

Rapport annuel de synthèse de biovigilance

Agence de la Biomédecine

2011

Direction générale médicale et scientifique
Pôle Sécurité-Qualité

Dr Hervé CREUSVAUX
Garance RIGAULT

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	3
INTRODUCTION	5
I. INFORMATIONS GENERALES	5
II. VIGILANCE DES ORGANES	6
1) Données générales d'activité 2011	6
2) Les signalements et déclarations de biovigilance.....	6
2.1 Les signalements reçus par le correspondant local de biovigilance	6
2.1.1 Nombre de signalements d'événements indésirables relatifs aux prélèvements et à la greffe d'organes	6
2.1.2 Origine des signalements :	8
2.1.3 Gestion des événements indésirables	8
2.2 Les déclarations	8
2.2.1 Incidents déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2011	9
2.2.2 Autres incidents.....	14
2.2.3 Incidents à relier à la qualité intrinsèque du produit thérapeutique annexe	15
2.2.4 Effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2011.....	15
2.2.5 La vigilance des greffons importés ou exportés de l'étranger.....	23
3) Actions correctives et préventives mises en œuvre par l'Agence de la Biomédecine	23
3.1 Actions générales.....	23
3.2 Actions spécifiques.....	23
III. VIGILANCE DES TISSUS ET DES CELLULES	28
1) Signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques	28
2) Signalements relatifs aux tissus	30
THESAURUS AFSSAPS.....	31

GLOSSAIRE

Cession de tissus et de préparations de thérapie cellulaire (PTC)

Transfert de tissus, de leurs dérivés, de cellules ou de PTC d'un établissement ou organisme autorisé en application de l'article L.1243-2 du code de la santé publique vers un autre établissement ou organisme autorisé en application du même article ou vers un fabricant de dispositif médical de diagnostic in vitro, ou vers un fabricant de médicament fabriqué industriellement ou vers un fabricant de produits thérapeutique annexe (PTA).

Conservation des greffons

Action de conserver des tissus, ou leurs dérivés, des cellules ou des PTC quel que soit leur niveau de préparation dans des conditions permettant d'en maintenir les qualités requises.

Distribution de tissus et préparations de thérapie cellulaire

Mise à disposition d'un tissu ou de son dérivé ou d'une préparation de thérapie cellulaire sur prescription médicale en vue de sa greffe ou de son administration à un patient déterminé.

Cette distribution est effectuée à partir d'un établissement autorisé en application de l'article L. 1243-2 (y compris ceux autorisés sur le fondement de l'article R.1243.3).

Effet indésirable

Réaction nocive survenant chez un patient, donneur vivant ou receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou une activité relevant du champ de la biovigilance.

Est considéré comme grave l'effet indésirable susceptible :

- d'entraîner la mort,
- de mettre la vie en danger,
- d'entraîner une invalidité ou une incapacité,
- de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide,
- de se reproduire chez un ou plusieurs patients, donneurs vivants ou receveurs.

Incident

Incident lié aux activités entrant dans le champ de compétence de la biovigilance, dû à un accident ou à une erreur, susceptible d'entraîner un effet indésirable chez le patient, le donneur vivant ou le receveur.

Est considéré comme grave l'incident susceptible d'entraîner un effet indésirable grave.

Produit thérapeutique annexe

Produit, à l'exception des dispositifs médicaux mentionnés à l'article L.5211-1 du code de la santé publique, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules, embryons ou produits du corps humain au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme.

Préparation des tissus et des préparations de thérapie cellulaire

Ensemble des opérations réalisées sur des tissus et leurs dérivés, ou des cellules depuis leur prélèvement jusqu'à l'obtention d'un produit thérapeutique fini y compris les étapes de conservation inhérentes au procédé de préparation mis en œuvre.

Transport de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire

Le transport concerne :

- les produits issus du prélèvement depuis le site de prélèvement vers la banque de tissus (BDT) ou l'unité de thérapie cellulaire (UTC)
- les produits en cours de transformation, c'est-à-dire les transports en interne y compris les transports vers les sous-traitants éventuels
- les produits finis depuis la BDT ou l'UTC vers le site de greffe.

Validation finale (synonyme de libération)

Processus qui permet de lever la quarantaine en recourant à des systèmes et procédures de manière à garantir que l'élément validé satisfait aux spécifications nécessaires pour autoriser son utilisation thérapeutique.

INTRODUCTION

L'article R.1211-45 dans sa rédaction issue du décret n°2003-1206 portant organisation de la biovigilance (modifié par le décret n°2007-1110 du 17 juillet 2007) précise que doivent rédiger un rapport annuel de synthèse de biovigilance, les correspondants locaux de biovigilance (CLB) exerçant :

- à l'Agence de la biomédecine - ABM
- dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les groupements de coopération sanitaire autorisés à assurer les missions de ces établissements, les établissements de transfusion sanguine ainsi que toute autre structure publique ou privée exerçant des activités de fabrication, transformation, préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation d'éléments ou produits entrant dans le champ de compétence de la biovigilance au sens des articles R.1211-29 et R.1211-30 du Code de la santé publique.

Selon la décision du 21 janvier 2011^a, le CLB de l'Agence de la Biomédecine doit reprendre dans ce rapport toutes les informations de vigilance relatives aux produits et activités relevant de sa compétence telle que définie à l'article L.1418-1, que ces informations aient fait l'objet d'une déclaration de biovigilance par lui-même ou qu'il en ait été informé conformément aux modalités définies aux articles R.1211-42 et R.1211-46 du code de la santé publique.

Toutes les informations de vigilance relatives aux activités relevant de la compétence de l'Agence de la Biomédecine sont reprises dans ce rapport. La synthèse des déclarations relatives à la vigilance des organes est détaillée au chapitre II. Les informations relatives à la vigilance des organes importés ou exportés sont incluses dans ce rapport. Les informations relatives à la vigilance des tissus et des cellules sont individualisées dans le chapitre III.

I. INFORMATIONS GENERALES

Tableau 1 : Informations générales

Nom de la structure où le correspondant local de biovigilance exerce ses prérogatives	Agence de la Biomédecine
Identité du correspondant local de biovigilance	Dr Hervé Creusvaux
Année concernée (du 1er janvier au 31 décembre inclus)	2011

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

II. VIGILANCE DES ORGANES

1) Données générales d'activité 2011^b

Tableau 2 : Activité 2011 de prélèvement et de greffe d'organes

Nature du greffon ¹	Incidents déclarés OUI/NON	Effets indésirables déclarés OUI/NON	Nombre total de donneurs prélevés	Nombre total de greffons prélevés	Nombre total de greffes réalisées
Rein	OUI	OUI	1843	3272	2976
Pancréas / Ilots de pancréas	OUI	OUI	102/95	102/95	75 ^c
Cœur	OUI	OUI	435	435	398
[Cœur-poumon]	OUI	NON	12	12	12
Poumon	OUI	OUI	301	349	312
Foie	OUI	OUI	1216	1264	1164
Intestin	OUI	NON	10	10	10

¹ thésaurus 1ter Organes

2) Les signalements et déclarations de biovigilance

2.1 Les signalements reçus par le correspondant local de biovigilance

2.1.1 Nombre de signalements d'événements indésirables relatifs aux prélèvements et à la greffe d'organes

Nombre total de signalements d'événements indésirables relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes survenus au courant de l'année 2011 : **190 signalements** (104 signalements d'incidents et 86 signalements d'effets indésirables (EI) parmi lesquels 21 incidents graves et 84 EI graves).

^b Les données générales d'activité sont communiquées avec la réserve suivante : celles-ci sont susceptibles d'évoluer à la marge pour des raisons notamment liées aux délais de transmission (données d'activité de greffe en date du 12 mars 2012).

^c Greffe de pancréas

Schéma 1 : Nombre total de signalements d'événements indésirables (2007-2011)

