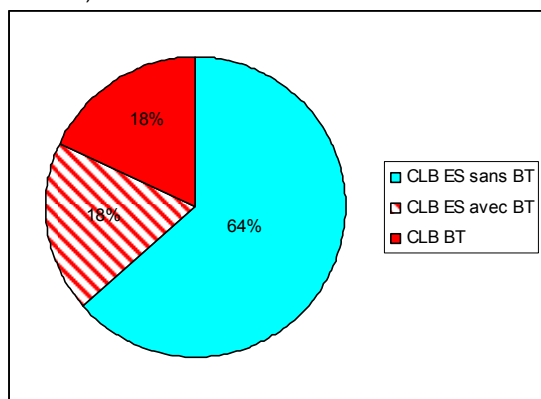


Figure 9. Origine des déclarations d'incidents-tissus

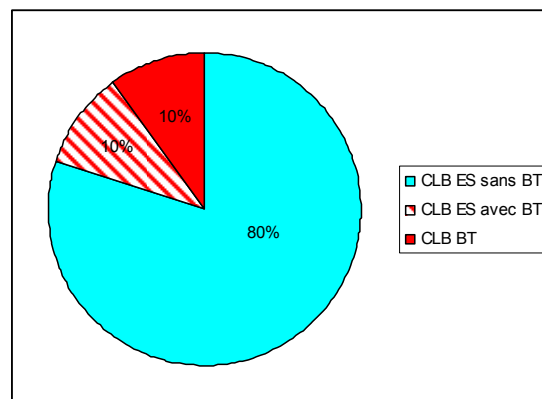
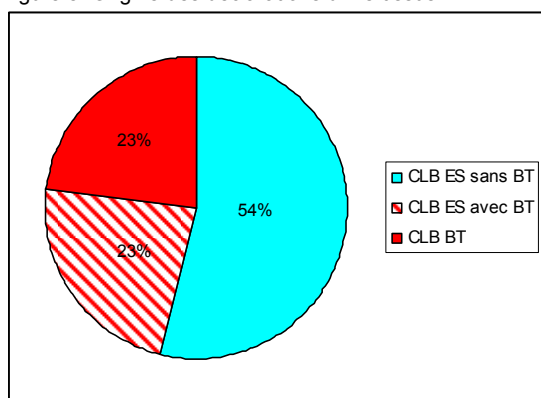


Figure 8. Origine des déclarations d'Els-tissus



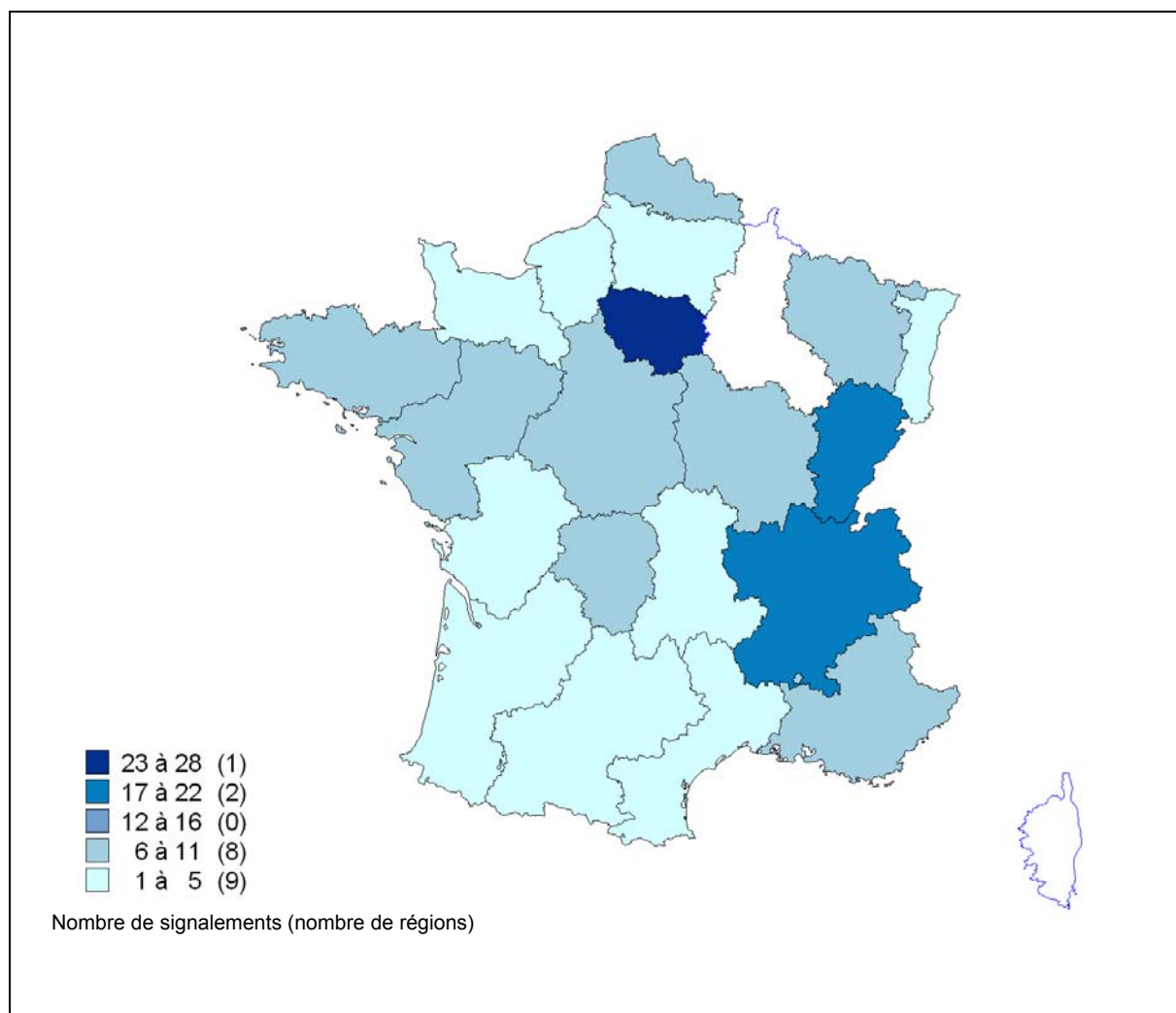
A contrario des autres type de produits (organes et cellules), les déclarations concernant les tissus, bien que numériquement peu nombreuses, sont plus fréquemment le fait de correspondants locaux situés dans des établissements ne possédant pas de banque de tissus en leur sein. Cette situation paradoxale était déjà présente en 2008 avec là encore des données très proches de celles de 2009. Néanmoins, en raison des très faibles effectifs, il est délicat d'en tirer une quelconque conclusion.

- Concernant les **produits thérapeutiques annexes/dispositifs médicaux*/médicaments entrant en contact avec les produits thérapeutiques**

La cellule de biovigilance gère les déclarations ayant trait aux produits thérapeutiques annexes (PTA) mais est également la porte d'entrée de déclarations impactant des produits ayant un statut de dispositif médical (voire de médicament) et entrant en contact avec le produit thérapeutique à une étape quelconque de sa préparation. Dans ce dernier cas, les déclarations, enregistrées dans la base de biovigilance sont transmises à l'unité de matériovigilance (voire de pharmacovigilance) de l'AFSSAPS pour gestion.

En 2009, aucun fabricant de ces catégories de produits n'a adressé directement à la cellule de biovigilance de déclaration. Celles-ci (13 au total dont 4 mettaient en cause directement la qualité intrinsèque du produit, voir chapitre 1.5.1) ont toutes été le fait de CLB.

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



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

1.3 Les activités de prélèvements et de greffes : données générales

En raison des difficultés rencontrées lors de l'exploitation des données issues des rapports annuels de synthèse 2008 concernant les données générales d'activités, une clarification du format type de ce rapport a été soumise à la Commission nationale de biovigilance dans le but de limiter le risque de comptabilisation de doublons et de faciliter l'interprétation des données.

Dés lors, les attentes en termes de nombre total de patients prélevés et de patients greffés sur le territoire national ont été précisées afin de refléter davantage les actes de prélèvement et de greffes susceptibles d'être, à chaque fois, une source de survenue d'un incident ou d'un effet indésirable à court, moyen ou long terme.

Ont également été clarifiés le nombre total de greffons validés et le nombre total de greffons distribués. En effet, il faut ici rappeler que les incidents de biovigilance concernent par définition les événements survenus ou mis en évidence après la validation finale du produit (la validation finale étant l'acte permettant de considérer le produit comme potentiellement distribuable par l'UTC, la BT ou par un dépôt pour un receveur) auxquels il convient d'ajouter les événements survenus avant cette validation mais susceptibles d'engendrer une perte de chance pour un receveur voire un risque pour un donneur vivant (risque lié à son « re-prélèvement »).

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

Par conséquent, les données d'activités mentionnées dans le présent rapport pourront être différentes de celles retrouvées dans d'autres rapports d'activités (rapport de l'ABM, rapport de l'EFS, ...) puisqu'elles ne concernent pas exactement les mêmes items.

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

Pour les donneurs vivants de tissus/cellules, si plusieurs prélèvements ont été effectués à des temps opératoires différents, les donneurs ont été comptabilisés autant de fois que de nombre de prélèvements (ex : si 2 cytophèses ont été réalisées en 48h pour un même donneur, 2 « donneurs » prélevés ont été comptés).

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

Nature de l'organe	Nombre de donneurs prélevés
Cœur	385
Cœur-Poumon	22
Foie	1090
Intestin	7
Pancréas / Ilots	120/70
Poumon	227
Rein	1709

* Source : Agence de la Biomédecine

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

Nature des cellules	Nombre d'actes de prélèvement
CSH périphériques - allogéniques	473
CSH périphériques - autologues	4772
CSH médullaires - allogéniques	378
CSH médullaires - autologues	45
CSH placentaires	5839
CSH médullaires autologues en orthopédie	252
Lymphocytes allogéniques	172
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1135
Total	13066

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

Nature du tissu	Nombre de donneurs prélevés
Artère	318
Cornée	4695
Placenta pour MA*	92
Ménisque/cartilage	22
Os massif	94
Parathyroïde	92
Peau	291
Rotule	1
Tendon/ligament	6
Tête fémorale	16200
Cœur pour Valve	326
Veine	2774
Volet crânien	251
Total	25162

* Membrane amniotique

1.3.2 Le nombre total de greffons validés

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

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

Nature de l'organe	Nombre d'organes prélevés
Cœur	385
Cœur-Poumon	22
Foie	1130
Intestin	7
Pancréas / Ilots	120/70
Poumon	262
Rein	3073
Total	4999

* Source : Agence de la Biomédecine

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

Nature de la PTC	Nombre de PTC validées
CSH périphériques - allogéniques	1051
CSH périphériques - autologues	7261
CSH médullaires - allogéniques	452
CSH médullaires - autologues	94
CSH placentaires	1919
CSH médullaires autologues en orthopédie	271
Lymphocytes allogéniques	256
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1135
Total	12439

Tableau 6. Nombre de tissus validés :

Nature du tissu	Nombre de tissus validés
Artère	484
Cornée	4574
Membrane amniotique	2001
Ménisque/cartilage	24
Os massif	272
Os viro-inactivé	21840
Parathyroïde	117
Peau (m²)	26,98
Rotule	0
Tendon/ligament	11
Tête fémorale cryo	2593
Valve cardiaque	303
Veine	549
Volet crânien	168
Total (hors peau)	32936

Il est à noter, concernant la validation des PTC et des tissus que celle-ci peut s'effectuer avec un décalage de plusieurs semaines par rapport à leur prélèvement chez les donneurs vivants étant donné leur sécurisation possible via le recontrôle sérologique des donneurs en post-don. En conséquence, les greffons validés peuvent avoir été prélevés en 2008 et inversement, des greffons prélevés en 2009 peuvent n'être comptabilisables qu'en 2010.

1.3.3 Le nombre total de greffons distribués

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

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

Tableau 7. Nombre de PTC distribuées :

Nature de la PTC	Nombre de greffons distribués
CSH périphériques - allogéniques	974
CSH périphériques - autologues	3648
CSH médullaires - allogéniques	436
CSH médullaires - autologues	33
CSH placentaires	447
CSH médullaires autologues en orthopédie	258
Lymphocytes allogéniques	289
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1135
Total	7220

Tableau 8. Nombre de tissus distribués :

Nature du tissu	Nombre de tissus distribués
Artère	499
Cornée	4041
Membrane amniotique	1884
Ménisque/cartilage	21
Os massif	218
Os viro-inactivé	17330
Parathyroïde	1
Peau (m²)	27,09
Rotule	0
Tendon/ligament	11
Tête fémorale cryo	2369
Valve cardiaque	176
Veine	522
Volet crânien	94
Total (hors peau)	27166

1.3.4 Nombre total de patients greffés (ou d'actes de greffe) sur le territoire national

Si un patient a été greffé plusieurs fois à des temps différents, celui-ci est compté autant de fois que d'actes de greffes. En effet, chaque acte de greffe est potentiellement à risque de survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. Les patients greffés avec des greffons importés ont également été comptabilisés.

