

Rapport annuel de synthèse de biovigilance^a

Agence de la biomédecine

2008

Direction médicale et scientifique
Pôle Sécurité-Qualité

Marina ROCHE
Dr Hervé CREUSVAUX

^a Cf. décision du 19 février 2008 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

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	3
INTRODUCTION	5
I. INFORMATIONS GENERALES	5
II. VIGILANCE DES ORGANES	5
1) Données générales d'activité 2008	5
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 :	7
2.1.3 Gestion des événements indésirables	7
2.2 Les déclarations.....	7
2.2.1 Incidents déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008	7
2.2.2 Autres incidents.....	12
2.2.3 Incidents à relier à la qualité intrinsèque du produit thérapeutique annexe	13
2.2.4 Effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008.....	13
2.2.5 La vigilance des greffons importés ou exportés de l'étranger.....	15
3) Actions correctives et préventives mises en œuvre par l'Agence de la biomédecine	16
3.1 Actions générales.....	16
3.2 Actions spécifiques.....	16
III. VIGILANCE DES TISSUS ET DES CELLULES	18
1) Signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques	18
2) Signalements relatifs aux tissus	19
THESAURUS AFSSAPS.....	20

GLOSSAIRE

Cession de tissus et de préparations de thérapie cellulaire

Transfert de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire validés d'un établissement ou organisme autorisé au titre de l'article L.1243-2 à un autre établissement ou organisme autorisé en vue de leur distribution par ce second établissement ou organisme.

Contrôle de la qualité

Ensemble des examens qui permettent de vérifier que les matériels, les produits et l'environnement sont conformes aux spécifications préétablies, et effectués selon un programme définissant les paramètres à contrôler, la périodicité des contrôles, la qualification du personnel et ses responsabilités.

Conservation des greffons

Action de stocker des greffons validés et étiquetés dans des conditions permettant d'en maintenir les qualités requises.

Distribution de tissus et préparations de thérapie cellulaire

Délivrance d'un tissu ou d'une préparation de thérapie cellulaire après libération par la personne responsable de l'établissement ou de l'organisme autorisé au titre de l'article L.1243-2 à un praticien greffeur au vu d'une prescription médicale nominative. Cette délivrance peut être effectuée directement à partir de cet établissement ou organisme ou à partir d'un dépôt de tissus prévu à l'article R.1243-17.

Distribution de produits thérapeutiques annexes

Délivrance d'un produit thérapeutique annexe aux utilisateurs libéré par le fabricant en vue d'une utilisation dans les conditions décrites dans le dossier d'autorisation pour l'effet revendiqué in vitro.

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 notamment 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 de se répéter et pouvant mettre en jeu la sécurité d'un ou plusieurs patients, donneurs vivants ou receveurs
- l'incident susceptible d'entraîner un effet indésirable grave.

Produit thérapeutique annexe (PTA)

Les produits thérapeutiques annexes sont définis comme tout produit, à l'exception de dispositifs médicaux, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Préparation des tissus et des préparations de thérapie cellulaire

Toutes les opérations concernant un tissu ou une préparation de thérapie cellulaire depuis sa réception jusqu'à sa validation et sa délivrance, ainsi que les contrôles correspondants.

Préparation de produits thérapeutiques annexes

Opération de caractère technique recouvrant le mélange des matières premières, la mise en forme, le conditionnement et l'étiquetage du produit thérapeutique annexe.

Transport de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire

Le transport concerne :

les produits issus du prélèvement depuis le site de prélèvement vers la BDT ou UTC

les produits en cours de transformation au sein de la banque, c'est-à-dire les transports en interne y compris

les transports vers les sous-traitants éventuels

les produits finis depuis la BDT ou UTC vers le site de greffe.

Validation

Etablissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel ou matière première, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.

INTRODUCTION

L'article R.1211-45 du Code de la santé publique issu 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
- dans les établissements de santé, 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 19 février 2008 de l'AFSSAPS 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, 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)	2008

II. VIGILANCE DES ORGANES

1) Données générales d'activité 2008^b

Tableau 2 : Activité 2008 de prélèvement et de greffe d'organes

Nature du greffon ¹	Incidents déclarés OUI / NON	Effets indésirables déclarés OUI / NON	Nombre total de greffons prélevés	Nombre total de greffes réalisées
Rein	OUI	Oui	3219	2937
Pancréas / Ilots de pancréas	OUI	Non	104/90	84
Cœur	OUI	Non	391	360
[Cœur-poumon]	OUI	Non	20	19
Poumon	OUI	Oui	220	196
Foie	OUI	Oui	1113	1011
Intestin	OUI	Non	13	13

¹ thésaurus 1ter Organes

^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.