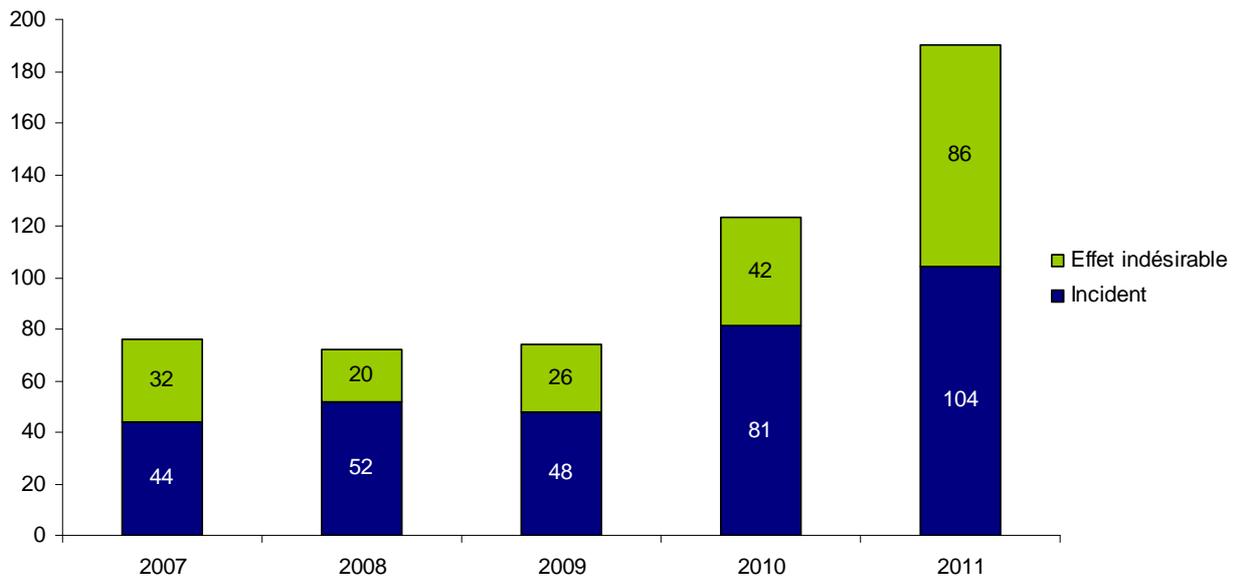
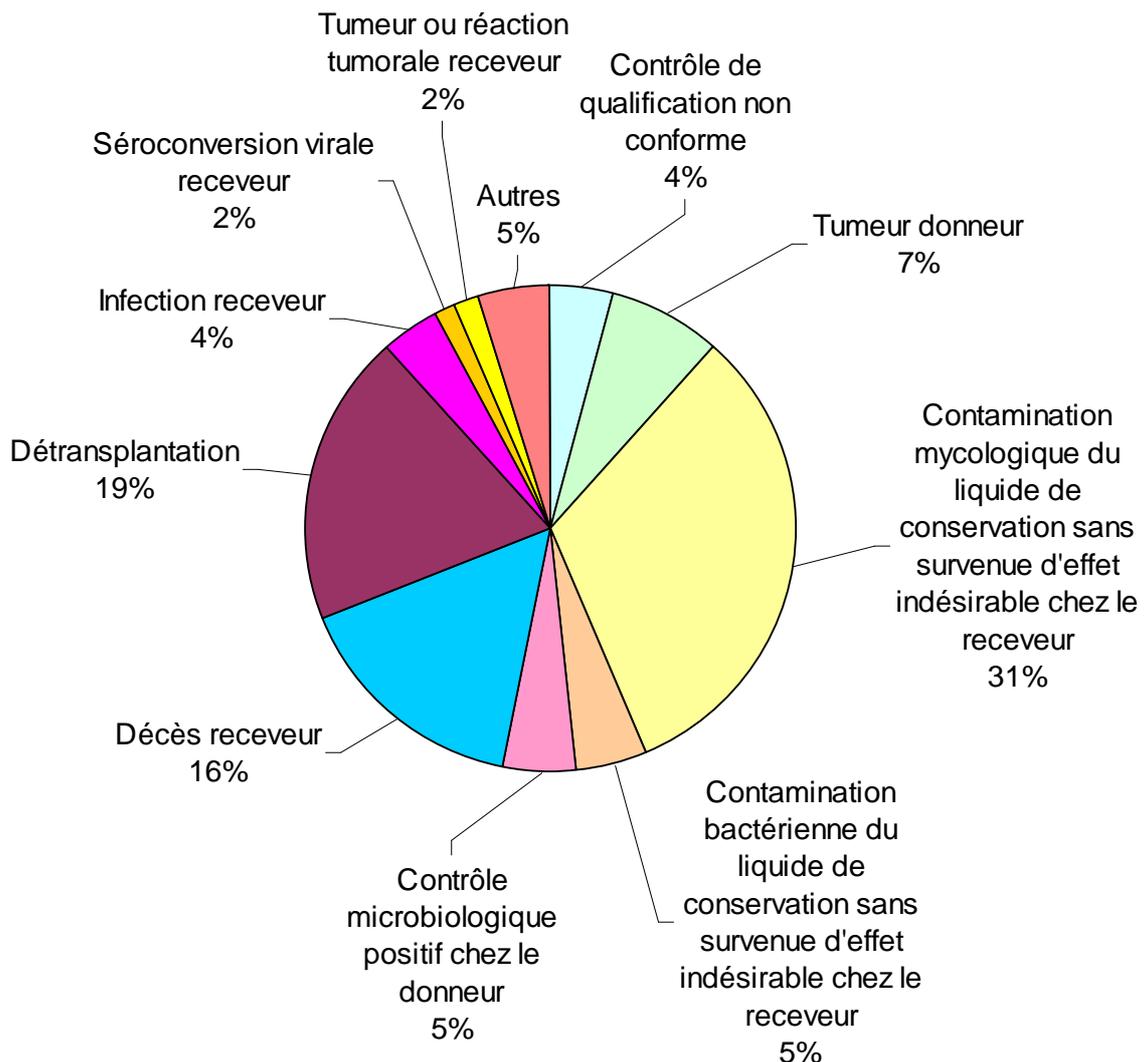


Schéma 2 : Signalements d'événements indésirables relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes (n=190, 2011)



2.1.2 Origine des signalements :

Tout au long de l'année 2011, l'Agence de la Biomédecine a mené une politique d'incitation active à la déclaration des effets indésirables graves (EIG) dont elle a eu connaissance auprès des CLB des établissements de santé afin de les mobiliser. Cette incitation a porté spécifiquement sur 2 types d'EIG, à savoir les détransplantations et les décès survenus en période per- ou péri-opératoire.

Dans un souci de mobilisation des CLB et de respect du circuit de déclaration des signalements de biovigilance défini réglementairement, les services de régulation et d'appui de l'Agence de la Biomédecine ont systématiquement adressé un courrier de signalement en ce sens au CLB. Ainsi, 86 signalements ont été au total adressés aux CLB des établissements concernés en 2011.

De ce fait, d'une part le nombre de déclaration de biovigilance relative aux organes a nettement augmenté par rapport à 2010 (+54%), d'autre part la proportion de déclaration de biovigilance effectuée par les CLB a atteint 54% du total des déclarations. Enfin, la notification des effets indésirables s'est nettement améliorée puisqu'elle représente 45% du total des déclarations en 2011 versus 34% en 2010.

- Professionnels de santé des établissements ayant conduit via les services de régulation et d'appui de l'Agence de la Biomédecine à une déclaration auprès de l'AFSSAPS par le CLB de l'Agence de la Biomédecine : **88** (46%)
- Professionnels de santé des établissements ayant conduit à une déclaration auprès de l'AFSSAPS par les CLB des établissements de santé : **102** (54%).

2.1.3 Gestion des événements indésirables

Un système de score de la criticité des événements indésirables a été mis en place en 2007 à l'Agence de la Biomédecine afin de gérer les événements indésirables et prioriser les actions.

La criticité est fonction de l'évaluation de la gravité et de la fréquence
Criticité = (gravité) x (fréquence)

Les notions de gravité et de criticité ont été intégrées dans la nouvelle fiche de déclaration AFSSAPS (*cf. décision du 16 novembre 2010 fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L.1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits*)

Tableau 3 : distribution des déclarations d'événements indésirables en fonction de la gravité (2011).

	Mineure	Significative	Grave	Critique	Catastrophique	
Gravité	Gravité 1	Gravité 2	Gravité 3	Gravité 4	Gravité 5	Total
N	79	6	16	56	33	190
%	41,6%	3,2%	8,4%	29,4%	17,4%	100%

Les événements indésirables graves (G3, G4, G5) correspondent à plus de **55%** des déclarations en 2011.

2.2 Les déclarations

Les incidents déclarés au cours de l'année sont repris dans le paragraphe 2.2.1.

Les incidents qui n'ont eu d'impact ni sur la qualité du greffon ni sur le receveur et qui, conformément aux principes énoncés dans le guide d'aide à la mise en place de la biovigilance dans un établissement de santé (version octobre 2011), n'ont pas été déclarés au cours de l'année, sont repris au niveau du paragraphe 2.2.2.

Les incidents mettant en cause la qualité intrinsèque du PTA avant utilisation sont traités à part, dans le paragraphe 2.2.3.

Les effets indésirables survenus chez les patients, donneurs vivants ou receveurs, sont traités dans le paragraphe 2.2.4.

Les incidents et effets indésirables impliquant des greffons importés ou exportés sont traités dans le paragraphe 2.2.5.

Enfin, il convient de noter qu'une déclaration d'incident et/ou d'effet indésirable peut contenir plusieurs incidents et/ou effets indésirables.