Tableau 9. Nombre de greffes d'organes *

Nature de l'organe	Nombre de greffes d'organes
Cœur	359
Cœur-Poumon	21
Foie	1047
Intestin	7
Pancréas	89
Poumon	231
Rein	2826
Total	4580

* Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 10. Nombre d'administrations de PTC

Nature de la PTC	Nombre d'administrations de PTC
CSH périphériques - allogéniques	867
CSH périphériques - autologues	2793
CSH médullaires - allogéniques	436
CSH médullaires - autologues	31
CSH placentaires	305
CSH médullaires autologues en orthopédie	252
Lymphocytes allogéniques	220
Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1135
Total	6039

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

Nature du tissu	Nombre de patients greffés
Artère	393
Cornée	4004
Membrane amniotique	1785
Ménisque/cartilage	21
Os massif	218
Os viro-inactivé	13921
Parathyroïde	1
Peau	110
Rotule	0
Tendon/ligament	11
Tête fémorale cryo	2052
Valve cardiaque	166
Veine	383
Volet crânien	94
Total	23159

1.3.5 Nombre total de greffons importés et exportés

En ce qui concerne les tissus et les cellules/PTC importés ou exportés, les données générales d'activité des structures incluent les activités de prélèvements effectuées en dehors du territoire national pour les produits importés directement d'un établissement de santé et les activités de greffes effectuées en dehors du territoire national pour les produits exportés directement vers un établissement de santé. Les activités d'exportation vers une banque étrangère (cessions internationales) ne sont pas comptabilisées. De la même façon, les activités d'importation pour transformation suivies d'exportation sans mise sur le marché national des produits ne figurent pas dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 12. import/export d'organes

Nature de l'organe	import**	export**
Cœur	5	3
Cœur-Poumon	0	0
Foie	1	15
Intestin	1	0
Pancréas	0	1 (ilots)
Poumon	0	1
Rein	0	4
Total	7	24

** Source : Agence de la Biomédecine

Tableau 13. import/export de PTC

Nature de la PTC	import	export
CSH périphériques - allogéniques	348	57
CSH médullaires - allogéniques	142	32
CSH placentaires	238	35
Lymphocytes allogéniques	44	0
Total	772	124

Tableau 14. import/export de tissus

Nature du tissu	import	export
Cornée	0	202
Ménisque/ cartilage	1	0
Os massif	24	0
Os viro-inactivé	2742	3125
Peau (m²)	9,55	0
Tendon/ ligament	4	0
Tête fémorale (pour sous-traitance)	0	517
Valve cardiaque	23	127 cœurs 1 valve
Total (hors peau)	2794	3972

1.4 Les effets indésirables

Le nombre total de déclarations d'EI pour l'année 2009, indépendamment de leur gravité, était de 69.

Le tableau 15 donne la répartition par typologie des 69 effets indésirables déclarés, toutes gravités confondues, attendus ou inattendus, indépendamment de l'imputabilité du greffon ou de l'acte de prélèvement/greffe dans leur survenue et enquêtes en cours ou terminées.

Tableau 15. Typologie des EI

Typologies	Greffons			Total
	Organes	Tissus	Cellules	
Infection bactérienne	3	0	1	4
Infection fongique	3	0	0	3
Infection virale (réactivation)	1	0	1	2
Infection virale (séroconversion)	0	0	0	0
Complication post-greffe immédiate	11	3	0	14
Complication tumorale	5	0	0	5
Mauvaise ou non prise de greffe	3	6	9	18
Autres manifestations cliniques	2	2	8	12
Autres manifestation biologique	0	0	0	0
Autres effets	1	1	9	11
Total	29	12	28	69

Aucune séroconversion virale n'a été déclarée en 2009 (contre 4 en 2008) et le nombre d'infections bactériennes ou fongiques reste relativement stable (4 en 2008 versus 6 en 2009).

Il est à noter que le nombre total d'EIs « organes » est supérieur au chiffre mentionné dans le rapport annuel de synthèse de l'ABM (26 EIs). Ce différentiel s'explique d'une part par l'enregistrement dans la base de la cellule de biovigilance d'un effet indésirable non déclaré ayant fait l'objet d'une publication et d'autre part par la prise en compte de dates différentes entre l'AFSSAPS et l'ABM (date de déclaration pour l'AFSSAPS, date de survenue pour l'ABM) (cas pour 2 déclarations).

• Les effets indésirables « organes »

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

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

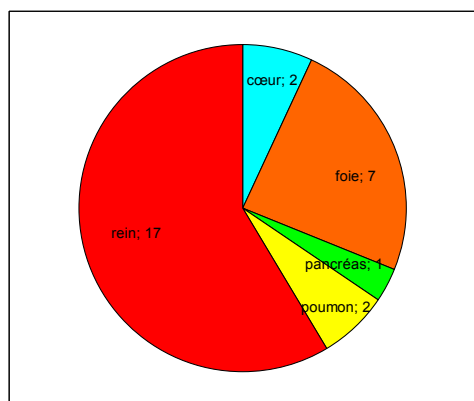
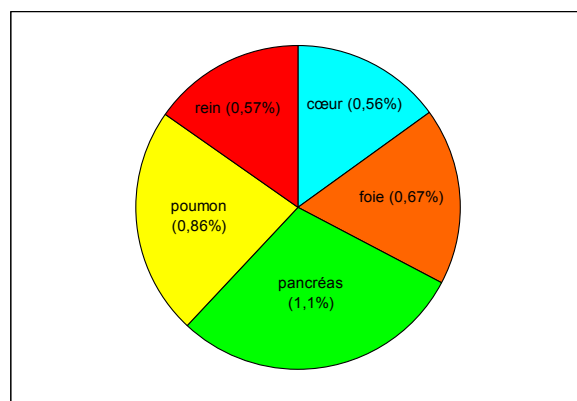


Figure 10 : pourcentages d'EIs rapportés au nombre de greffes par type d'organe



Il est intéressant de constater que bien que le nombre total d'EIs soit le plus élevé dans les greffes de reins (17 EIs), ce sont les greffes de pancréas puis de poumons qui présentent le plus fort taux de survenues d'effets indésirables (1.1% et 0.86% respectivement). Néanmoins, ces valeurs doivent être interprétées prudemment étant donné le très faible nombre d'effets indésirables déclarés concernant ces deux derniers organes.

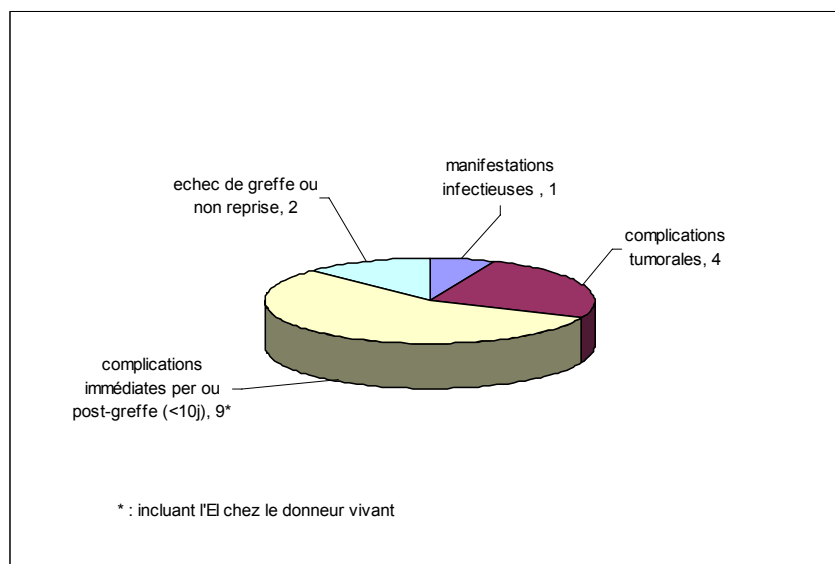
Note : Les données relatives aux EIs ayant trait aux organes sont détaillées dans le rapport de synthèse 2009 de l'ABM disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr rubrique « espaces des professionnels / prélèvement et greffe / biovigilance ».

Principales typologies et illustrations de certains Els par organes :

Typologies des effets indésirables « Reins »

En 2009, seul un effet indésirable grave concernant un donneur vivant d'organe (donneur de rein dans le cadre d'un don en situation intrafamiliale) a été déclaré en biovigilance. Cet effet indésirable a consisté en l'apparition d'un coma brutal réversible en post-don probablement d'origine médicamenteuse.

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



Les complications immédiates sont constituées par les thromboses vasculaires et les dissections artérielles survenues dans les 5 jours suivant la greffe et ayant nécessité une détransplantation.

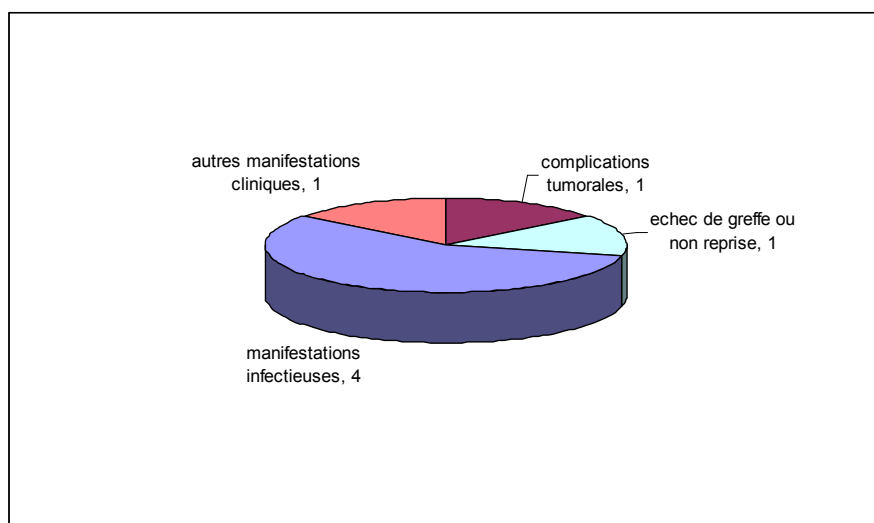
Les échecs de greffe et les non reprises de la fonction rénale sont considérées au-delà du 5^{ème} jour post-greffe.

Les complications tumorales déclarées en 2009 ont consisté en l'apparition d'un carcinome urothélial à 1 an post-greffe, une tumeur papillaire débutante à 8 mois post-greffe, la découverte d'un carcinome à cellules claires lors d'une reprise pour évacuation d'un hématome de la loge et à la survenue d'une lymphoprolifération B chez un receveur EBV négatif ayant reçu un greffon EBV positif.

La complication infectieuse a consisté en une contamination d'un hématome de la loge rénale d'un greffon par une souche de staphylocoque à coagulase négative.

Typologies des effets indésirables « Foie »

Les principales étiologies des effets indésirables déclarés en 2009 chez les receveurs hépatiques sont représentées dans la figure n°12 ci-dessous :



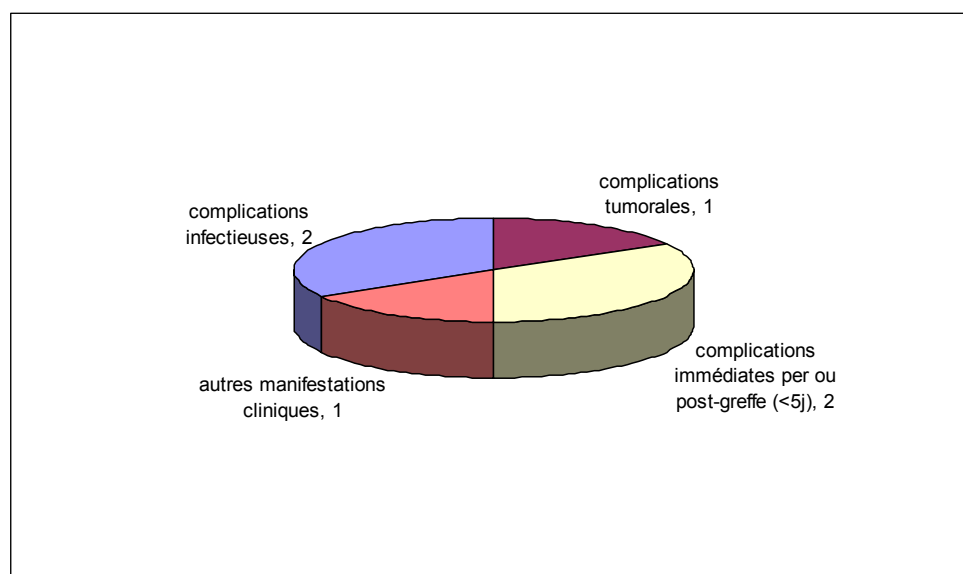
Les manifestations infectieuses ont consisté en une infection à *Enterobacter aerogenes* à J+8 post-greffe avec la notion d'un liquide de conservation du foie positif au même germe ; une désunion de l'artère hépatique à J+11 par rupture d'anévrysme mycotique ; un choc septique à *Candida glabrata* à J+1 post-greffe avec la notion d'un liquide de conservation du foie positif au même germe ; un contexte infectieux multiple (empyème pleural, pneumonie bactérienne, infection du liquide d'ascite à bacilles à Gram négatif).