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 : 72 signalements (52 déclarations d'incidents et 20 déclarations d'effets indésirables (EI))

Schéma 1 : Nombre total de signalements d'événements indésirables

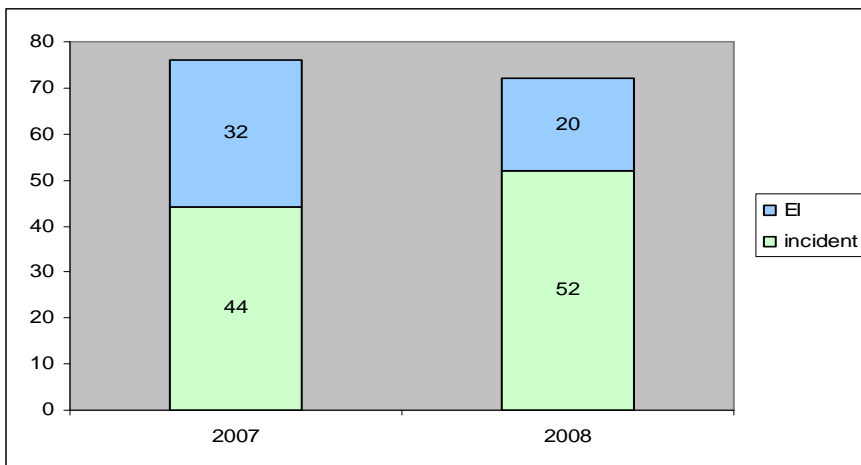
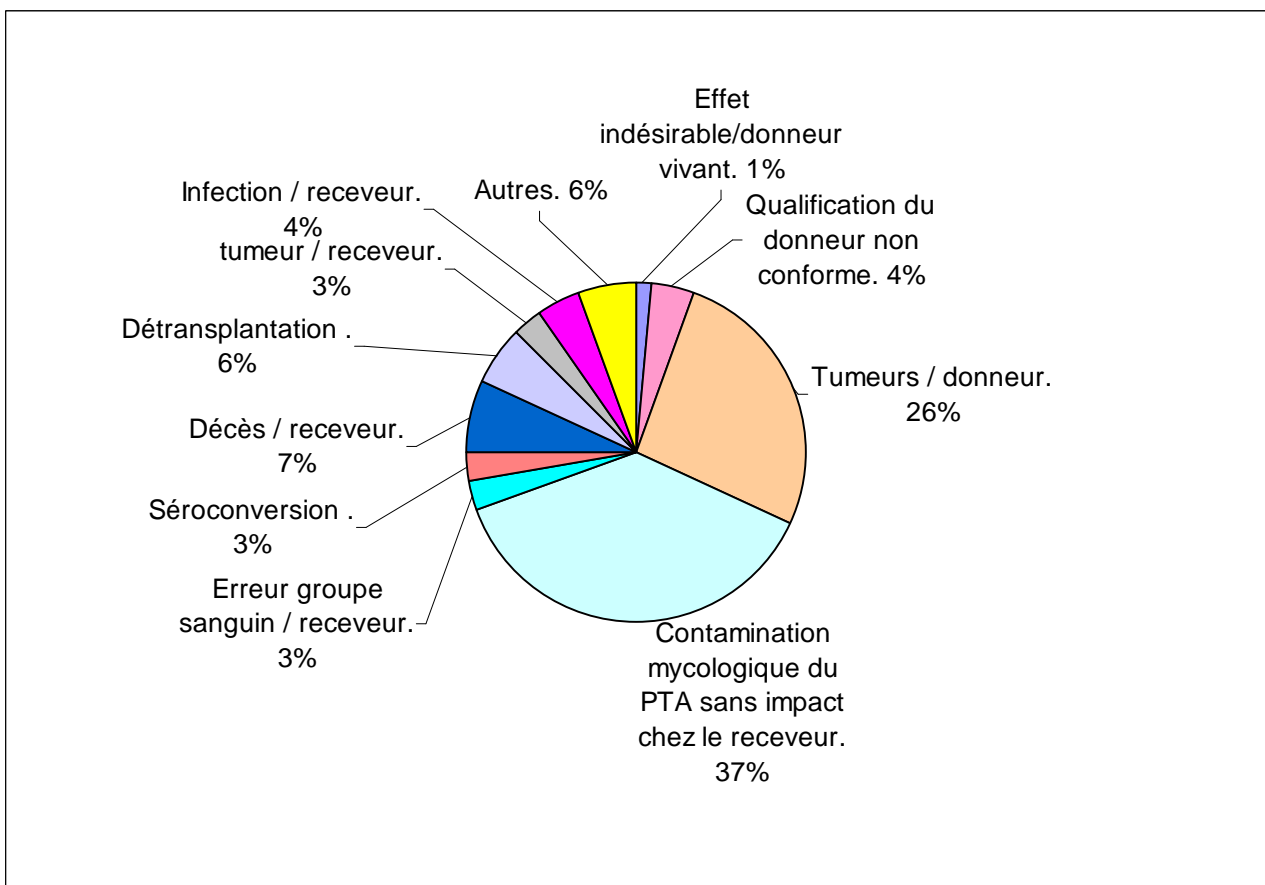