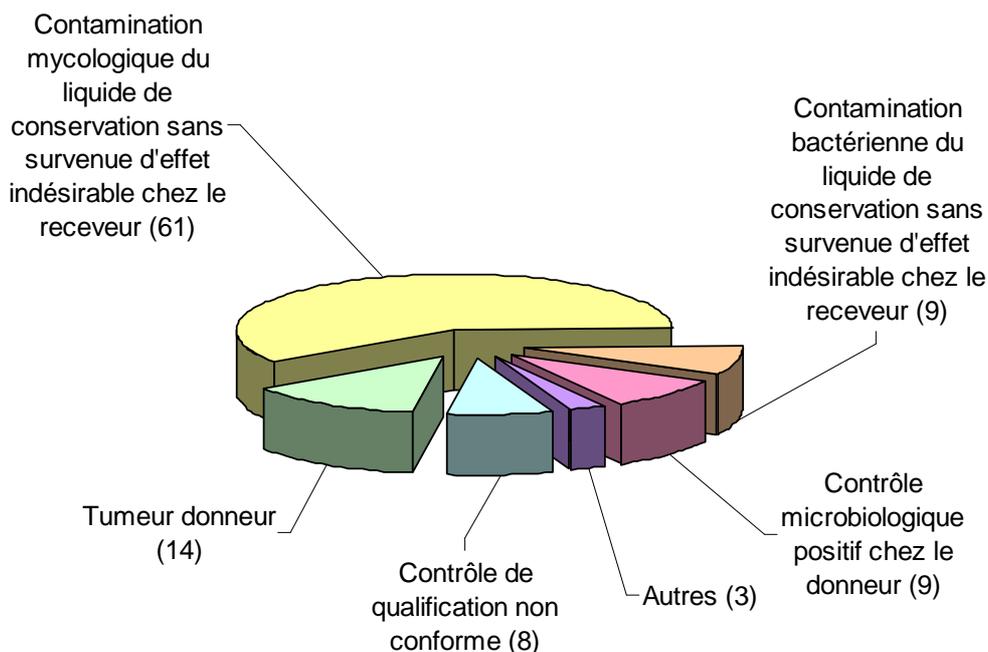
2.2.1 Incidents déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2011

Remarques méthodologiques :

- Sont rapportés dans le tableau 4 les incidents **survenus au cours de l'année 2011**.
- Les incidents sont présentés selon leurs natures (thésaurus 3) et selon la nature des organes (thésaurus 1ter). Les chiffres placés en exposant dans le tableau 4 se réfèrent au thésaurus de l'AFSSAPS (p 31).

On dénombre **104 déclarations d'incidents**.

Schéma 3 : Nombre de déclarations d'incidents transmises à l'AFSSAPS (n=104, 2011)



Principales déclarations d'incidents au cours de l'année 2011 :

- **14** déclarations de tumeur chez un donneur dont au moins un organe a été greffé. Ces tumeurs se différencient en **8** tumeurs rénales, **1** tumeur surrénalienne, **1** tumeur du pancréas, **1** tumeur stromale (petite courbure de l'estomac), **1** tumeur prostatique, **1** tumeur du sein et **1** lymphome folliculaire ;
- **8** déclarations de contrôle de qualification non conforme ;
- **9** déclarations de contrôle microbiologique positif chez le donneur ;
- **61** déclarations d'incidents relatifs à au moins une contamination fongique du liquide de conservation sans survenue d'effet indésirable chez le receveur ;
- **9** déclarations d'incidents relatifs à au moins une contamination bactérienne du liquide de conservation sans survenue d'effet indésirable chez le receveur .

Il est à noter qu'un certain nombre de déclarations effectuées par les CLB inclut davantage le système qualité des établissements (brèche de l'œsophage, absence de réalisation de coronarographie, durée opératoire prolongée) que le domaine de la biovigilance.

L'ensemble **des déclarations** est présentée dans les tableaux ci-après :

Tableau 4 : Déclarations d'incidents transmises à l'AFSSAPS selon la nature de l'incident et des organes concernés (n=104, 2011)

14 déclarations de tumeur chez le donneur dont au moins un organe a été greffé

- 8 déclarations de tumeurs rénales

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N°déclaration AFSSAPS
Rein D	Rein G Foie	Biopsie pré-transplantatoire	Carcinome tubulo-papillaire de type 2 , de grade de Fuhrman 3 (stade pT1a)	BV11ORG15
Rein D	Rein G Foie	Biopsie pré-transplantatoire	Adénome cortico-surrénalien de grade de Fuhrman 1	BV11ORG38
Rein G	Foie	Post Greffe J+2	Carcinome papillaire rénal de bas grade de forme kystique	BV11ORG53
Rein D	Rein G Foie	Biopsie pré-transplantatoire	Carcinome de grade de Fuhrman 2 (de 5 mm de diamètre)	BV11ORG101
Rein D	Rein D Rein G Cœur Foie	Post Greffe M+1	Kyste rénal droit avec liquide kystique de type carcinome kystique à cellules claires du rein de grade de Fuhrman 1	BV11ORG111
Rein D	Rein G Foie	Post Greffe J+1	Lésion primitive tubulo-papillaire rénale (de 1,8 cm de diamètre)	BV11ORG133
Rein D	Rein G Foie	Biopsie pré-transplantatoire	Carcinome papillaire de grade de Fuhrman 2 (de 2 cm de diamètre)	BV11ORG193
Rein D	Rein G Foie	Post Greffe J+9	Carcinome rénal kystique multiloculaire à cellules claires de grade de Fuhrman 1 (de 4 cm de diamètre de grand axe)	BV11ORG194

- 1 déclaration de tumeur surrénalienne

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N°déclaration AFSSAPS
Surrénale G	Rein D Rein G Foie	Post Greffe J+20	Incidentalome sur la surrénale gauche (au TDM mais pas d'examen d'anatomo-pathologie réalisé)	BV11ORG07

- 1 déclaration de tumeur du pancréas

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N°déclaration AFSSAPS
Pancréas	Rein D Rein G Foie	Post Greffe J+18	Parenchyme pancréatique comportant de petits foyers de néoplasie intra-épithéliale de bas grade (de type PanIN-1 et plus focalement PanIN-2) associés à de rares lésions de pancréatite chronique	BV11ORG154

- 1 déclaration de tumeur stromale

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N°déclaration AFSSAPS
Estomac	Bi-Reins	Post Greffe J+6	Tumeur stromale (GIST) de la petite courbure de l'estomac de très bas risque de malignité dans la classification de Fletcher (Groupe 1 dans la classification de Miettinen)	BV11ORG122

- 1 déclaration de tumeur prostatique

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N°déclaration AFSSAPS
Prostate	Rein G Foie	Post Greffe J+5	Foyer adénocarcinome unique peu différencié, de score de Gleason 9 (4+5) (de 5 mm de diamètre), avec des aspects en bague à chatons Pas d'embols, pas d'atteinte nerveuse, pas d'infiltration capsulaire ou séminale	BV11ORG132

- 1 déclaration de tumeur du sein

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N°déclaration AFSSAPS
Sein D	Rein D Rein G	Post Greffe J+10	Nodule suspect dans le quadrant supéro-externe du sein droit (de 20 mm de diamètre)	BV11ORG69

- 1 déclaration de lymphome folliculaire

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N°déclaration AFSSAPS
prélèvement mésentérique	Rein D	Post Greffe J+15	Lymphome B folliculaire de grade 1-2	BV11ORG17

8 déclarations de contrôle de qualification non conforme

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Cœur	Rein G Rein D Foie	Prélèvement	Absence de réalisation d'une coronarographie^d Le réanimateur en charge du donneur ne peut pas quitter son service et surveiller le donneur pendant l'examen.	BV11ORG31
Cœur	Cœur Rein G Rein D Foie	Prélèvement	Absence de réalisation d'une coronarographie liée à l'indisponibilité du réanimateur pour surveillance	BV11ORG125
	Rein D Foie	Prélèvement	Brèche de l'œsophage	BV11ORG138
	Foie Cœur	Qualification du donneur	Donneur vacciné une semaine avant son décès contre la fièvre jaune (vaccination récente par vaccin à virus vivant inactivé)	BV11ORG156
	Rein D Rein G Foie Pancréas Cœur Poumon G	Post Greffe (J+2)	Discordance entre sérologie antigènes HBs négative (anticorps antiHBc négative) et PCR VHB positive	BV11ORG167
	Rein D Rein G	Post Greffe (J+10)	Non réalisation de la sérologie syphilitique par le laboratoire en charge de la qualification	BV11ORG168
		Prélèvement	Présence d'un liquide intra-péritonéal en très grande abondance Péritonite sur rupture d'un ulcère duodénal Pas d'organe prélevé	BV11ORG178
	Rein D Rein G	Post Greffe (J+7)	Discordance entre sérologie antigènes HBs négative (anticorps antiHBc et antiHBs positive) et PCR VHB positive DGV VHC ininterprétable	BV11ORG191

9 déclarations de contrôle microbiologique positif chez le donneur

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
	Rein D Rein G Cœur Foie	Qualification du donneur	Hémoculture positive à Candidas non albicans	BV11ORG56
Reins		Qualification du donneur	Prélèvement de greffons rénaux envoyés en anatomo-pathologie avec culture positive à Aspergillus fumigatus Aspiration trachéale positive au même germe Les cornées prélevées ont été détruites	BV11ORG102
	Foie Bi-Reins	Qualification du donneur	Prélèvement distal protégé positif à E. coli	BV11ORG107

^d L'absence de coronarographie n'est pas une obligation réglementaire.