La complication tumorale a initialement été déclarée comme la découverte en post greffe sur l'examen anatomo-pathologique d'un nodule d'hyperplasie hépatique d'un carcinome hépato-cellulaire de petite taille. Les investigations de l'enquête ont permis de rectifier le diagnostic en nodule hyperplasique bénin.

Les « autres manifestations cliniques » ont consisté en une déclaration en rapport avec un cas d'allergie aux arachides (œdème de Quincke à 2 mois post-greffe après l'ingestion d'arachides) chez un receveur hépatique greffé à partir d'un don provenant d'un sujet connu comme étant allergique aux arachides. Cette déclaration est à relier à un second cas d'allergie aux arachides chez le receveur des poumons issus du même donneur (voir El poumon). Ces deux cas ont fait l'objet de recommandations aux équipes de prélèvements et de greffes et aux correspondants de biovigilance concernés par l'ABM et l'AFSSAPS.

Typologies des effets indésirables « Poumons-Pancréas-Cœur »

En raison des faibles effectifs des effets indésirables déclarés en 2009 chez les greffés pulmonaires, pancréatiques et cardiaques, la figure n°13 ci-dessous regroupe les typologies de ces trois organes :



La complication tumorale est en rapport avec la déclaration, plus de 20 mois après la greffe, de lésions primitives et secondaires d'un choriocarcinome chez un greffé de cœur. Cet effet indésirable est à relier à la déclaration de biovigilance effectuée en novembre 2007 concernant la découverte post-PMO d'un choriocarcinome chez la donneuse. Les investigations concernant le suivi particulier de ce receveur au vu de la connaissance du risque sont encore en cours.

La catégorie « autres manifestations cliniques » concerne, comme mentionné précédemment, un cas d'allergie aux arachides chez un transplanté pulmonaire (dyspnée sans rash cutané 30 minutes après l'ingestion d'arachides).

Les complications immédiates per-greffe concernent notamment la survenue d'un rejet cardiaque suraigu en per-opératoire. Les investigations actuellement en cours tendent à relier cet épisode à la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon cardiaque dans l'un des concentrés de globules rouges utilisé en cours d'intervention.

Les complications infectieuses ont consisté en une réactivation/surinfection à *herpes simplex* de type 1 chez un transplanté rein-pancréas ayant abouti à la survenue d'une détresse respiratoire et en l'enregistrement dans la base de biovigilance d'un cas de transmission de coccidioïdomycose chez un receveur pulmonaire. Cet EI a fait l'objet d'une publication internationale. Ce cas concernait un patient français ayant présenté 35 mois après la greffe un dysfonctionnement du greffon imputable au développement d'une souche de *Coccidioïdomycosis immitis* très probablement transmise via le donneur (receveur n'ayant jamais quitté le territoire national, séjour du donneur en Arizona quelques mois avant le don et sérologie réalisée rétrospectivement sur l'échantillon prélevé au moment du décès attestant d'une probable contamination récente).

• Les effets indésirables « cellules et PTC »

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

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

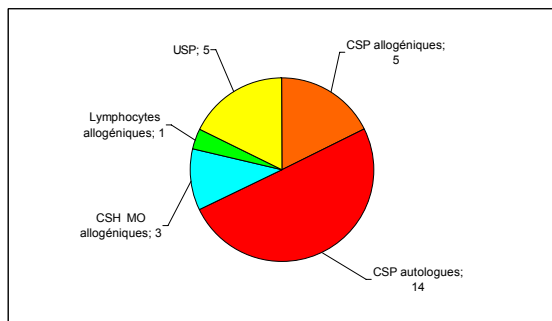
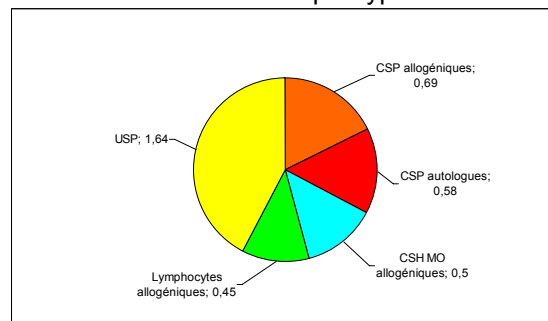


Fig n°15 : pourcentages d'EIs rapportés au nombre d'administrations par type de PTC

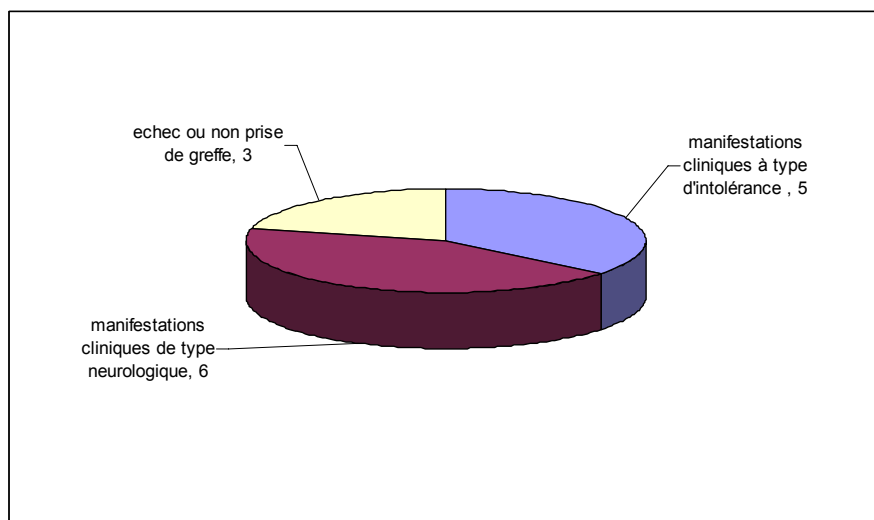


Ces deux figures permettent de constater que le plus grand nombre d'EIs rapportés en biovigilance provient des activités concernant les CSP autologues mais que rapporté aux nombres de greffes réalisées, ce sont les greffes d'USP, pour partie issues de greffons importés, qui sont les plus sujettes à la survenue d'effet indésirables (1.64% versus 0.58%).

Il est à noter que les 28 effets indésirables déclarés en 2009 ont tous concerné des receveurs.

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

La figure n°16 ci-dessous illustre la répartition des différentes typologies des effets indésirables observés chez les receveurs de CSP autologues :



Les manifestations cliniques à type d'intolérance se manifestent par la survenue au cours ou au décours immédiat de l'administration de la PTC d'un fébricule, de frissons, de troubles respiratoires (+/- dyspnée et désaturation), d'une gêne pharyngée avec une sensation de malaise associés à une hypotension artérielle. Ces manifestations disparaissent en quelques minutes après l'administration d'une thérapeutique à visée symptomatique (administration de polaramine associée ou non à une injection d'hémi-succinate d'hydrocortisone). Dans un cas, les manifestations cliniques ont également été accompagnées d'une hématurie dont la survenue a été rattachée à une hémolyse intra-vasculaire consécutive à l'administration de CSH non lavées (rôle du DMSO ?).

Les manifestations de type neurologique se sont traduites par des symptômes cliniques allant du simple flou visuel à la survenue d'une crise comitiale et d'un coma en fin d'injection ou après

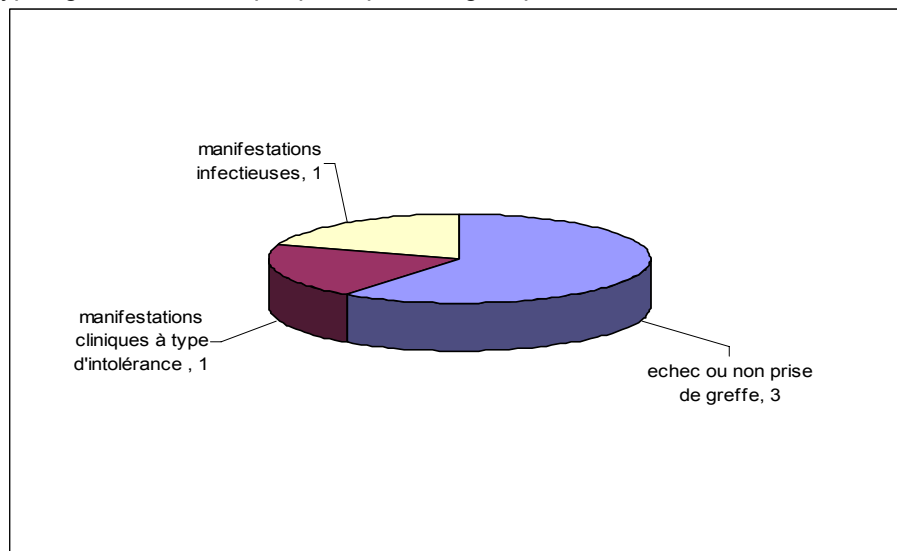
l'administration de la PTC (au maximum le lendemain de la greffe dans 1 cas). Ces symptômes ont tous été spontanément résolutifs *ad integrum* en quelques minutes (de 5' à 30'). Dans tous les cas, les CSH avaient fait l'objet d'un lavage destiné à éliminer la solution de congélation. Les hypothèses évoquées pour expliquer ces épisodes ont été la toxicité cérébrale de la chimiothérapie, la possibilité d'accidents ischémiques transitoires (vasospasme cérébral) ou d'encéphalopathie ou la quantité de granuleux présents dans les greffons. En ce qui concerne cette dernière hypothèse, des recommandations de l'AFSSAPS avaient été publiées à cet effet en avril 2006 (voir le site internet de l'AFSSAPS – rubrique biovigilance des cellules souches hématopoïétiques) conduisant les unités de thérapies cellulaires à revoir leurs procédures afin d'alerter davantage les cliniciens sur les modalités particulières d'administration de ce type de greffon (conditionnement en 2 poches, signalement systématique, discussion au cas par cas lors des comités de greffes, notice avec précautions d'administration, ralentissement du débit d'administration).

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

Les typologies des effets indésirables concernant les receveurs de CSP allogéniques sont présentées dans la figure n°17 ci-dessous.

La manifestation clinique à type d'intolérance s'est traduite par l'apparition d'une dyspnée lors de l'administration de la PTC et la complication infectieuse a consistée en une réactivation du virus Epstein-Barr (EBV) chez un receveur EBV positif en pré-greffe.

Fig. n°17 « typologie des EI CSH périphériques allogéniques »



Typologies des effets indésirables « CSH médullaires allogéniques » « unités de sang placentaire » « lymphocytes allogéniques »

Les trois effets indésirables déclarés en 2009 concernant l'administration de CSH d'origine médullaire ont tous concernés des greffons allogéniques. Il s'agissait de manifestations cliniques à type d'intolérance (œdème palpébral et érythème généralisé), de manifestations infectieuses (fièvre à 40°C et contamination du greffon à *Staphylococcus saccharolyticus*) et d'un échec de prise de greffe.

Seul un effet indésirable a été déclaré concernant l'administration de lymphocytes allogéniques (aggravation de l'état clinique concomitant à l'administration de la DLI – donateur lymphocyte infusion).

Cinq déclarations d'effets indésirables ont été faites concernant les greffes d'unités de sang placentaire (USP) : deux concernaient des échecs de greffes et les trois autres étaient relatives à la survenue : de manifestations cliniques chez le receveur à type d'intolérance (rash et prurit pour 1 cas) ; de manifestations infectieuses (fièvre à 39°C et USP contaminée à staphylocoque à coagulase négative pour 1 cas) ou de manifestations cliniques autres (insuffisance cardiaque avec infarctus du myocarde latéral chez un patient porteur d'une leucémie aiguë myéloblastique survenu 48 heures après la greffe de 2 USP lavées, l'imputabilité de la radio/chimiothérapie a été retenue).