Schéma 2 : Evénements indésirables relatifs aux prélèvements et à la greffe d'organes



2.1.2 Origine des signalements :

- 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 son CLB : **52** (72%).
- Professionnels de santé des établissements ayant conduit à une déclaration par les CLB des établissements de santé : **20** (28%).

Au vu de ces résultats, il doit être souligné que le CLB de l'Agence de la biomédecine apparaît nettement comme le premier CLB « déclarant » en termes de nombre de déclarations de biovigilance « organes » alors que l'article R1211-42 du CSP (alinéa 3) ainsi que *le guide d'aide à la mise en place de biovigilance dans un établissement de santé* diffusé par l'AFSSAPS, le place avant tout comme destinataire de ces informations.

2.1.3 Gestion des événements indésirables

Un système de score de la criticité des événements indésirables a été mis en place en 2007 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 échelles et les cotations de gravité, de fréquence et de criticité des événements indésirables devront être réévaluées

Schéma 3 : distribution des déclarations d'événements indésirables en fonction de la gravité (2008).

	Mineure	Significative	Grave	Critique	Catastrophique	
	Gravité 1	Gravité 2	Gravité 3	Gravité 4	Gravité 5	Total
N	27	3	9	29	4	72
%	37.5%	4.2%	12.5%	40.3%	5.5%	100%

Les événements indésirables graves (G3, G4, G5) correspondent à 58.3% des déclarations en 2008.

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 mars 2007)*, 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.

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

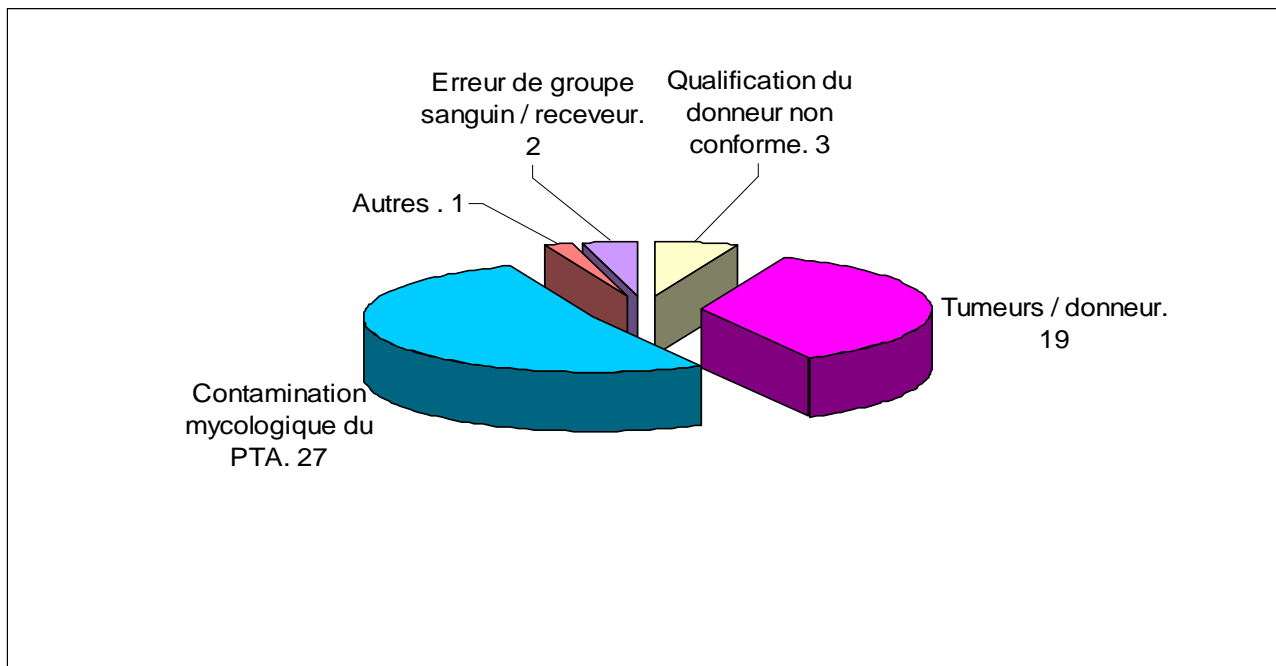
2.2.1 Incidents déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008