	Rein D Rein G Cœur	Qualification du donneur	Prélèvement distal protégé positif à E. coli	BV11ORG149
	Rein D Rein G	Qualification du donneur	Hémoculture du donneur positive à Streptococcus (probable translocation bactérienne trans-cutanée ou trans-muqueuse généralement digestive)	BV11ORG150
	Rein D Rein G Foie Poumons Cœur	Qualification du donneur	Prélèvement distal protégé positif à Acinetobacter baumannii et Klebsiella pneumoniae	BV11ORG173
	Rein G Rein D	Qualification du donneur	Prélèvement distal protégé positif à Haemophilus influenzae et Staphylococcus aureus	BV11ORG174
	Foie D Foie G Rein D Rein G Cœur	Qualification du donneur	Hémoculture positive à Staphylocoque à coagulase négative et prélèvement distal protégé positif à E. coli	BV11ORG183
	Rein D Rein G Foie G Cœur Poumon G	Qualification du donneur	Hémoculture positive à Staphylocoque à coagulase négative (Oxacilline résistante)	BV11ORG186

3 « autres » déclarations d'incidents

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Rein G	Cœur Poumons Rein D Rein G Foie	Attribution du greffon	Erreur d'attribution d'un greffon due à la quasi-homonymie de deux patients Erreur récupérée sans conséquences car réalisation des tests biologiques de compatibilité	BV11ORG27
Pancréas Ilots de Langerhans	Rein G Rein D Foie	Prélèvement	Durée opératoire prolongée Délai entre clampage aortique et explantation du pancréas long (supérieur à 1h30) d'où une quantité d'ilots de Langerhans trop faible pour une greffe	BV11ORG32
Rein G Rein D	Rein G Rein D Foie	Prélèvement	Durée opératoire prolongée Explantation et conditionnement des deux reins 2h30 après le clampage Liquides de conservation "chauds" au moment du clampage	BV11ORG33

61 déclarations d'incidents relatifs à au moins une contamination mycologique du liquide de conservation sans effet indésirable chez le receveur

61 déclarations de contamination mycologique (agents fongiques seuls ou agents fongiques et bactéries) du liquide de conservation sans effet indésirable ont été comptabilisées. Le nombre total d'incidents de liquide de conservation contaminés est notifié dans le bilan 2011 des liquides de conservation contaminés (cf. p 15 : liquide de conservation positif à agents fongiques ou agents fongiques/bactéries sans effet indésirable grave chez le receveur = 98)^e.

^e Une déclaration d'incident peut correspondre à plusieurs liquides de conservation positifs à agents fongiques ou agents fongiques/bactéries.

Références AFSSAPS des 61 déclarations relatives aux contaminations mycologiques du liquide de conservation :

BV11ORG08 ; BV11ORG09 ; BV11ORG14 ; BV11ORG22 ; BV11ORG21 ; BV11ORG35 ; BV11ORG36 ; BV11ORG40 ; BV11ORG41 ; BV11ORG51 ; BV11ORG54^f ; BV11ORG39 ; BV11ORG52 ; BV11ORG68 ; BV11ORG74 ; BV11ORG77 ; BV11ORG81 ; BV11ORG82 ; BV11ORG83 ; BV11ORG85 ; BV11ORG88 ; BV11ORG89 ; BV11ORG80 ; BV11ORG92 ; BV11ORG93 ; BV11ORG98 ; BV11ORG99 ; BV11ORG100 ; BV11ORG108 ; BV11ORG109 ; BV11ORG114 ; BV11ORG115 ; BV11ORG116 ; BV11ORG112 ; BV11ORG119 ; BV11ORG120 ; BV11ORG121 ; BV11ORG127 ; BV11ORG126 ; BV11ORG131 ; BV11ORG120 ; BV11ORG134 ; BV11ORG130 ; BV11ORG142 ; BV11ORG135 ; BV11ORG136 ; BV11ORG139 ; BV11ORG140 ; BV11ORG141 ; BV11ORG147 ; BV11ORG148 ; BV11ORG161 ; BV11ORG166 ; BV11ORG165 ; BV11ORG176 ; BV11ORG175 ; BV11ORG177 ; BV11ORG182-2 ; BV11ORG192 ; BV12ORG01 et BV12ORG14.

9 déclarations d'incidents relatifs à au moins une contamination bactérienne du liquide de conservation sans effet indésirable chez le receveur

9 déclarations de contamination à bactérie seule du liquide de conservation sans effet indésirable ont été comptabilisées.

Références AFSSAPS des 9 déclarations relatives aux contaminations bactériennes du liquide de conservation :

BV11ORG24 ; BV11ORG75 ; BV11ORG87 ; BV11ORG117 ; BV11ORG143 ; BV11ORG155 ; BV11ORG184 ; BV11ORG185 et BV11ORG187.

2.2.2 Autres incidents

La synthèse des incidents qui ne sont pas déclarés au cours de l'année est effectuée selon le tableau ci-après :

Tableau 5 : Incidents (n'ayant pas entraîné d'effets indésirables) non déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2011

Nature du produit biologique ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	Nombre d'incidents
Rein Pancréas Cœur [Cœur-poumon] Poumon Foie Intestin	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du liquide de conservation à bactérie seule	1298 liquides de conservation contaminés à bactéries seules sans effet indésirable grave chez le receveur

1. thésaurus 1ter Organes , 2. thésaurus 2, 3. thésaurus 3

^f Les déclarations BV11ORG51 et BV11ORG54 font référence au même événement indésirable, la première a été déclarée par l'Agence de la Biomédecine et la seconde par un CLB.

Bilan 2011 des liquides de conservation contaminés :

Liquides de conservation contaminés sans effet indésirable grave chez le receveur = 1396

- Liquides de conservation positifs à bactéries seules sans effet indésirable grave chez le receveur = **1298** ;
- Liquides de conservation positifs à agents fongiques ou agents fongiques et bactéries sans effet indésirable grave chez le receveur = **98**

Liquides de conservation contaminés avec effet indésirable grave chez le receveur = 2 (imputabilité vraisemblable)

- Liquides de conservation positifs à bactéries seules avec effet indésirable grave chez le receveur = **1** (BV11ORG76 imputabilité vraisemblable) ;
- Liquides de conservation positifs à agents fongiques/bactéries avec effet indésirable grave chez le receveur = **1** (BV11ORG162 imputabilité vraisemblable).

2.2.3 Incidents à relier à la qualité intrinsèque du produit thérapeutique annexe

Durant l'année 2011, aucun signalement d'incident lié à la qualité intrinsèque du PTA n'a été transmis à l'Agence de la Biomédecine.

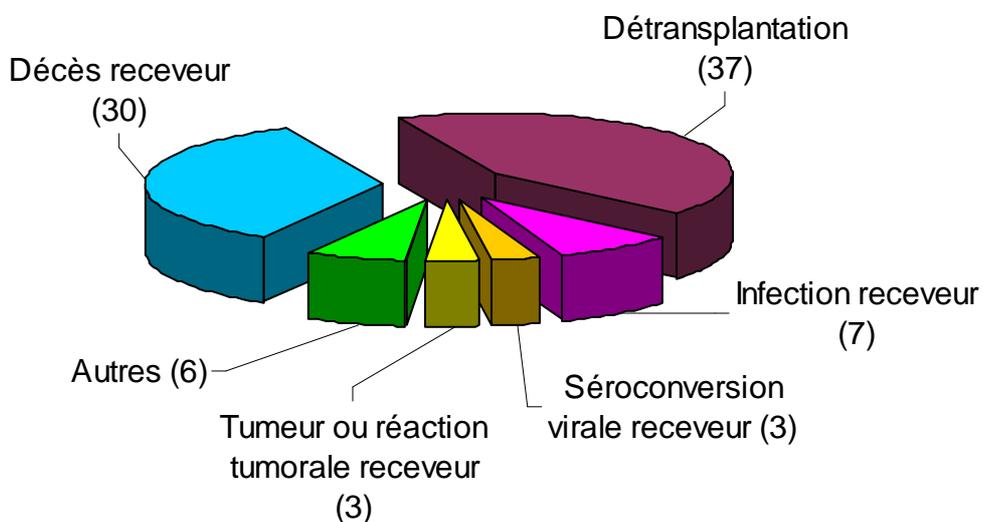
2.2.4 Effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2011

Remarques méthodologiques :

- Sont rapportés dans le tableau 6 les effets indésirables **survenus au cours de l'année 2011**.
- Les effets indésirables sont présentés selon leurs natures (thésaurus 4) et selon la nature des organes (thésaurus 1ter). Les chiffres placés en exposant dans le tableau 6 se réfèrent au thésaurus de l'AFSSAPS (p 31).
- Il doit être souligné que certains effets indésirables recueillis ne sont pas comptabilisés de façon exhaustive. C'est le cas notamment pour les décès en per/péri-opératoire, les détransplantations, les séroconversions virales.
- L'item « effet indésirable pouvant être lié à un incident » sera complété par les conclusions définitives transmises à l'AFSSAPS.

On dénombre **86** déclarations d'effets indésirables.