- **Les effets indésirables « tissus »**

En 2009, les déclarations d'effets indésirables concernant le prélèvement ou la greffe de tissus sont illustrées dans les schémas ci-dessous :

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

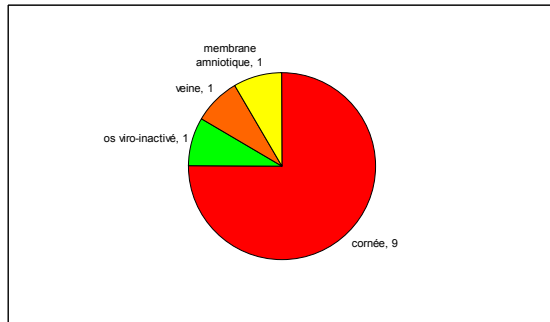
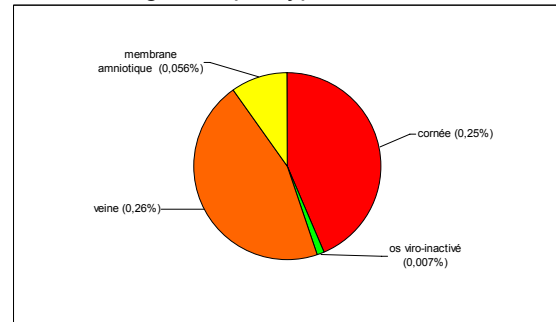


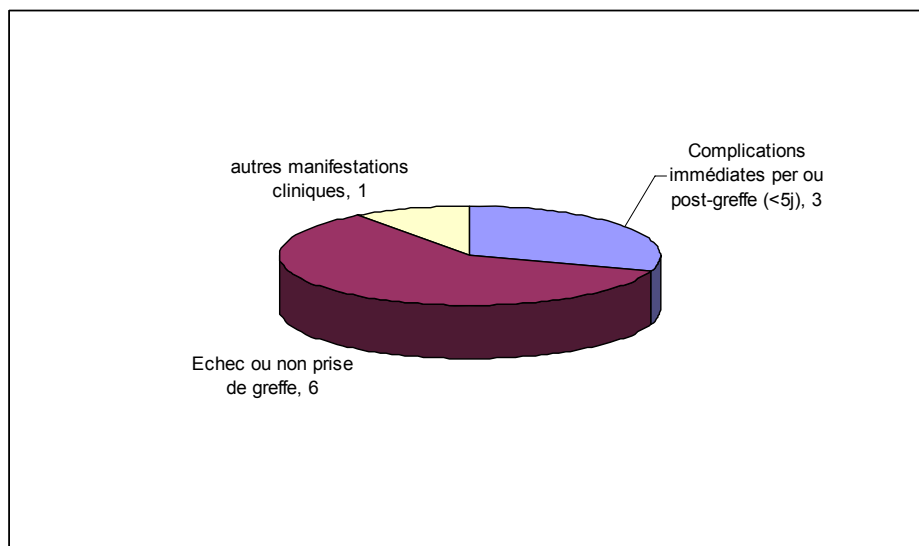
Fig. n°19 : pourcentages d'EIs rapportés au nombre de greffes par type de tissu



Principales typologies par type de greffons :

Typologies des effets indésirables « cornée »

La figure n°20 illustre les typologies des effets indésirables déclarés en 2009 concernant les greffes de cornées :



Les complications immédiates per ou post-greffe (dans les 5 jours suivant l'intervention) sont essentiellement représentées par la survenue d'abcès de cornée dont l'imputabilité est le plus souvent rapportée aux soins locaux.

Les échecs ou non-prises de greffes sont soit des rejets (entre 1 mois et 5 ans post-greffe – 5 cas), soit des retards de cicatrisation (1 cas).

Typologies des autres effets indésirables « os viro-inactivé », « veine » et « membrane amniotique »

Seule une déclaration d'effet indésirable a été effectuée en ce qui concerne les os viro-inactivés : il s'agissait de la survenue d'un fébricule associé à un œdème de l'hémiface en post-greffe d'un comblement de sinus maxillaire. L'enquête, qui a porté sur l'analyse de l'échantillon de la fabrication, n'a pas retrouvé de non-conformité concernant ce lot et aucun cas concordant n'a été signalé.

Une déclaration d'une rupture de l'hémi-circonférence d'un allo-greffon veineux au niveau d'une zone de suture de deux segments a été déclarée en 2009. L'enquête de biovigilance a abouti à la révision des instructions d'utilisation du greffon fournies par le fabricant avec l'insertion de nouveaux items dans les précautions d'emploi (modalités de préparation du tunnel anatomique).

Une déclaration de biovigilance a été effectuée en ce qui concerne les fragments de membranes amniotiques. La fuite d'un conditionnement primaire (incident) a abouti à l'annulation du geste opératoire alors que le patient était déjà anesthésié sur table (effet indésirable bien que le greffon n'est pas été utilisé).

1.4.1 La gravité des effets indésirables tissus-cellules

La biovigilance a pour objet la surveillance des effets indésirables résultant de l'utilisation des éléments et produits du corps humain mentionnés à l'article R.1211-29 du code de la santé publique indépendamment de tout critère de gravité. Les déclarations d'effets indésirables concernent donc à la fois des effets graves et non graves, attendus ou inattendus et liés ou susceptibles d'être liés aux produits thérapeutiques ou aux activités concernant ces produits telles les activités de greffes ou de prélèvement. L'appréciation de la gravité aux stades initial et final de l'enquête fait partie de items du projet de nouvelle fiche de déclaration de biovigilance en phase de test depuis le dernier trimestre 2009.

Le tableau n°16 fournit une indication du nombre de « réactions indésirables graves » (RIG) selon la définition de la Directive européenne 2004/23/CE (voir chapitre 1.3), déclarées en 2009 en biovigilance en ce qui concerne les tissus et les cellules.

Tableau n°16. Nombre et nature des RIG* par type de tissu/cellules (modèle européen).

	Type de tissu/cellules	Nombre de RIG	Nombre total de tissus / cellules distribués
1	Cornée	5	4041
2	Membrane amniotique	0	1884
3	Os : -massif/segment/volet crânien -tête fémorale cryoconservée -viro-inactivé	0 0 0	312 2369 17330
4	Peau	0	27.09 m²
5	Artère	0	499
6	Veine	1	522
7	Valve	0	176
8	Tissu ostéo-ligamentaire	0	11
9	Cartilage	0	21
10	Ménisque	0	1
11	Parathyroïde	0	1
12	CSH périphériques autologues	3	3648
13	CSH périphériques allogéniques	3	974
14	CSH médullaires autologues	0	33
14 bis	CSH médullaires autologues en orthopédie	0	258
15	CSH médullaires allogéniques	2	436
16	CSH de sang placentaire	4	447
17	Cellules mononuclées allogéniques (DLI)	1	289
18	Cellules mononuclées autologues	0	1135
Total		19	
Nombre total de tissus et cellules distribués : 34286			
Nombre de d'actes de greffes : 29187			
Nature des RIG notifiées		Nombre total de RIG	
Transmission d'une infection bactérienne		2	
Transmission d'une infection virale	VHB	0	
	VHC	0	
	VIH ½	0	
	Autre	0	
Transmission d'une infection parasitaire	Paludisme	0	
	Autre	0	
Transmission d'affections malignes		0	
Transmission d'autres affections		0	
Autres RIG		1 (rupture d'anastomose)	
		15 (mauvaise ou non prise de greffe)	
		1 (insuffisance cardiaque)	

Comme en 2008, aucune réaction indésirable grave relative à la transmission d'une maladie infectieuse n'a été déclarée en biovigilance. Les mauvaises ou non prises de greffe restent les événements graves les plus fréquemment déclarés.

1.4.2 Les EI mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèses

Certains CLB ne déclarent, au cours de l'année, que les effets indésirables inattendus* graves et compilent dans les rapports annuels de synthèse les EI attendus* et/ou non graves tels les maladies du greffon contre l'hôte, les rejets, voire les frissons ou autres manifestations cliniques non graves survenues en post-greffe.

59 EI « attendus et/ou non graves » ont ainsi été rapportés uniquement dans les rapports de synthèse.

Ces effets indésirables concernaient uniquement les donneurs de cellules et les receveurs de préparations de thérapie cellulaire. Ils se répartissent de la façon suivante :

Fig. n°21 : EI signalés uniquement dans les RAS

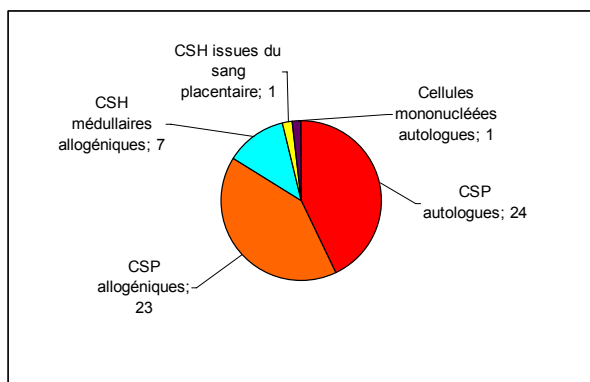
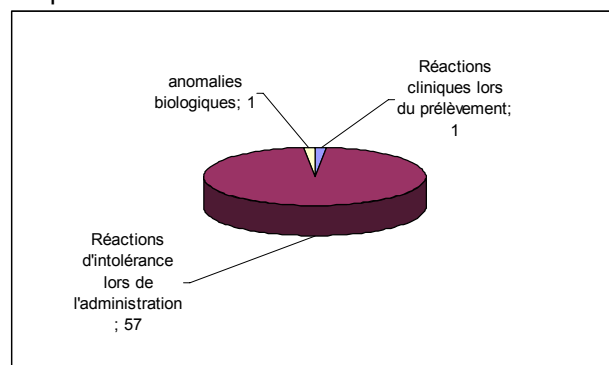


Fig.n°22 : Typologies des EI signalés uniquement dans les RAS



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

1.5 Les incidents

1.5.1 Les incidents ayant fait l'objet d'une déclaration en 2009

Le nombre de déclarations d'incidents en 2009 est de 84.

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

Parmi les 84 incidents déclarés, 46 concernaient les organes, 24 les cellules, 10 les tissus et 4 des PTA/dispositifs médicaux/médicaments entrant en contact avec les produits thérapeutiques (incidents potentiellement liés à un défaut de qualité intrinsèque du produit).

• Typologies des principaux incidents concernant les organes

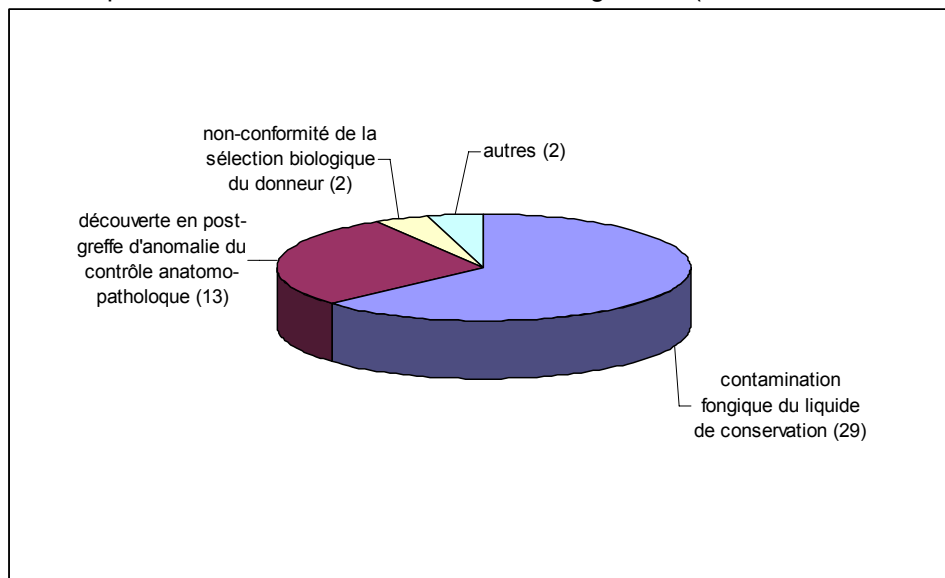
Parmi les 46 déclarations d'incidents réceptionnées en 2009 par la cellule de biovigilance concernant les problèmes observés lors de la chaîne de greffe, les principales concernaient :

⇒ la découverte en post-greffe d'anomalies lors des contrôles anatomo-pathologiques des échantillons issus du prélèvement dont 10 tumeurs rénales (cas le plus fréquent : carcinomes à cellules claires de stade I-II de Furhman), 1 carcinome hépato-cellulaire non confirmé après relecture des lames (diagnostic final : nodule hyperplasique), 1 carcinome lobulaire infiltrant du sein T1N0, 1 tumeur desmoïde de l'épiploon (fibromatose intra-abdominale) et 1 échinococcose alvéolaire ; Ces incidents n'ont entraîné ni reprise chirurgicale ni « dé-transplantation » mais, le cas échéant, la mise en œuvre d'un suivi clinico-biologique spécifique.

⇒ la contamination des liquides de conservation d'organes par des levures du genre *Candida* sans répercussion clinique autre que la mise sous traitement antifongique préventif ;

⇒ la non-conformité des qualifications biologiques des donneurs (1 transmission retardée de sérologie syphilis, 1 discordance de résultats pour une sérologie EBV).

Fig. n°23 : répartition des déclarations d'incidents « organes » (nombre de déclarations)



La contamination fongique des liquides de conservation d'organe reste la typologie d'incident la plus fréquente. Son incidence tend à rester identique à 2008 (27 incidents de ce type en 2008 contre 29 en 2009) à l'instar du nombre d'infections fongiques (cf. Tableau 15 : 3 infections fongiques en 2008 et en 2009) et ceci malgré la parution des recommandations de l'ABM concernant la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes.

- **Typologie des principaux incidents concernant les préparations de thérapie cellulaire**

En 2009, les 24 déclarations d'incidents survenus au cours de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à l'administration des PTC ont principalement concernés :

⇒ la découverte en post-greffe de non-conformité des contrôles microbiologiques de stérilité des PTC sans répercussion clinique autre que, le cas échéant, une adaptation de l'antibioprophylaxie du receveur ;

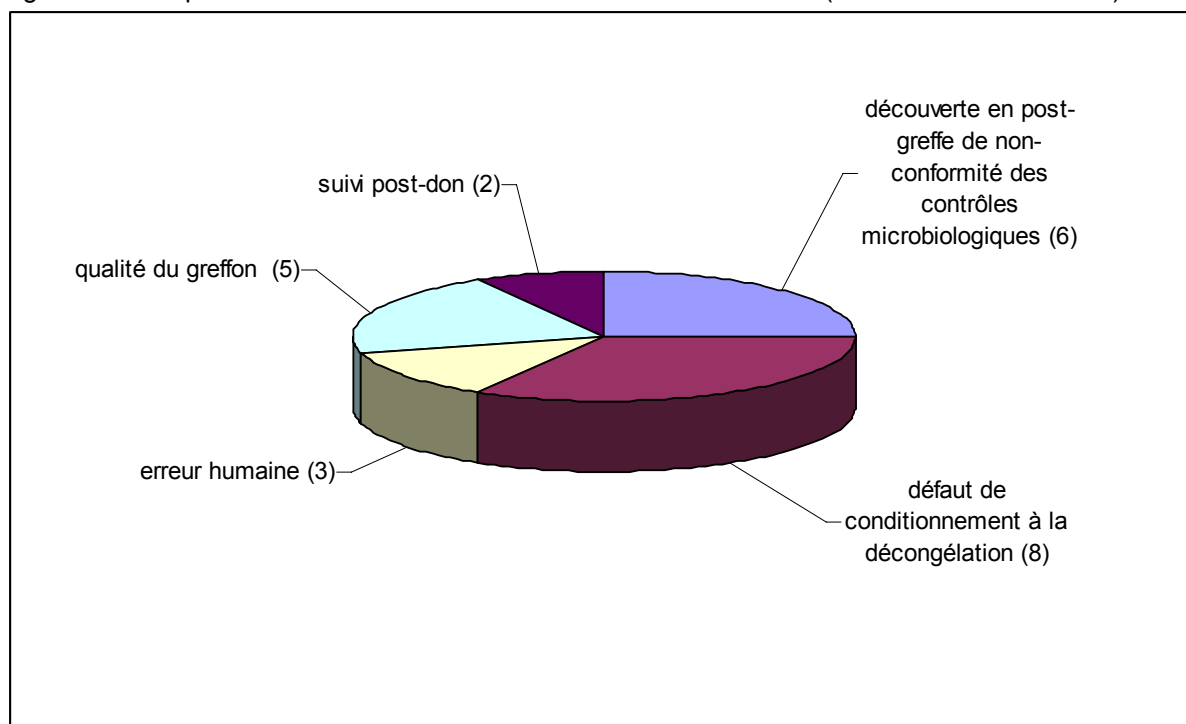
⇒ des problématiques de conditionnement des greffons lors de leur décongélation (fracture, fissure de poches)¹ ;

⇒ une qualité de greffons non-conforme à la prescription (prélèvement pauvre, faible viabilité ou chute de rendement après décongélation) entraînant un risque de sortie tardive d'aplasie ;

⇒ des cas d'erreur humaine (mauvaise soudure de poche de recueil entraînant une fuite, prélèvement effectué malgré la déprogrammation de la greffe, une inversion lors de la retranscription d'un phénotypage rhésus D d'une unité de sang placentaire) ;

⇒ la découverte en post-don (11 ans après le don) d'une leucémie aigue myéloïde chez un donneur de CSH médullaires.

Figure n°24 : répartition des déclarations d'incidents « cellules/PTC » (nombre de déclarations)



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.

- **Typologie des incidents concernant les tissus**

Seules 10 déclarations d'incidents concernant les tissus ont été réceptionnées en 2009, elles concernaient :

⇒ la découverte en post-greffe de positivité des contrôles microbiologiques (1 milieu d'organo-culture de cornée, 2 fragments de têtes fémorales, 1 reliquat de membrane amniotique) ;

⇒ une problématique de conditionnement de greffon osseux (1 rupture de poche lors de la décongélation d'un os massif)¹ ;

⇒ la découverte en post-don de pathologies (ou suspicion de pathologies) chez le donneur vivant (1 néoplasie pulmonaire à 4 mois post-don ayant nécessité un complément d'imagerie chez le receveur et un suivi post-greffe après avis d'experts, 1 suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez un donneur de tête fémorale ayant abouti à l'élimination du greffon) ;

⇒ des problématiques de logistiques (1 absence de milieu de transport ayant empêché le prélèvement de cornées et 1 impossibilité de joindre le chirurgien d'astreinte pour un prélèvement d'os massifs) ou des erreurs humaines (1 cas de perte de greffon) se situant aux limites de la biovigilance (gestion des non-conformités de ce type à gérer en lien avec le management de la qualité).

- **Typologie des incidents concernant les PTA**

Indépendamment des problématiques de rupture de poches lors de la décongélation, 4 déclarations effectuées en 2009 ont directement mis en cause la qualité intrinsèque des produits entrant en contact avec les greffons. Pour rappel, ces produits peuvent avoir, en fonction du choix du fabricant, le statut de produit thérapeutique annexe (PTA, de médicament ou de dispositif médical (DM). Dans ce dernier cas, la gestion des incidents est réalisée par l'unité de matériovigilance en lien avec la cellule de biovigilance.

Ces déclarations ont concerné :

⇒ 1 non-conformité d'une solution de conservation d'organes (cristallisation, solution non utilisée, problématique de température lors du transport) ;

⇒ 1 problématique de connexion des tubulures (difficulté de percuter le site d'injection avec un perforateur à pointe décalée, incident unique, les tests effectués sur échantillonnage n'ont pas reproduit le problème) ;

⇒ l'utilisation, pour la préparation de CSH, de lots d'albumine ayant fait secondairement l'objet d'un rappel en raison d'une suspicion de maladie de Creutzfeldt Jakob chez le donneur de plasma ;

⇒ l'apparition de lyses embryonnaires lors de l'utilisation d'un lot d'huile pour milieux de culture (cet incident a fait l'objet d'une gestion centralisée en matériovigilance en lien avec la PMA vigilance de l'ABM et la biovigilance et a abouti au retrait du lot concerné).

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.

1.5.2 La gravité des incidents tissus-cellules

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

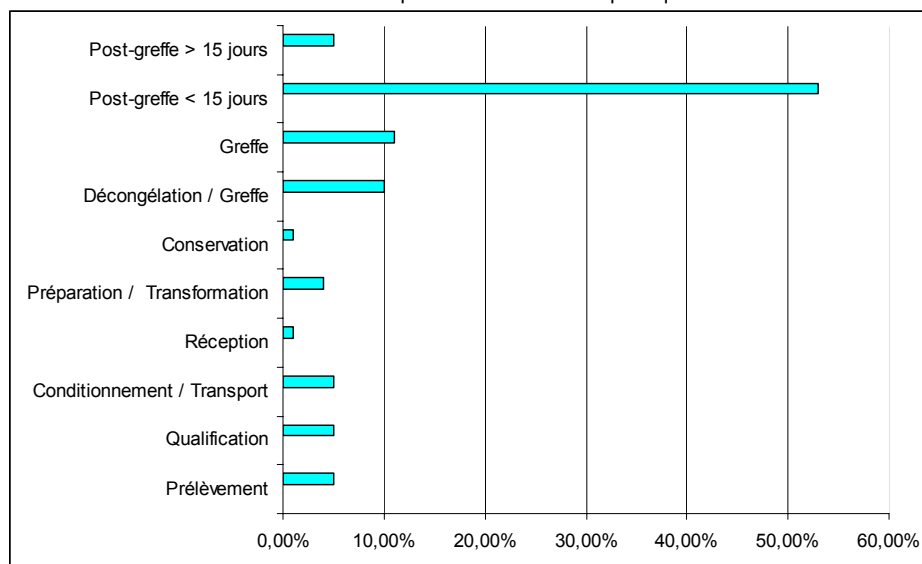
Tableau 17. Incidents indésirables graves concernant les tissus et les cellules (modèle européen)

Nombre total de tissus et de cellules validés : 45375				
Nombre total des incidents indésirables graves susceptibles d'avoir nui à la qualité et à la sécurité des tissus et des cellules en raison d'un problème lié :	Précisions			
	Défaut des tissus /cellules	Equipement défectueux	Erreur humaine	Autre
A l'obtention : 3		désadaptation de tubulure (1)	- prélèvement de CSP malgré l'annulation de la greffe (1) - mauvaise soudure (1)	
Au contrôle : 11	contrôle (résultat en post-greffe) hors spécification (10)		Erreur de saisie (1)	
Au transport : 4		température inadaptée (1)		rupture de poche en sortie de dry-shipper (3)
A la transformation : 1			Perte de greffon (1)	
Au stockage : 0				
A la distribution : 7	produit présentant 1 aspect anormal (1)	Rupture de poche à la décongélation (6)		
Aux matériels : 0				
A un autre facteur : 2				anomalies chez le donneur découvertes en post-don (2)
Total : 28	11	8	4	5

1.5.3 La localisation des incidents dans la chaîne thérapeutique

La localisation des incidents, selon les étapes de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à la greffe et au suivi post-greffe, montre que les incidents déclarés surviennent essentiellement en post-greffe immédiat (< 15 jours). Ils concernent fréquemment, et surtout pour les organes, le rendu d'un contrôle microbiologique positif *a posteriori* de l'étape d'administration ou de greffe (le plus souvent sans effet indésirable chez le receveur en raison de la prophylaxie mise en œuvre) voire d'un contrôle anatomo-pathologique anormal lors de l'analyse d'une pièce opératoire.

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



Le tableau 18 donne la typologie des incidents déclarés en biovigilance pour l'année 2009 (hors PTA).

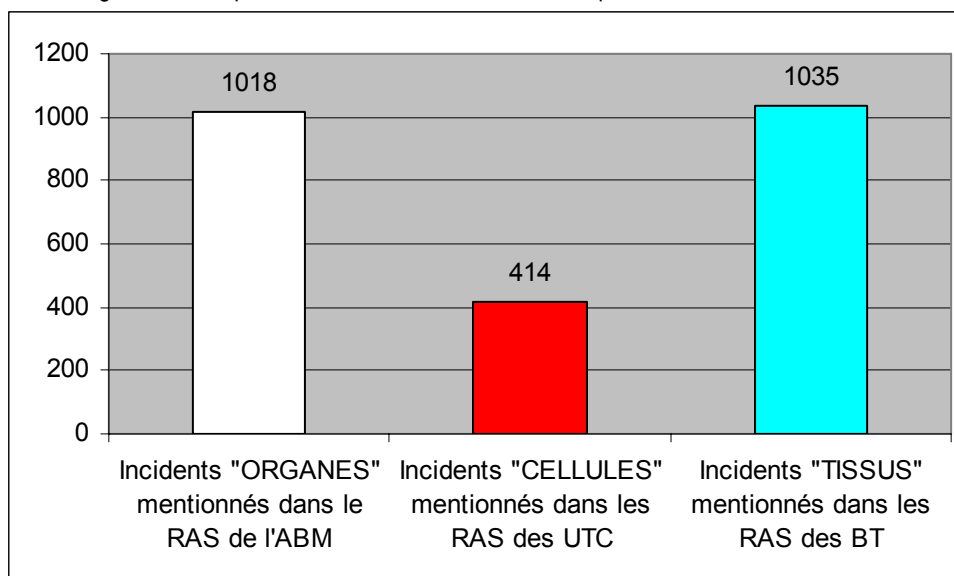
Tableau 18. Typologie des incidents

Typologie	Greffons			Total
	Organes	Tissus	Cellules	
Qualification biologique	2		1	3
Incident prélèvement			2	2
Incident en cours de procédé				0
Qualité du greffon			5	5
Conservation				0
Conditionnement		1	8	9
Traçabilité				0
Transport				0
Péréemption				0
Perte du greffon après libération		1		1
Contrôles microbiologiques (absence de stérilité)	29	4	6	39
Autres contrôles (contrôle anatomo-pathologique)	13			13
Incident greffe				0
Autres	2	4	2	8
Total	46	10	24	80

1.5.4 Les incidents mentionnés uniquement dans les rapports annuels de synthèse

2467 incidents ont été déclarés uniquement dans les RAS adressés à l'AFSSAPS par les CLB des sites producteurs. Ces incidents, sans impact clinique ou biologique pour le receveur ou le donneur, sont fréquemment, pour les tissus et les cellules, des non-conformités observées avant la validation du produit thérapeutique et dont la gestion concerne le management de la qualité.