Schéma 4 : Nombre de déclarations d'effets indésirables transmises à l'AFSSAPS (n=86, 2011)



<p>Principales déclarations d'effets indésirables au cours de l'année 2011 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 déclarations de tumeur ou réaction tumorale chez le receveur ; - 3 déclarations de séroconversion virale chez le receveur ; - 7 déclarations d'infection chez le receveur dont 1 infection du receveur à <i>Klebsiella pneumonia</i> et 1 candidose invasive vraisemblablement liées à une contamination microbiologique du greffon ; - 30 déclarations de décès du receveur ; - 37 déclarations de détransplantation.
--

L'ensemble **des déclarations** est présentée dans les tableaux ci-après :

Tableau 6 : déclarations d'effets indésirables transmises à l'AFSSAPS selon la nature de l'effet indésirable et des organes concernés (n=86, 2011)

3 déclarations liées à une tumeur ou réaction tumorale chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein D	Thrombopénie, leucopénie et fièvre chez le receveur (M+5 post greffe) Donneur traité par quadrithérapie 8 jours avant le PMO pour tuberculose. Examen extemporané de la rate ne montrant pas de prolifération tumorale et lymphomateuse/examen ganglionnaire montrant une clonalité T avec une trisomie 3 faisant poser le diagnostic d'une hémopathie clonale T	NON EVALUE	BV11ORG79
Foie	Découverte à M+11 de la greffe d'un cholangiocarcinome chez le receveur hépatique	POSSIBLE	BV11ORG86
Rein G	Développement à M+8 de la greffe d'un syndrome de Kaposi cutané chez le receveur du rein G	NON	BV11ORG110

3 déclarations de séroconversion virale chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein D	Découverte à M+9 de la greffe d'une séroconversion VHC génotype 1b (avec charge virale sérique fortement positive) et altération du bilan à M+6 avec cytolyse et cholestase)	NON	BV11ORG152
Rein D	Découverte à M+11 d'une séroconversion VHB (Ac anti HBc positif) chez un receveur vacciné (3 injections) mais non répondeur avec Ac anti HBs négatif en pré-greffe (donneur avec profil « infection VHB ancienne guérie »)	OUI	BV11ORG153
Foie	Découverte à M+6 de la greffe d'une séroconversion CMV chez un receveur traité jusqu'à M+4 de la greffe (pré-greffe donneur CMV positif et receveur CMV négatif)	NON EVALUE	BV11ORG181

7 déclarations d'infections chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Cœur Poumons	Infection virale à A(H1N1)pdm09 du receveur de cœur et du receveur de poumons (à J+3 post greffe) Décès des deux receveurs	POSSIBLE	BV11ORG25
Poumons	Infection à Klebsiella pneumonia (à J+10 post greffe) (prélèvement pulmonaire et liquide de conservation des poumons du donneur positifs à <i>Klebsiella pneumoniae</i>)	VRAISEMBLABLE	BV11ORG76
Rein G	Choc septique (à J+1 post greffe) (liquide de conservation positif à <i>Staphylocoque coagulase négative</i> et ECBU du donneur positif à <i>E. coli</i>)	NON EVALUE	BV11ORG78
Poumons	Découverte d'une tuberculose (à M+5 post greffe) (réactivation d'une tuberculose ancienne)	NON	BV11ORG124
Rein G Foie	Candidose invasive à <i>Candida glabrata</i> chez le receveur du foie et du rein G (liquide de conservation du rein G et du foie du donneur positif à <i>Candida glabrata</i>)	VRAISEMBLABLE	BV11ORG162
Rein D	Sepsis à Listeria et hyperthermie (à J+12 post greffe) (enquête de l'ARS)	EN COURS	BV11ORG171
Foie	Sepsis (en post-opératoire immédiat) (liquide de conservation du donneur positif à <i>Citrobacter</i> , <i>Hafnia alvei</i> et <i>E. coli</i> .)	NON EVALUE	BV12ORG05

30 déclarations de décès chez le receveur

30 déclarations de décès du receveur survenus durant l'année 2011 ont été comptabilisées.

- 15 déclarations de décès suite à des complications infectieuses

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein G	Complications infectieuses (M+6 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG45
Rein G	Complications infectieuses (M+2 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG46
Rein G	Complications infectieuses (M+1 post greffe) choc septique réfractaire à toute réanimation	NON EVALUE	BV11ORG47
Rein D	Complications infectieuses (M+7 post greffe) défaillance multiviscérale	NON EVALUE	BV11ORG48
Rein D	Complications infectieuses (M+9 post greffe) cachexie progressive, défaillance multiviscérale et syndrome d'activation macrophagique	NON EVALUE	BV11ORG49

Rein D	Complications infectieuses (M+12 post greffe) décompensation de BPCO et bronchospasme majeur	NON EVALUE	BV11ORG50
Foie	Défaillance multiviscérale secondaire à un choc septique par Candida albicans (J+21 post greffe)	POSSIBLE	BV11ORG55
Rein G	Collapsus dans un contexte infectieux avec loge du greffon contaminée et hémocultures positives à E. coli (J+11 post greffe)	VRAISEMBLABLE	
Foie Rein G	Défaillance multiviscérale secondaire à un choc septique à germe multirésistant (J+6 post greffe)	POSSIBLE	BV11ORG103
Bi-Reins	Défaillance multiviscérale sur choc septique à E. coli porteur de BLSE (J+5 post greffe)	EN COURS	BV11ORG118
Cœur	Choc septique à Pseudomonas aeruginosa et hypoxie sévère (J+4 post greffe) Hémocultures et prélèvement pulmonaire positifs à P.aeruginosa. Probable colonisation pulmonaire à P.aeruginosa en prégreffe car plusieurs hospitalisations dans l'année.	POSSIBLE	BV11ORG128
Foie	Choc septique (J+10 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG154-2
Cœur	Choc septique précédé d'un dysfonctionnement du greffon (insuffisance ventriculaire droite par sténose sur le tronc de l'AP) (J+14 post greffe) Problème lié à la technique chirurgicale avec effet sténose pour le dysfonctionnement du greffon	EXCLUE (dysfonctionnement)	BV11ORG159
Cœur	Choc septique non documenté précédé d'une défaillance vasoplégique (M+1 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG189
Foie	Défaillance multiviscérale et cardiaque aigue avec sepsis (M+1 post greffe) Liquide de conservation positif à Staphylococcus epidermidis et Staphylococcus aureus	NON EVALUE	BV 11ORG195
Foie	Défaillance multiviscérale d'origine probablement septique mais non documentée avec pneumopathie chronique (M+3 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG196

- 6 déclarations de décès suite à des complications cardio-respiratoires

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein G	Détresse respiratoire aiguë et arrêt cardio-circulatoire (M+2 post greffe) (dyspnée aiguë sans signes d'embolie pulmonaire à la scintigraphie pulmonaire)	NON EVALUE	BV11ORG43
Cœur	Défaillance multiviscérale suite à une persistance d'une dysfonction cardiaque avec OAP radiologique puis clinique, dysfonctions hépatique et rénale (J+3 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG95
Poumon D	Arrêt cardiaque (per-opératoire) étiologie non déterminée avec certitude : possible ACR sur HTAP, le patient, du fait de la présence d'une ECMO, n'ayant pas été monitoré par Swan Ganz en l'absence d'HTAP majeure sur le bilan per opératoire)	NON EVALUABLE	BV11ORG96
Foie	Syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pneumopathie (BGN au direct du PDP) compliqué d'un syndrome de défaillance multiviscérale (J+4 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG106
Rein G Foie	Défaillance multiviscérale TDR paroxystique ou hypoxie avec ACR et encéphalopathie post anoxique (M+3 post greffe)	NON EVALUE	BV12ORG09
Foie	Défaillance cardiaque droite (per-opératoire)	NON EVALUE	BV12ORG24

- 5 déclarations de décès suite à des complications vasculaires

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein D (don intrafamilial)	Hémorragie persistante avec CIVD incontrôlable (J+2 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG28
Foie	Rupture de l'anastomose de l'artère hépatique (J+7 post greffe) Thrombose portale dans les suites immédiates de la greffe et rupture ultérieure de l'artère hépatique	NON EVALUE	BV11ORG90
Foie	Défaillance multiviscérale secondaire à choc hémorragique (J+2 post greffe) saignement en nappe, médical, réfractaire aux traitements, aboutissant à un syndrome de défaillance multiviscérale	EN COURS	BV11ORG94
Foie	Défaillance multiviscérale secondaire à une CIVD (J+1 post greffe)	NON EVALUE	BV11ORG97
Poumons	Saignement per-greffe important (J+2 post greffe) mise en place d'une circulation extracorporelle avec persistance d'un saignement par le drain postérieur droit et évolution vers un état de choc dépassé	NON EVALUE	BV11ORG104

- 4 déclarations de décès liés à d'autres origines

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein D	<p>Métastases pulmonaires d'un mélanome (M+20 post greffe) lésion cutanée abdominale chez le receveur retirée à M+17 post greffe mais non analysée, sans notion évidente de mélanome dans les antécédents du donneur</p> <p>Résultats du typage HLA sur l'ADN des lésions du receveur rendus "sous réserve" (difficultés de lecture liée à la mauvaise qualité de l'échantillon). Recherche des allèles DR et DQ du donneur et receveur par PCR SSP sur les lésions met en évidence la présence d'une faible bande d'amplification des allèles DQBA du donneur en faveur d'une transmission donneur-receveur du mélanome.</p> <p>Autre examen nécessaire mais impossible selon la loi : comparaison génétique du donneur, receveur et lésion</p>	POSSIBLE	BV11ORG70
Foie	<p>Défaillance multiviscérale (transplantation hépatique en super urgence marquée par syndrome hémorragique, majoration de la défaillance respiratoire sur SDRA lésionnel, apparition défaillance cardiaque et hypoxémie majeure persistante). (J+1 post greffe)</p>	NON	BV11ORG182
Foie	<p>Hématome du cervelet/tronc cérébral étendu dans la région capsulo-thalamique gauche. (J+5 post greffe)</p>	NON EVALUE	BV12ORG16
Poumon G	<p>Défaillance primaire du greffon de grade 3 (J+1 post greffe) (sécurisée par la pose d'une ECMO)</p>	NON	BV12ORG20

37 déclarations de détransplantation du receveur

37 déclarations de détransplantation du receveur survenues durant l'année 2011 ont été comptabilisées.

- 29 déclarations de détransplantations consécutives à des complications vasculaires

- 18 déclarations de détransplantations consécutives à la survenue de thromboses

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein D	13 détransplantations secondaires à des thromboses veineuses	NON EVALUE	BV11ORG12
Rein D		NON EVALUE	BV11ORG13
Rein D		NON EVALUE	BV11ORG26
Rein G		NON EVALUE	BV11ORG37
Rein G		NON EVALUE	BV11ORG67
Rein D		NON EVALUE	BV11ORG73

Rein D		NON EVALUE	BV11ORG91
Rein D		NON EVALUE	BV11ORG113
Rein G		EN COURS	BV11ORG137
Rein D		NON EVALUE	BV11ORG146
Pancréas		NON EVALUE	BV11ORG151
Rein G (don intrafamilial)		NON EVALUE	BV11ORG160
Rein D		NON	BV12ORG07
Rein G	3 détransplantations secondaires à des thromboses artérielles	NON EVALUE	BV11ORG29
Rein D		NON EVALUE	BV11ORG71
Rein D		NON EVALUE	BV12ORG02
Pancréas	2 détransplantations secondaires à des thromboses artério-veineuses	NON EVALUE	BV11ORG18
Rein D		NON EVALUE	BV12ORG29

- **11 déclarations de détransplantations consécutives à d'autres complications vasculaires**

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein D	Saignement important au niveau de la veine rénale (lié à un problème chirurgical lors de la transplantation)	NON EVALUE	BV11ORG11
Rein G	Dissection artérielle et thrombose veineuse	NON EVALUE	BV11ORG16
Rein D	Choc hémorragique (par lâchage de suture veineuse)	NON EVALUE	BV11ORG34
Pancréas	Rupture d'anévrisme	POSSIBLE	BV11ORG40-2
Rein D	Choc hémorragique (avec CIVD et foie hémorragique)	NON EVALUE	BV11ORG72
Rein G (DDAC)	Nécrose du greffon (probablement ischémique)	NON EVALUE	BV11ORG144
Rein D	Infarctus du greffon	NON EVALUE	BV11ORG145
Rein D	Arrêt de vascularisation artério-veineuse	NON EVALUE	BV11ORG164
Rein D	Déchirure de l'artère iliaque externe du donneur au déclampage	NON EVALUE	BV11ORG170
Rein D	Saignement non contrôlé avec déglobulinisation sévère possible plaie du greffon secondaire à une tentative de néphrostomie la veille mais origine du saignement non identifiée pendant l'opération	NON	BV11ORG172
Rein G	Hémorragie suite à une fistulisation veineuse	NON EVALUABLE	BV11ORG180

- 3 déclarations de détransplantations consécutives à d'autres complications

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Foie G	Arrêt fonctionnel du greffon	NON EVALUE	BV11ORG42
Cœur	Découverte d'une végétation sur la valve aortique et d'une hypertrophie du cœur	NON EVALUE	BV11ORG157
Rein G	Collection septique de la loge et anévrisme mycotique	POSSIBLE	BV11ORG163

- 5 déclarations de détransplantations dont l'origine est inconnue

Durant l'année 2011, 5 déclarations de détransplantation ont été réceptionnées sans aucune cause explicative mentionnée.

Références AFSSAPS des 5 déclarations relatives à des détransplantations d'origine inconnue :

BV11ORG59 (Rein G – Donneur vivant) ; **BV11ORG65** (Rein D – DDAC) ; **BV11ORG66** (Rein G – DDAC) ; **BV11ORG188** (Rein D) et **BV11ORG192** (Rein D).

6 « autres » déclarations d'effets indésirables chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Foie	Annulation de la greffe mais hépatectomie (très hémorragique) déjà réalisée chez le receveur (découverte en fin de PMO d'un ganglion suspect du hile rénal droit, examen extemporané indique la présence de métastase ganglionnaire d'un cancer anaplasique à petites cellules)	NON EVALUABLE	BV11ORG19
Rein G	Syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (J+4 post greffe) (origine immuno-allergique suspectée)	NON EVALUABLE	BV11ORG84
Rein D	Hépatite aiguë fulminante avec état de choc (J+3 post greffe) (foie probablement cirrhotique d'origine inconnue)	NON EVALUE	BV11ORG105
Rein G	Annulation de la greffe après injection d'antirejet et d'anesthésique au receveur (greffon rénal avec plaie artérielle et artère athéromateuse)	NON EVALUABLE	BV11ORG123
Cœur	Arrêt cardiaque (deux heures après le déclampage) et dysfonction primaire du greffon avec nécrose dans le territoire de la coronaire droite	NON EVALUE	BV11ORG158
Foie	Annulation de la greffe après injection d'anesthésique au receveur déjà au bloc opératoire (greffon hépatique récusé lors du prélèvement car stéatosique)	NON EVALUABLE	BV11ORG179

2.2.5 La vigilance des greffons importés ou exportés de l'étranger

Aucun incident ni effet indésirable lié à des greffons d'organes importés/exportés de l'étranger n'a été signalé en 2011.

Tableau 7: Nombre de greffons organes importés/exportés de l'étranger en 2011

2011	Rein	Foie	Cœur	Poumon	[Cœur-Poumon]	Pancréas	Îlots de Langerhans	Intestin	Total
Greffons prélevés à l'étranger et greffés en France	0	1	2	1	0	0	0	0	4
Greffons prélevés en France et greffés à l'étranger	6	15	6	3	0	1	0	1	32

3) Actions correctives et préventives mises en œuvre par l'Agence de la Biomédecine

3.1 Actions générales

➤ **Systeme d'alerte :**

Si d'autres receveurs sont impliqués dans la gestion des incidents et effets indésirables en biovigilance, le service de régulation et d'appui (SRA) alerte les autres équipes de greffe. La gestion des alertes est assurée à tout moment, 24h sur 24, 7 jours sur 7 par les SRAs de l'Agence de la Biomédecine.

➤ **Participation à l'investigation des cas.**

➤ **Revue analytique des cas signalés en biovigilance en Commission de vigilance de l'Agence de la Biomédecine (COVI).**

➤ **Sollicitation d'avis d'experts.**

➤ **Participation au groupe méthodologique de l'AFSSAPS et membre de droit de la Commission nationale de biovigilance.**

3.2 Actions spécifiques

➤ **Signalement des effets indésirables survenant en per et peri-opératoire (décès et détransplantations).**

Actions mises en place :

Concernant les signalements d'effets indésirables survenant en per et péri-opératoire (décès et détransplantations), le circuit de signalement via le CLB de l'établissement doit être privilégié. Si le professionnel de santé signale directement ce type d'effet indésirable au SRA, ce dernier doit informer le CLB de l'établissement. Le SRA de l'établissement où a lieu la greffe adresse alors un courrier type par mail ou par télécopie au CLB de l'établissement et transmet la copie de ce courrier au pôle sécurité qualité de l'Agence de la Biomédecine (réalisation d'une procédure « circuits de biovigilance relatifs aux signalements d'incident ou d'effet indésirables survenant au décours d'un prélèvement ou d'une greffe d'organes ou de tissus – PMO »)

- **Evènements indésirables graves survenus au décours de deux greffes hépatiques (greffe d'hémi-foie) réalisées à partir d'un même donneur.**

Cas 1 : Patient greffé présentant un arrêt fonctionnel précoce du greffon à J+5 et nécessitant une re-transplantation en super-urgence (BV11ORG42).

Cas 2 : Patient décédé à J+26 de la greffe dans un contexte d'ischémie hépatique d'étiologie infectieuse (non déclaré).

Actions mises en place :

L'Agence de la Biomédecine a recommandé, dans une démarche de gestion des risques, qu'une analyse *a posteriori* des événements soit conduite au sein de l'établissement afin de faire globalement progresser la qualité et la sécurité sanitaire dans le domaine de la greffe d'organes, notamment par la réalisation d'une revue de mortalité morbidité comme le demande la Haute autorité de santé dans le cadre de la certification des établissements de santé.