Histogramme 2 Répartition des incidents mentionnés uniquement dans les RAS*.



Les 1018 incidents concernant les organes se répartissaient en 1008 contaminations bactériennes et 10 contaminations fongiques des liquides de conservation d'organes.

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

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

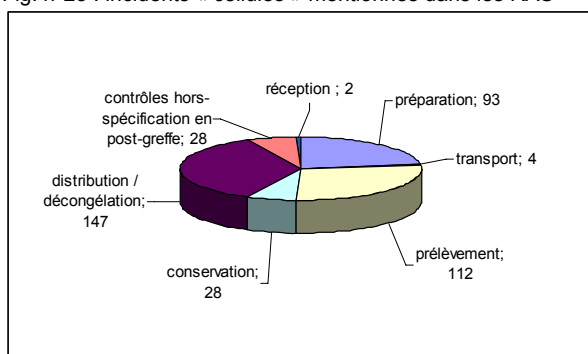
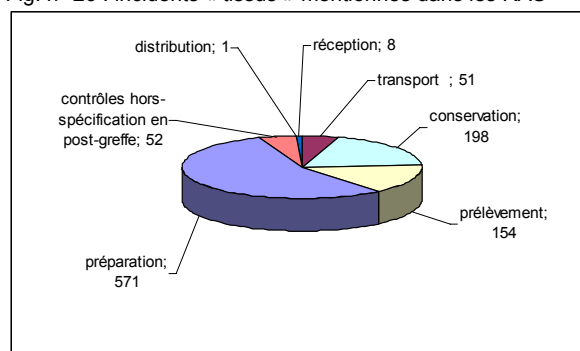


Fig. n° 26 : incidents « tissus » mentionnés dans les RAS



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

Cas des produits thérapeutiques annexes

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

Leur analyse a fait ressortir, en dehors des déclarations mentionnées au chapitre 1.5.1, un unique incident considéré comme non grave relatif à la cristallisation d'une poche de milieu de conservation d'organe et n'ayant pas fait l'objet de déclaration sur un total de 82545 unités vendues en 2009 tout produits et conditionnements confondus.

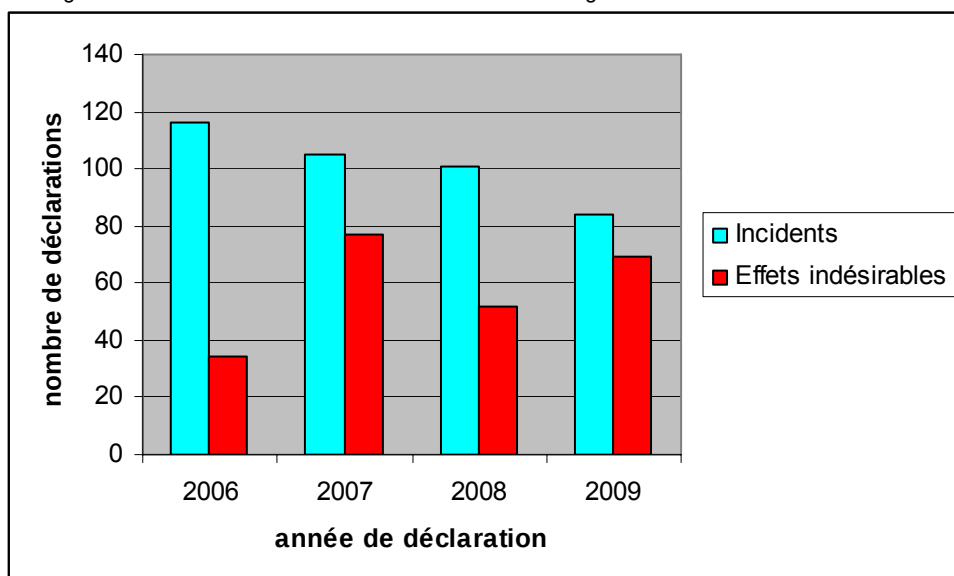
2. Les évolutions des déclarations de 2006 à 2009

Le présent chapitre a pour objet d'illustrer sous forme de graphiques les évolutions en termes de déclarations totales (EIs + incidents) ou par catégories de déclarations (EI ou incident) sur la période 2006-2009.

Il est à noter la diminution progressive des déclarations d'incidents au profit d'une augmentation régulière des déclarations d'effets indésirables.

Cette évolution peut être le témoin d'une modification des tendances de déclarations qui tendent à privilégier la gestion en interne des incidents non graves simplement signalés dans les rapports annuels de synthèse au profit d'une notification plus importante des événements impactant directement les receveurs. En effet, les incidents non graves, voire les simples non-conformités, ont été plus largement mentionnées dans les RAS 2009 par rapport aux données de 2008 (2525 événements ou non-conformités en 2009 versus 1400 en 2008).

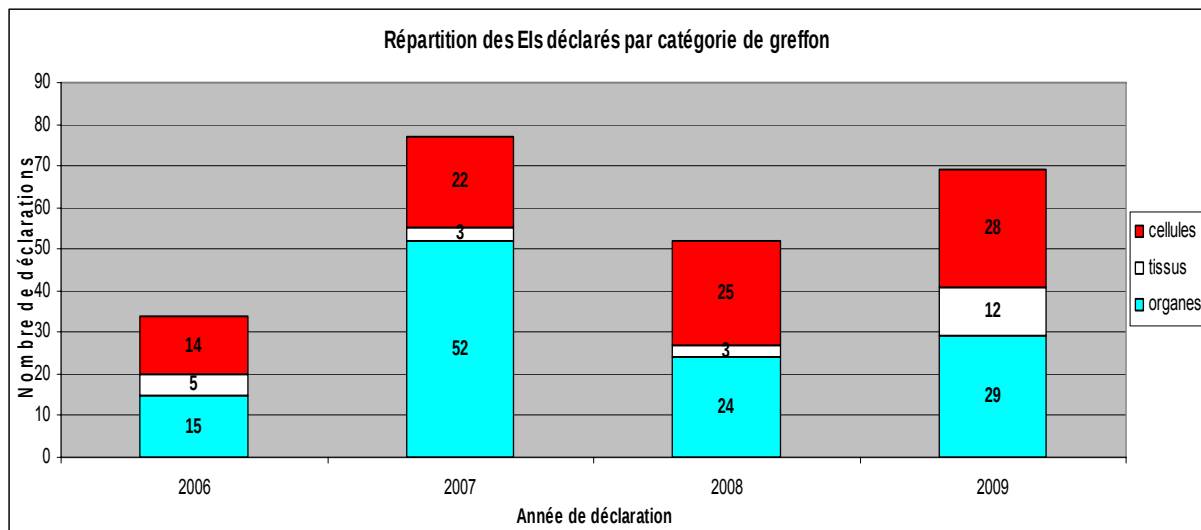
Histogramme 3. Evolution du nombre de cas annuel de biovigilance



2.1 Les effets indésirables

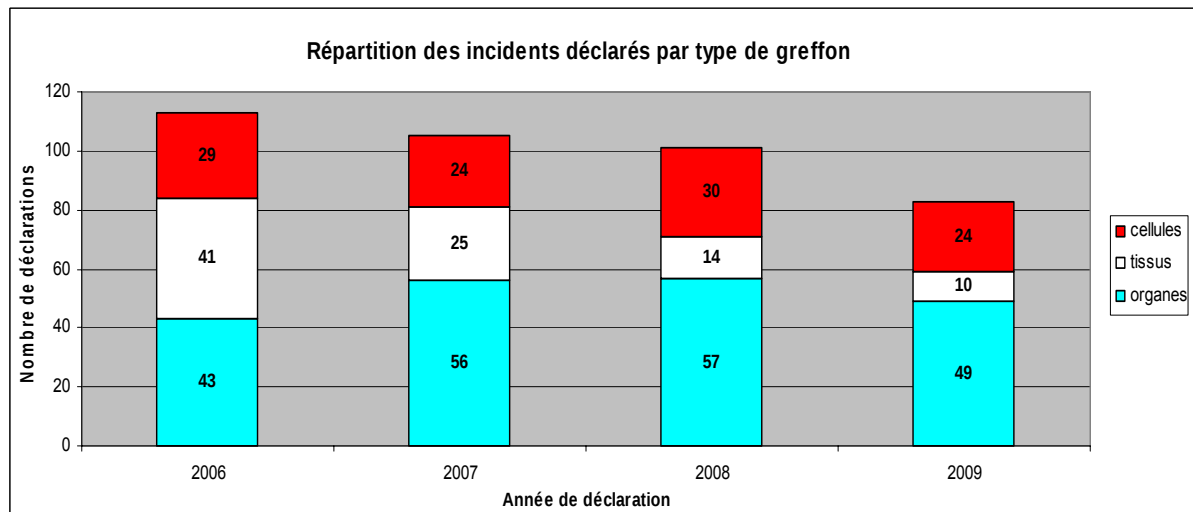
La répartition des effets indésirables entre les trois catégories de greffons tend à s'équilibrer au profit d'un nombre plus important de déclarations concernant les tissus néanmoins ceux-ci restent parmi les greffons les plus sécurisés puisque le rapport entre le nombre d'effets indésirables et le nombre d'actes de greffes tissulaire est de 0.5 pour 1000. A titre de comparaison, ce rapport est de 4,6 ‰ concernant les PTC et de 6,3‰ concernant les organes.

Histogramme 4. Répartition des Els déclarés par catégorie de greffon



2.2 Les incidents

Histogramme 5. Répartition des incidents déclarés par catégorie de greffon



Bien que les incidents puissent être plus fréquents en fonction de la complexité plus ou moins grande du procédé de préparation des greffons, il est rappelé que seuls les incidents survenant ou mis en évidence après la validation finale du greffon ou entraînant une perte de chance pour un receveur potentiel voire un risque pour un donneur vivant (re-prélèvement éventuel) font l'objet de déclarations auprès de la cellule de biovigilance. Les autres incidents sont gérés dans le cadre du management de la qualité propre à chaque site (gestion des non-conformités).

3. Les autres faits marquants de l'année 2009

3.1 Greffes dérogatoires

Le 23 décembre 2009, l'AFSSAPS a remis au ministre chargé de la santé son rapport d'évaluation des greffes réalisées en application des dispositions de l'article R.1211-21 du code de la santé publique.

Ce rapport fait suite à une réflexion menée en 2005 visant à élargir le nombre de donneurs d'organes et de cellules dans le contexte d'aggravation de la pénurie d'organes et des difficultés récurrentes d'appariement rencontrées dans le cadre des greffes de cellules souches hématopoïétiques en situation allogénique.

Cette réflexion a conduit à proposer la réalisation de greffe à partir de donneurs présentant des marqueurs viraux positifs pour les infections du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus de l'hépatite C (VHC). Toutefois, en l'absence de données permettant de s'assurer d'un rapport bénéfice risque positif pour les receveurs qui allaient pouvoir bénéficier de ce type de greffon, il a été proposé de mettre en place un encadrement particulier pour ces greffes à caractère dérogatoire par rapport à la réglementation en vigueur.

Cet encadrement a abouti à la mise en place de protocoles qui ont été élaborés par l'AFSSAPS et qui tenaient compte des différentes situations d'appariement donneur/receveur qui pouvaient être rencontrées tant dans la greffe d'organe que dans la greffe de CSH. L'ABM a participé à la mise en œuvre de ces protocoles auprès des professionnels concernés du fait de ses missions et de ses interactions avec les professionnels du domaine.

La mise en place de ces dérogations a permis la réalisation de 630 greffes d'organes (617 dérogations VHB et 13 dérogations VHC) entre le 21 décembre 2005 et le 31 octobre 2008 (date de la fin d'inclusion des receveurs d'organes afin de disposer d'un recul minimal de six mois pour l'analyse des données) et de 61 greffes de CSH entre le 21 décembre 2005 et le 30 avril 2008 (date de la fin d'inclusion des receveurs de CSH afin de disposer d'un recul minimal d'un an pour l'analyse des données).

Le rapport expose l'expertise de l'AFSSAPS au vu des données recueillies et exploitées par l'ABM durant les quatre années de mise en œuvre des protocoles de suivis thérapeutiques des greffes dérogatoires virales d'organes et de cellules souches hématopoïétiques. Le rapport préconise notamment la mise en place de recommandations destinées aux professionnels au vu des événements clinico-biologiques observés chez certains receveurs quels que soient le type de greffons et le profil sérologique des donneurs.

L'examen de ce rapport par la Direction générale de la santé est en cours afin d'apprécier s'il convient de prolonger ou non le dispositif au-delà du 21 décembre 2010.

3.2 Evolution de la fiche de déclaration de biovigilance

Les correspondants locaux de biovigilance voire les professionnels de santé ont recours à un document type dénommé la « fiche de biovigilance » pour effectuer les déclarations auprès de l'AFSSAPS 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.

Ce document est défini dans la décision publiée au Journal officiel du 3 mars 2004 qui fixe à la fois son modèle et les modalités de renseignements des différents items qu'il contient via son guide de remplissage.

Plus de cinq ans après sa conception, force a été de constater que cette fiche nécessitait une adaptation destinée d'une part à rendre ce document plus aisément exploitable par la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS et d'autre part à introduire des éléments de cotation désormais indispensables dans le développement des échanges internationaux concernant les vigilances. Ces observations ont conduit un groupe « méthodologie » réuni par la cellule biovigilance de l'AFSSAPS à concevoir en septembre 2009 une proposition de nouvelle fiche qui tout en conservant le format recto-verso de l'ancienne version développe les notions de cotations de la gravité, de l'imputabilité des effets indésirable et ouvre le champ de la gestion des risques par le biais d'une mesure de la criticité de l'événement.

Cette fiche qui a pour but d'être renseignée lors de la déclaration initiale mais également lors de sa clôture par le correspondant local de biovigilance, détaille l'ensemble des étapes clés des investigations menées sur le site à l'origine de la déclaration et a pour but d'être utile à la fois au déclarant (document de synthèse) et à l'autorité compétente (appréciation locale de l'impact).

La description factuelle de l'événement, les principaux éléments de l'enquête, l'analyse des causes/racines, la cotation de la gravité et de l'imputabilité (initiales et finales) en ce qui concerne les effets indésirables et d'une manière plus générale la mesure de la criticité par le biais de la récurrence potentielle et des conséquences de l'événement au niveau local sont les principaux items qui la constituent.

La rédaction de cette nouvelle fiche ne peut être envisagée sans avoir lu préalablement son guide de remplissage qui a également fait l'objet d'une mise à jour.

L'utilisation des outils de cotation pourra à l'avenir permettre également à la cellule de biovigilance d'établir une matrice d'impact destinée à mieux corréler les mesures à mettre en œuvre au vu de la criticité de l'événement déclaré.

Ce projet de nouvelle fiche de biovigilance, initié en 2009, a été prolongé en 2010 par une présentation aux autres vigilances relatives aux produits de santé via le comité de coordination des vigilances de l'AFSSAPS et a également été présentée à la Commission nationale de biovigilance en janvier 2010.

Un test en situation réelle de ce nouveau document est actuellement en cours pour l'ensemble des correspondants locaux de biovigilances qui souhaitent y participer.

3.3 Harmonisation européenne en biovigilance

L'année 2009 a été marquée par la participation de la cellule de biovigilance aux deux réunions organisées dans le cadre du projet pilote Eustite à Bratislava en janvier et à Varsovie en décembre.

Ce projet pilote est porté par un consortium de 10 Etats Membres et par l'OMS (leader : Italie) et a pour but la standardisation des méthodologies d'inspection et le développement d'un système pour la notification et le management des EI et des incidents liés à la qualité et à la sécurité des tissus et des cellules. La phase de test des outils de vigilance élaborés avec l'aide de l'AFSSAPS, mise en œuvre entre juillet 2008 et juin 2009, a permis l'analyse de 71 effets indésirables et 150 incidents considérés comme graves tout pays participants confondus. Un rapport d'évaluation de cette première phase du projet Eustite est en cours d'élaboration.

D'ores et déjà, ces échanges inter-européens d'informations et de méthodologies ont permis de souligner le rôle éducatif de ce projet (focalisation sur une vigilance peu développée), la disparité des notifications (seuls 4 pays participant au projet sur 22 ont régulièrement fait remonter leurs notifications d'EI et d'incidents graves au consortium) et la nécessité de développer un langage commun. La poursuite de cette harmonisation et les modalités précises d'échanges d'informations entre les Etats participants feront l'objet de la deuxième phase de ce projet (Substance Of Human Origin & Vigilance and Surveillance – SOHO VS) qui se déroulera d'avril 2010 à février 2013.

3.4 Commission nationale de biovigilance

La Commission nationale de biovigilance s'est réunie le 28 mai 2009 avant la fin de la mandature initialement prévue le 11 août 2009. Cette réunion a permis entre autres l'approbation du rapport annuel de biovigilance 2008 ainsi que la présentation de divers sujets (voir le compte rendu de la commission nationale de biovigilance mis en ligne sur le site internet de l'AFSSAPS : www.AFSSAPS.fr, rubrique « publications »).

Les membres de la Commission ont été prorogés dans leur mandat le 3 juillet 2009 et ceci jusqu'au 10 février 2010.

3.5 Réunions, groupes de travail, congrès

Indépendamment du groupe de travail « méthodologie » (fiche de biovigilance, guide de remplissage de la fiche de biovigilance, ...), l'année 2009 a été marquée par la tenue de réunions d'experts concernant la thématique des greffes dérogatoires (cf. chapitre précédent) et l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses (CSM) dans le cadre des essais cliniques. Concernant ce dernier sujet et en l'état actuel des connaissances scientifiques, les experts ont considéré au vu du contexte (apparition d'anomalies cytogénétiques récurrentes, rôle dans l'immuno-modulation cellulaire et contexte d'immunodépression de certains receveurs), que seules les indications où le risque vital est engagé à moyen/court terme sans autre alternative thérapeutique étaient envisageables dans le cas où le procédé de production avait montré la possibilité de survenues d'anomalies cytogénétiques. Dans ces conditions, le rapport bénéfice risque reste positif au regard d'un risque théorique et d'un bénéfice vital. Sur cette base, les évaluations des demandes d'essais cliniques ont repris et les essais cliniques autorisés au cas par cas.

Par ailleurs, la cellule de biovigilance a participé aux réunions mensuelles de la coordination des vigilances. Ce comité qui a été mis en œuvre depuis 1999 a pour objectif d'améliorer la cohérence des différentes vigilances et d'obtenir une vision transversale sur les dossiers complexes. A ce titre, ces réunions permettent, notamment, l'échange d'information entre les diverses vigilances pouvant être concernées par les événements entrant dans le large champ de la biovigilance (matéiovigilance, hémovigilance, PMA vigilance, pharmacovigilance, etc.). Divers chantiers ont été initiés en 2009 dans ce cadre (formalisation des procédures d'échanges d'information inter-vigilances, comité d'animation du système d'Agences) et la cellule de biovigilance a participé à la rédaction de deux bulletins trimestriels (voir bulletins n° 44 et 47 pour l'année 2009 – consultables sur le site internet de l'AFSSAPS).

La pandémie grippale H1N1 et ses répercussions au niveau des services administratifs décentralisés n'ont pas permis d'organiser les déplacements initialement programmés pour présenter la biovigilance en régions. Une rencontre avec les professionnels et le public concerné par les activités du registre France Greffe de Moelle a eu lieu le 14 décembre 2009 sur le thème de « l'impact du conditionnement et du transport des cellules souches hématopoïétiques en termes de biovigilance » lors des premières journées de l'Agence de la biomédecine.

Conclusion et synthèse

Ce deuxième rapport annuel de biovigilance illustre davantage que le premier la part relative des effets indésirables et des incidents survenant tout au long des chaînes de greffes des organes, tissus ou préparations de thérapie cellulaires. En effet, les principales limites à l'exploitation des données issues des rapports annuels de synthèse des sites producteurs ont été levées par la clarification des données attendues pour certains items du format type. Cette amélioration a permis d'obtenir une plus grande homogénéité des données.

Le nombre de déclarations effectuées en 2009 est resté particulièrement stable par rapport à celui de 2008 mais la part des effets indésirables, tout niveau de gravité confondu, augmente régulièrement par rapport aux incidents. La répartition des effets indésirables entre les trois catégories de greffons tend à s'équilibrer (organes : 29 EIs en 2009 versus 23 en 2008, tissus : 12 EIs en 2009 versus 5 en 2008, cellule : 28 EIs en 2009 versus 24 en 2008) au profit d'un nombre plus important de déclarations concernant les tissus néanmoins ceux-ci restent parmi les greffons les plus sûrs.

Le taux d'incidence des effets indésirables a augmenté par rapport à l'année précédente (1 EI toutes les 650 greffes en 2008 soit 0.16% versus 1 EI toutes les 490 greffes en 2009 soit 0.20%) néanmoins celui-ci reste encore inférieur au taux d'incidence relevé en hémovigilance, vigilance comparable impliquant un produit issu du corps humain (0,28% - cf rapport annuel d'hémovigilance 2008) ce qui tend à confirmer l'hypothèse d'une sous-notification importante dans le domaine des greffes. En effet, si l'accréditation des unités de thérapies cellulaires et des services de prélèvements/greffes de cellules souches hématopoïétiques (JACIE, FACT/NETCORD) a pour corollaire une meilleure exhaustivité des déclarations d'effets indésirables, il est probable que les praticiens exerçant leurs activités dans le domaine des greffes d'organes ou de tissus sous-notifient les événements entrant dans le champ de la biovigilance. Ce constat peut s'expliquer à la fois par un certain fatalisme des cliniciens face aux aléas thérapeutiques dans ces domaines cliniques, par leur manque de disponibilité ou d'intérêt pour effectuer ce type d'obligations réglementaires (publications internationales de cas marquants parfois réalisées avant même la déclaration en biovigilance) mais parfois aussi par la crainte d'un jugement sur les pratiques mises en œuvre. Or, la biovigilance a principalement comme objectif de recenser les difficultés rencontrées dans le domaine des greffes pour s'assurer de la mise en place de mesures correctives et, le cas échéant, participer à leur diffusion auprès de l'ensemble des professionnels pour limiter le risque de récurrence ou les conséquences des effets indésirables.

Il sera donc nécessaire dans le futur de continuer à améliorer les outils déclaratifs et tenter d'apporter des solutions pour inciter davantage les professionnels de santé à signaler à leur correspondant local tout effet indésirable ou incident entrant dans le champ de la biovigilance.

En ce qui concerne l'année 2009, celle-ci a été marquée par les éléments suivants :

- Contexte réglementaire

La parution du premier rapport annuel de biovigilance (2008), mis en ligne sur le site internet de l'AFSSAPS le 15 septembre 2009 (rubrique « publication » puis « rapports et synthèses »).

- Activité de prélèvement et de greffe

Durant l'année 2009, près de 43227 produits d'origine humaine dont 4999 organes, 25162 tissus et 13066 produits cellulaires ont été prélevés et ont permis la réalisation de 33767 actes de greffes.

- Incidents et effets indésirables

Le volume de déclarations doit inciter à une certaine prudence en ce qui concerne leur interprétation, néanmoins durant l'année 2009 :

69 effets indésirables ont été déclarés. A ceux-ci, il convient d'ajouter 59 Els « attendus et non graves » rapportés uniquement dans les rapports de synthèse.

84 incidents ont été déclarés en 2009 en cours d'année à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS. Par ailleurs, 2467 autres incidents ou non-conformités ont été signalés à l'AFSSAPS par le biais des rapports annuels de synthèse de sites « producteurs ».

4. Rappel sur l'organisation de la biovigilance

4.1 Le réseau national de biovigilance

4.1.1 Les professionnels

Les professionnels de santé – médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier, technicien de laboratoire – jouent un rôle fondamental dans le système national de biovigilance. En effet, ce sont eux qui sont habilités à prescrire, à transformer ou à administrer les produits de santé et à assurer le cas échéant le suivi médical des patients. A ce titre, les professionnels de santé sont tenus de signaler au correspondant local de biovigilance (CLB) de leur lieu d'exercice toutes les informations relatives aux incidents et effets indésirables qu'ils auront constaté et qui sont susceptibles d'être liés aux activités relevant de la biovigilance.