- **Effet indésirable en rapport avec l'apparition d'une séroconversion au virus de l'hépatite B (VHB) chez un receveur de foie à 32 mois post greffe (anticorps anti-HBc positifs avec charge virale) (cf. rapport annuel de synthèse de biovigilance 2010 cas n° BV10ORG66).**

Actions mises en place :

Recommandations conjointe (16 juin 2011) de la commission nationale de biovigilance, de l'AFSSAPS et de l'Agence de la Biomédecine à toutes les équipes chirurgicales de transplantations hépatiques et aux équipes médicales en charge du suivi des receveurs de mettre en œuvre un suivi prolongé et spécifique pour tout receveur d'un greffon hépatique dérogoire (greffon provenant d'un donneur à profil dit « infection ancienne guérie » ou « contact avec le VHB »).

Rappel que toute confirmation d'une hépatite B potentiellement imputable à la greffe doit faire l'objet d'une déclaration à la cellule de biovigilance de l'AFSSAPS avec copie à l'Agence de la Biomédecine.

- **Incidents de biovigilance en rapport avec des discordances entre sérologie antigène HBs négative en pré-greffe et PCR VHB positive (disponible en post-greffe) (BV11ORG167 et BV11ORG191) et de façon plus générale dans le cadre des greffes dérogoires VHB.**

Actions mises en place :

Envoi par l'Agence de la Biomédecine à tous les responsables des équipes de greffes d'organes ainsi qu'aux correspondants locaux de biovigilance un courrier relatif à la prise en charge et au suivi des patients greffés à partir d'un donneur d'organes VHB positifs avec recommandations selon le collège d'experts pour tous les receveurs d'organes :

vaccination contre l'hépatite B le plus tôt possible, maintien des taux d'anticorps anti-HBs > 100 UI/L par des rappels vaccinaux ou des injections répétées d'immunoglobulines anti-HBs, traitement antiviral anti-VHB ainsi que suivi périodique prolongé minimum 6 ans avec surveillance trimestrielle des marqueurs sérologiques et de l'ADN du VHB la première année puis au minimum annuelle.

- **Enquête sur l'utilisation des clips Hem-o-lok® dans l'indication « prélèvement de rein par laparoscopie sur donneur vivant » suite à une nouvelle alerte en 2011 de la FDA contre-indiquant ces clips après la survenue de trois nouveaux décès imputables observés chez des donneurs vivants depuis 2006⁹.**

Actions mises en place :

L'AFSSAPS et l'Agence de la Biomédecine ont réévalué le bénéfice/risque de ces clips. L'Agence de la Biomédecine a réalisé durant la fin de l'année 2011 une enquête auprès des 33 centres ayant une autorisation de prélèvement de rein sur donneurs vivants.

Sur les 18 (54,5%) équipes ayant répondu après relance, 14 pratiquent cette intervention par laparoscopie et parmi elles, 11 de ces équipes utilisent toujours les clips Hem-o-lok® lors de l'hémostase chirurgicale. Les conclusions de cette enquête indiquent que les clips Hem-o-lok® restent la technique la plus utilisée pour les néphrectomies laparoscopiques chez le donneur vivant et que les recommandations rappelées en 2007 par l'AFSSAPS et l'Agence de la Biomédecine sont majoritairement suivies par les équipes.

Il est prévu par la suite de solliciter l'avis du comité de transplantation de la Société Française d'Urologie. L'opportunité d'une consultation des autres pays européens pourra être envisagée ultérieurement.

- **Cas groupés de décès post-greffe rénale**

Suspension à titre conservatoire de l'activité de greffe rénale par la direction de l'établissement en lien avec l'Agence régionale de santé à la suite de la survenue de plusieurs cas groupés d'infections complexes à germes multi-résistants. Plusieurs décès ont fait l'objet d'une déclaration de biovigilance *a posteriori* de la suspension d'activité. Au total, 9 décès survenus chez des patients greffés rénaux ont été identifiés.

Actions mises en place :

Audit des pratiques, des connaissances et de l'organisation de la greffe rénale réalisé avec l'appui d'experts externes en lien avec l'Agence régionale de santé et la direction de l'établissement. Elaboration d'un rapport d'audit avec recommandations et définition d'un plan d'amélioration de la qualité ayant permis la reprise de l'activité de greffe. Visite de suivi à 6 mois.

- **Gestion des risques**

L'Agence développe une politique de culture qualité et de sécurité des soins dans le domaine du prélèvement et de la greffe. Il s'agit, grâce à un outil informatique (Cristal Green), de permettre la gestion et l'analyse des incidents et des effets indésirables survenus au cours du processus allant du prélèvement à la greffe. L'outil permettra de recueillir l'ensemble des événements indésirables (relevant du dispositif de biovigilance réglementaire ou non) avec ou sans effets sur le donneur, le greffon ou le receveur. L'analyse des incidents et de leurs effets (gravité et criticité) sera un moyen de pilotage de gestion des événements indésirables et permettra de prioriser la mise en place des actions (amélioration de la politique des formations données par l'Agence, rappels des bonnes pratiques/recommandations auprès des professionnels, élaboration de recommandations/d'enquêtes). Cette politique vise donc au sein de l'Agence de la Biomédecine à un meilleur management des risques liés à l'activité de prélèvement et de greffe, et au développement de leur maîtrise.

Un accès à l'application Cristal Green pourra être proposé à d'autres acteurs concernés extérieurs à l'Agence, par exemple AFSSAPS, CLB, ARS. Cristal Green permettra de disposer des informations disponibles dans Cristal Donneur/Cristal Receveur.

⁹ En 2006 le fabricant (société Teleflex) avait déjà contre-indiqué ces clips dans l'indication « prélèvement de rein par laparoscopie sur donneur vivant » suite à 12 incidents dont 3 décès survenus entre novembre 2001 et mars 2005 hors de France.

➤ Participation aux programmes européens

L'Agence de la Biomédecine participe au projet européen EFRETOS (European Framework for the Evaluation of Organ Transplant) qui est financé par la Commission européenne et a été mis en place depuis le 1^{er} mai 2009.

Ce projet, d'une durée de 2 ans a pour objectif principal d'évaluer les résultats de transplantation en promouvant un « registre des registres » permettant le suivi des receveurs d'organes au niveau européen. Ce projet permettra également de développer des recommandations pour aider à la mise en place d'un système « d'organovigilance » dans les pays de l'union européenne, parallèlement à la transposition de la directive organes.

Le pôle sécurité qualité participe au WP6 « Safety management » qui traite deux champs particuliers :

- les donneurs à critères élargis (donneurs présentant une intoxication, une tumeur non guérie ou un antécédent de tumeur guérie, présentant des marqueurs sérologiques positifs pour le VHB et VHC, présentant des facteurs de risque infectieux type infection virale ou infection émergente) ;
- le système d'organovigilance.

Concernant les donneurs à critères élargis, deux documents ont été élaborés :

- un état de l'art (questionnaire, revue de la littérature) ;
- une liste de données minimales à intégrer dans le registre des registres de suivi des receveurs, quand ce type de greffon est utilisé.

Concernant le système d'organovigilance, deux documents ont été élaborés :

- un état de l'art (questionnaire, revue de la littérature) ;
- des recommandations pour la mise en place d'un système d'organovigilance. Ce document est une aide à la mise en place d'un système d'organovigilance en accord avec les exigences de la directive *2010/45/UE du 07 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation.*

➤ Alertes sanitaires liées à des agents pathogènes émergents

Depuis décembre 2009, les alertes sanitaires sont mises en ligne par l'Agence de la Biomédecine dans l'application Cristal – outil des coordinations hospitalières de prélèvement et des équipes de greffe dans les hôpitaux – afin d'optimiser l'information des professionnels sur leur déclenchement ou leur fin.

L'année 2011 a été marquée par la survenue de plusieurs épidémies d'arboviroses nationales et internationales qui ont entraîné une mise en alerte spécifique dans le domaine du prélèvement d'organes, de tissus et de cellules. En particulier :

- des signalements itératifs d'extensions du risque épidémique de fièvre à virus West-Nile affectant les pays du pourtour méditerranéen (l'Albanie, la Grèce, la Turquie la Palestine et Israël notamment, mais aussi certaines régions du Nord de l'Italie telles que la Vénétie, la Sardaigne et le Frioul Vénétie Julienne) ainsi que certains pays d'Europe centrale et orientale (Roumanie, Hongrie, Russie) et du Maghreb (Tunisie) ;
- l'épidémie à E.coli producteurs de shiga-toxines en Allemagne durant l'été 2011 ;
- le maintien des mesures de prévention concernant l'épidémie de dengue affectant l'île de Saint-Martin dans la zone Caraïbes-Antilles ;

Ces alertes épidémiques ont entraîné la mise en place de mesures de gestion élaborées au sein de la cellule d'aide à la décision des produits de santé d'origine humaine à laquelle l'Agence de la Biomédecine participe. Ces mesures ont été diffusées aux équipes concernées dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes, aux banques de tissus et aux centres préleveurs de cellules souches hématopoïétiques.

➤ **Recommandations mises en place (Rappel) :**

Recommandations portant sur la « prévention de la transmission d'agents bactériens et fongiques aux receveurs d'organes » (site de l'Agence de la Biomédecine <http://www.agence-biomedecine.fr> , rubrique « Espace expert / Prélèvement et greffe / Organes »). Ces recommandations ont été publiées dans la revue médecine et maladies infectieuses (septembre 2009).

➤ **Enquête de l'IGAS sur la cartographie des risques au sein de l'Agence de la Biomédecine**

Cette enquête a notamment porté sur l'organisation de la biovigilance, le rôle du CLB de l'Agence de la Biomédecine et la gestion des risques dans les domaines du prélèvement et de la greffe. L'IGAS a fait plusieurs recommandations, notamment la formalisation des relations entre l'ABM et l'AFSSaPS dans le domaine de la biovigilance. Le détail des analyses et de recommandations a fait l'objet d'un rapport.

III. VIGILANCE DES TISSUS ET DES CELLULES

1) Signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques

Nombre de signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques reçus : 26

En 2011, 26 déclarations concernant des greffons de CSH non apparentés ont été suivies par la direction du registre France Greffe de Moelle de l'Agence de la Biomédecine (cf. tableau ci-dessous transmis par le RFGM).

Type produit	Origine produit	Pays greffeur	Détails de l'incident	Actions RFGM	N° déclaration AFSSAPS
CSP	USA	France	Durée de transport allongée à cause de conditions climatiques difficiles. Moelle désertique à J+32.	Aucune action particulière	BV11CEL02
USP	Belgique	France	Incident de transport + rupture intégrité poche + culture bactérienne positive	Enquête sur les conditions de transport Information de la BSP	BV11CEL05
USP	USA	France	Rendement et viabilité cellulaire très faibles à la décongélation	La BSP a été prévenue. Recrutement d'une seconde USP en urgence	BV11CEL11
USP	USA	France	Impossibilité de réaliser le lavage préconisé car le Gentran 40 n'est pas disponible en France, infusion du mélange : greffon + solution de lavage entraînant une insuffisance rénale aiguë	Information de la BSP	BV11CEL12
CSP	France	France	Manifestations d'intolérance grave chez le receveur	Aucune action particulière	BV11CEL14
Moelle	Allemagne	France	Culture bactérienne positive à 10 jours post-prélèvement	Aucune action particulière	BV11CEL15
Moelle	France	France	4 ans après la greffe, découverte d'un adénocarcinome rénal chez le donneur, néphrectomie du donneur	Information du centre greffeur	BV11CEL16
CSP	Allemagne	France	Mauvais rendement en CD34 lors de la décongélation des CSP	Information du centre donneur	BV11CEL17
Moelle	France	France	Culture bactérienne positive à 10 jours	Aucune action particulière	BV11CEL19
CSP	Allemagne	France	Faible rendement après décongélation du produit	Information du centre donneur	BV11CEL20
USP	USA	France	Discordance groupage ABO	Le RFGM a informé le registre américain de cette discordance, mais il n'a pas été possible d'obtenir des explications de la part de la banque américaine.	BV11CEL22
USP	USA	France	Fuite au niveau d'une soudure de la poche	Information de la BSP	BV11CEL28

DLI	Allemagne	France	Greffon irradié à l'aéroport	Aucune action particulière	BV11CEL32
Moelle	Allemagne	France	Résultat bactériologique positif à J+14 à Propionibacterium acnes	Information du centre donneur	BV11CEL33
CSP	France	France	Découverte d'une anémie microcytaire majeure lors d'un don de sang 6 mois après le don	L'AFSSAPS a mis en place le contrôle systématique de la NFS post-don (avec analyse des retours à 1 an)	BV11CEL35
USP	France	Australie	Le shipper n'était pas fermé hermétiquement et l'unité est arrivée décongelée	Enquête sur les conditions de transport	BV11CEL42
DLI	Allemagne	France	Glacière irradiée à l'aéroport CDG. Viabilité de 99,7% le lendemain, décision du médecin d'infuser.	Aucune action particulière	BV11CEL43
USP	USA	France	Faible rendement à décongélation	Le RFGM a pris contact avec le registre américain : la banque ne rapporte aucune non-conformité lors de la manipulation de cette unité. Les numérations cellulaires correspondent à celles attendues par la banque. En conclusion, les investigations menées aux USA ne fournissent pas d'explication au faible rendement observé à la décongélation de cette unité	BV11CEL45
USP	France	France	Faible rendement à décongélation	Le RFGM a demandé au centre greffeur d'initier une déclaration de biovigilance. Information de la BSP	BV11CEL46
CSP	France	USA	La donneuse n'a reçu que la moitié de la dose de Neupogen prescrite, d'où une faible mobilisation. Donneuse prélevée en moelle en urgence.	Organisation d'un prélèvement de moelle en urgence, Elaboration en cours d'un kit (tableau d'équivalences des doses de facteurs de croissance, ordonnances types...) destiné aux professionnels des centres préleveurs de CSP	BV11CEL52
USP	France	France	Lors de la mise en suspension gazeuse de l'unité, l'une des deux poches a explosé et est inutilisable. La seconde poche est en bon état mais un bouchon jaune s'est éjecté lors de la mise en suspension.	Actions menées par la banque : portant sur le transport pour diminuer le risque de poches cassées (conditionnement en polystyrène) et vérification des poches de congélation : poche cryocyte baxter mais de lots différents	BV11CEL57
Moelle	Allemagne	France	Culture bactérienne positive à 10 jours à Propionibacterium acnes, sans conséquence pour le patient	Aucune action particulière	BV11CEL58

Moelle	Allemagne	France	Culture bactérienne positive à <i>Propionibacterium acnes</i>	Aucune action particulière	BV11CEL60
CSP	Espagne	France	La poche a voyagé avec un site d'échantillonnage dans une cheminée. Les deux tubulures de la poche sont fermées avec des clamps métalliques. Cela augmente les risques de contamination.	Traitement en cours	BV11CEL63
USP	Allemagne	France	Rupture de la poche au moment de la décongélation	Enquête sur les conditions de transport	BV11CEL65
Moelle	France	USA	Morceaux de trocart détectés au niveau des crêtes iliaques en janvier 2011 lorsque le donneur s'est présentée pour un second don en CSP	Le RFGM a demandé au centre donneur d'initier une déclaration de biovigilance. Enquête en cours	/

2) Signalements relatifs aux tissus

Nombre de signalements relatifs aux tissus reçus : 11

- 6 signalements relatifs aux cornées ;
- 2 signalements relatifs aux greffons osseux ;
- 3 signalements relatifs aux artères.

THESAURUS AFSSAPS

Thésaurus n°1 « nature du tissu validé »

cornée
sclère/limbe
fragment de membrane amniotique
os entier ou demi-os (comprenant l'extrémité distale ou proximale) sans insertion ligamentaire
os entier ou demi-os (comprenant l'extrémité distale ou proximale) avec insertion ligamentaire
baguette diaphysaire
os intercalaire entier
os iliaque
hémi-bassin
scapula
os du pied ou de la main
articulation complète
tête fémorale cryoconservée
os viro-inactivé
volet crânien
ménisque
tendon/ligament/fascia lata
valve
artère
veine
peau
parathyroïde
autre, à préciser :

Thésaurus n°1 bis « nature de la préparation de thérapie cellulaire »

CSH issues du sang périphérique allogéniques
CSH issues du sang périphérique autologues
CSH médullaires allogéniques
CSH médullaires autologues
CSH de sang placentaire
CSH à visée orthopédique
Lymphocytes
Autres cellules mononucléées allogéniques
Cellules mononucléées autologues
autre, à préciser :

Thésaurus n°1ter « nature de l'organe »

Cœur
Cœur-Poumon
Poumon
Foie
Intestin
Pancréas
Rein

Thésaurus n°2 « Etapes de survenue de l'incident »

qualification donneur/receveur
prélèvement
transports
réception

préparation du greffon, à préciser
conservation
distribution
cession
importation
exportation
greffe / administration
autre, à préciser :

Thésaurus n°3 « Nature de l'incident »

défaut de qualité (greffon, PTA, consommable, équipement, matériel...), à préciser
résultat de contrôle erroné
non respect involontaire de procédure
erreur humaine
autre, à préciser

Thésaurus n°4 « Nature de l'effet indésirable »

effet indésirable chez le donneur au moment du prélèvement, à préciser
suivi post-don (ex : vMCJ, maladie maligne chez le donneur vivant)
infection bactérienne chez le receveur, à préciser
infection virale chez le receveur, à préciser
infection parasitaire chez le receveur, à préciser
infection maligne chez le receveur
autres infections chez le receveur, à préciser
manifestation allergique chez le receveur
manifestation d'intolérance chez le receveur (ex : fébricule, frisson, malaise...)
mauvaise ou non prise du greffon
rejet, détransplantation
autre, à préciser

Thésaurus n°5 « Lien de causalité entre un incident et un effet indésirable »

oui
possible
non
non évaluable
non évalué
en cours