De même, tout autre professionnel intervenant dans les activités de fabrication, transformation, préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation de produits thérapeutiques annexes ou de dispositifs médicaux incorporant des éléments et produits du corps humain doit également signaler au responsable de la biovigilance de son établissement ou par défaut directement à l'AFSSAPS, toutes informations portées à sa connaissance relatives aux incidents ou aux effets indésirables susceptibles d'être liés aux activités relevant de la biovigilance.

4.1.2 Les correspondants locaux de biovigilance

Les CLB doivent être dotés d'une expérience concernant les produits ou les activités ayant trait à la biovigilance et présents dans leur établissement. Par ailleurs, quand ces établissements sont tenus, pour exercer leur activité, de disposer d'un médecin, d'un pharmacien, d'un biologiste ou d'un infirmier, le CLB doit appartenir à l'une de ces professions.

Au total, 443 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule de biovigilance au 31/12/2009.

• Au sein des établissements exerçant des activités de prélèvement ou de greffe

Ce CLB est chargé de :

1° Recueillir l'ensemble des informations portées à sa connaissance et relatives aux incidents et effets indésirables ;

2° Déclarer, selon les modalités prévues à l'article R. 1211-47, à l'AFSSAPS tout incident ou tout effet indésirable ;

3° Informer sans délai le correspondant local de biovigilance de l'ABM de tout incident ou effet indésirable survenu dans les activités relevant de sa compétence telle que définie à l'article L.1418-1 ;

4° Informer, dès lors qu'ils sont concernés, les autres correspondants locaux de biovigilance ainsi que les correspondants locaux des autres vigilances des produits de santé ;

5° Si des effets indésirables susceptibles d'être dus à un produit entrant dans le champ de la biovigilance sont apparus chez un patient ou receveur auquel ont également été administrés des produits de santé relevant d'une autre vigilance, transmettre une copie de la déclaration d'effet indésirable au correspondant de la vigilance concernée ;

6° Informer, s'il l'estime nécessaire, la commission médicale d'établissement, la commission médicale ou la conférence médicale ;

7° Procéder aux investigations et examens appropriés dans le(s) établissement(s) ou la(les) structure(s) où il exerce ses fonctions de correspondant et, le cas échéant, dans l'unité ayant signalé l'effet indésirable ou l'incident. En tant que de besoin, il informe de leurs résultats les correspondants locaux de biovigilance des autres établissements ou structures susceptibles de poursuivre ces

investigations et enquêtes dans le ou les établissements ou la ou les structures auxquels ils sont rattachés, et en avise l'AFSSAPS ;

8° Signaler à l'AFSSAPS toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif de biovigilance ;

9° Informer les autres intervenants du système national, à la demande de l'AFSSAPS des mesures prises suite à la survenue d'incidents ou d'effets indésirables.

10° S'assurer de la mise en place, par les services concernés par les activités de prélèvement ou de greffe, des circuits ou des procédures de recueil et de conservation :

a) De toute information utile à la traçabilité des produits d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques de façon à permettre d'établir un lien entre donneur et receveurs en veillant à sa qualité et à sa fiabilité ;

b) De toute information utile à la traçabilité des produits thérapeutiques annexes, depuis leur cession par le fabricant jusqu'à leur utilisation, de façon à établir un lien entre le lot de fabrication du produit thérapeutique annexe utilisé et le produit d'origine humaine avec lequel il a été en contact en veillant à sa qualité et à sa fiabilité des données ;

c) Des résultats des analyses biologiques et des tests de dépistage pratiqués sur le donneur ainsi que des contrôles pratiqués sur les éléments prélevés ;

d) Pour les services de greffe, des résultats des tests de dépistage et examens biologiques pratiqués chez le receveur préalablement, ou, le cas échéant, postérieurement à la greffe d'organe ou de tissu ou à l'administration de cellules ou de préparations de thérapie cellulaire.

11° Collaborer, dans le cadre de ses missions, avec les équipes de prélèvement ou de greffe de l'établissement de santé ou de la structure à laquelle il est rattaché, ainsi qu'avec la structure de coordination hospitalière du prélèvement et avec la coordination des risques et des vigilances au sein de son établissement d'origine.

● Au sein des banques de tissus et des unités de thérapie cellulaire

En plus des points 1 à 9 cités ci-dessus, le CLB de ces établissements producteurs de tissus et/ou de préparations de thérapie cellulaire a accès au système de recueil et de conservation :

a) Des données permettant d'assurer la traçabilité des tissus, des cellules, des préparations de thérapie cellulaire, ainsi que celle des produits thérapeutiques annexes depuis leur cession par le fabricant jusqu'à leur utilisation, de façon à établir un lien entre le lot de fabrication du produit thérapeutique annexe utilisé et le produit d'origine humaine avec lequel il a été en contact en veillant à la qualité et à la fiabilité des données recueillies ;

b) Des échantillons biologiques ayant servi à réaliser les recherches des marqueurs biologiques d'infection chez le donneur ou sur l'élément prélevé aux fins d'analyses ultérieures.

Lorsqu'il exerce ses fonctions au sein d'un tel établissement, le CLB est en outre chargé de préparer et transmettre à l'AFSSAPS un rapport présentant la synthèse des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables et incidents qu'il a déclarés ou qui lui ont été communiqués et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi de ces produits.

4.1.3 Les responsables de la biovigilance des fabricants ou importateurs de produits thérapeutiques annexes (PTA)

Les fabricants et importateurs de PTA doivent mettre en œuvre un dispositif de biovigilance en nommant un responsable dont le nom et les coordonnées doivent être transmis à l'AFSSAPS. En cas d'incident ou d'effet indésirable survenant avec un PTA et qui pourrait mettre en jeu la sécurité sanitaire, ce responsable doit prévenir l'AFSSAPS sans délai. Cet incident ou effet indésirable doit faire l'objet d'une enquête et d'un rapport.

Le responsable de la biovigilance est en outre chargé de préparer et transmettre à l'AFSSAPS un rapport présentant :

- la synthèse des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables et incidents qu'il a déclarés au cours de l'année écoulée ou qui lui ont été communiqués par les utilisateurs ;

- toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des produits dont il a la charge.

4.1.4 L'Agence de la biomédecine

L'ABM doit suivre, évaluer et contrôler les activités médicales et biologiques entrant dans son champ de compétence tel que défini à l'article L. 1418-1 du code de la santé publique. A cet effet, et dans le domaine des activités « organes-tissus-cellules », l'ABM a désigné un correspondant local de biovigilance qui doit être informé sans délai de tout incident ou effet indésirable (Cf. « les signalements et les déclarations : définitions et délais » chapitre 4.2).

De plus, le CLB de l'ABM rédige un rapport annuel de synthèse de biovigilance pour les organes sur la base des déclarations qui lui sont transmises. Ce rapport est transmis à l'AFSSAPS et est consultable sur le site internet de l'ABM, www.agence-biomedecine

4.1.5 L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

L'AFSSAPS assure la mise en œuvre du système national de biovigilance. Elle en définit les orientations, anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance. Elle établit et tient à jour la liste des correspondants locaux de biovigilance. Elle prend les mesures conservatoires qu'elle estime nécessaire après en avoir informé l'Agence de la biomédecine pour les produits et les activités relevant de sa compétence.

Elle dispose pour cette mission de :

- La cellule de biovigilance

La cellule de biovigilance de l'AFSSAPS est située au sein de l'unité de l'évaluation des produits biologiques à effet thérapeutique (PBET) du Département de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEPB) dans la direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB).

Elle se compose d'un médecin responsable et d'une assistante.

- La Commission nationale de biovigilance

La CNBV a pour missions essentielles de donner un avis sur le bilan des informations recueillies, de proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et d'en évaluer les résultats et enfin de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures prises ou à prendre pour éviter que les incidents ou effets indésirables se reproduisent. De plus, la commission doit adopter le rapport annuel sur la biovigilance. En 2009, la CNBV s'est réunie le 28 mai.

4.2 Le processus

Les signalements et les déclarations : définitions et délais

La biovigilance comporte l'évaluation de tout incident et de tout effet indésirable susceptible d'être dû aux produits entrant dans son champ, qu'ils aient été ou non utilisés, ou aux activités concernant ces produits, à savoir leur prélèvement ou leur collecte, leur fabrication, leur préparation, leur transformation, leur conservation, leur transport, leur distribution, leur cession, leur importation, leur exportation, leur répartition, leur attribution, leur greffe ou leur administration.

• Les effets indésirables

Selon le code de la santé publique (CSP), un effet indésirable (EI) est une réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité entrant dans le champ de la biovigilance. Les effets indésirables graves (EIG) sont définis comme des EI susceptibles d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs patients, donneurs vivants ou receveurs.

Selon la directive 2004/23/CE, les « réactions indésirables graves » (RIG), qui doivent être notifiées annuellement à la Commission européenne au 30 juin de l'année suivante, sont définies comme *des réactions imprévues, incluant une maladie transmissible, chez le donneur ou le receveur, liées à*

l'obtention ou à l'application humaine de tissus ou de cellules, qui sont mortelles, mettent la vie en danger, entraînent une invalidité ou une incapacité, provoquent ou prolongent une hospitalisation ou une morbidité (voir tableau n°16).

- Les incidents

Selon le CSP, l'incident est défini comme tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un EI chez le patient, le donneur vivant ou le receveur. La notion d'incident grave, définie dans l'article R. 1211-31 du CSP comme tout incident susceptible d'entraîner des EIG, a pour unique conséquence l'obligation de transmission sans délai des déclarations par les CLB.

Selon la directive 2004/23/CE, l'« incident indésirable grave » est défini comme *tout incident malencontreux lié à l'obtention, au contrôle, à la transformation, au stockage ou à la distribution de tissus et de cellules, susceptible de transmettre une maladie transmissible, d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité chez le patient, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou une morbidité.*

- Le processus de déclaration

On distingue deux étapes :

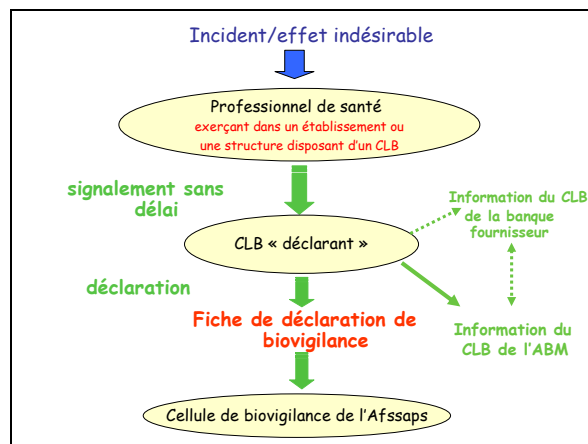
- le signalement de l'effet ou de l'incident, par le professionnel qui le constate, au correspondant local de biovigilance de l'établissement (procédure propre à chaque site) ;
- la déclaration proprement dite, à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS, par le CLB après qu'il eut procédé aux investigations et examens nécessaires à l'aide de la fiche de biovigilance (téléchargeable sur le site www.afssaps.fr).

Les fiches de déclaration des effets indésirables et des incidents doivent être transmises à l'AFSSAPS et à l'ABM.

En dehors de toute situation d'urgence, les effets indésirables et les incidents entrant dans le champ de la biovigilance sont à signaler sans délai par le professionnel qui en a connaissance auprès de son CLB.

Le CLB déclare les incidents ou les effets indésirables graves tels que définis à l'article R.1211-31 du CSP sans délai à l'AFSSAPS et informe le CLB de l'ABM. Les autres déclarations sont effectuées dans un délai de 15 jours voire uniquement dans le rapport annuel d'activité. Ces modalités de déclaration ont été détaillées dans le guide d'aide à la mise en place de la biovigilance dans un établissement de santé disponible sur le site internet de l'AFSSAPS (www.AFSSAPS.fr).

Schéma 1. Signalement et déclaration des effets indésirables et des incidents.



En cas d'urgence, en particulier lorsque la sécurité d'autres receveurs et/ou donneurs est mise en jeu et que des mesures de police sanitaire s'imposent, le professionnel de santé doit déclarer directement à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS tout incident ou effet indésirable dans les heures qui suivent sa survenue à l'aide de la fiche de déclaration.

5. Rappel du contexte réglementaire

5.1 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.

Décision du 16 janvier 2004 fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits du corps humain 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.

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.

Arrêté du 11 août 2006 portant nomination à la Commission nationale de biovigilance.

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).

5.2 Textes communautaires

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

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