Remarques méthodologiques :

- Sont rapportés dans le tableau 3 les incidents survenus au cours de l'année 2008.
- Les incidents sont présentés selon la nature de l'incident (thésaurus 3) et selon la nature des organes (thésaurus 1ter). Les chiffres placés en exposant dans le tableau 3 se réfèrent au thésaurus de l'AFSSAPS (p.20).

On dénombre **52** déclarations d'incidents

Schéma 4 : incidents déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008



Principaux incidents déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008

Ont fait l'objet d'une déclaration :

- 2 erreurs de groupe sanguin chez le receveur dont 1 greffe de foie réalisée en incompatibilité ABO
- 3 qualifications biologiques du donneur non conformes
- 19 tumeurs chez un donneur dont au moins un organe a été greffé . Ces tumeurs se différencient en 11 tumeurs rénales, 1 carcinome du pancréas, 4 tumeurs hépatiques, 1 adénocarcinome prostatique, 1 lymphocytose et 1 maladie de Waldenström.
- 27 incidents relatifs à au moins une contamination fongique du liquide de conservation sans survenue d'effet indésirable chez le receveur (correspondant à 41 PTA positifs à agents fongiques ou agents fongiques et bactéries - cf. bilan 2008 des liquides de conservation contaminés)

La synthèse **des déclarations** est effectuée selon le tableau ci-après :

Tableau 3 : incidents déclarés à l'AFSSAPS selon la nature de l'incident et des organes concernés (n=52, 2008)

2 erreurs de groupe sanguin chez le receveur

Organe concerné ¹	Organes Greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Foie	Foie (greffe en incompatibilité ABO)	Cf. tableau 2	Greffe (contrôle ultime du groupe sanguin)	Erreur de groupe sanguin/receveur	BV 08001
Rein	Rein attribué à un autre receveur	Cf. tableau 2	Greffe (contrôle ultime du groupe sanguin)	Erreur de groupe sanguin/receveur	BV 08081

3 qualifications biologiques du donneur non conformes

Organe concerné ¹	Organes Greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
	Reins (D et G) Foie Cœur	Cf. tableau 2	Avant prélèvement	Qualification donneur Anomalie bilan hémostase	BV 08150
	Rein G/ Foie	Cf. tableau 2	Avant prélèvement	Qualification donneur Sérologie	BV 08021
	Rein	Cf. tableau 2	Avant prélèvement	Qualification donneur Erreur de typage HLA	BV 08013

19 tumeurs chez le donneur dont au moins un organe a été greffé
- 11 tumeurs rénales

Organe concerné ¹	Organes Greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de constatation de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Rein G	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Après prélèvement	Qualité du greffon (tumeur donneur) Carcinome de grade I de Fuhrman sans infiltration de la paroi tumorale	BV 08090
Rein G	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Carcinome tubulopapillaire de grade III de Fuhrman	BV 08006
Rein D	Rein G	Cf. tableau 2	Après greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) - Carcinome à cellules claires rénales de 1,4 cm de grade II. - Carcinome papillaire de 0,7 cm de grade II de Fuhrman - Absence d'extension extra rénale.	BV 08008
Rein D	Foie	Cf. tableau 2	Avant greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Carcinome à cellules claires de 2 cm de grade III de Fuhrman	BV 08026
Rein G	Foie	Cf. tableau 2	Avant greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Adénocarcinome tubulo-papillaire de 1,5 cm de grade II de Fuhrman	BV 08056
Rein G	Rein D	Cf. tableau 2	Prélèvement	Qualité du greffon (tumeur donneur) Tumeur de Grawitz.	BV 08082
Rein D	Reins (D et G) Foie Poumon Cœur	Cf. tableau 2	Avant greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Adénome papillaire de 4 mm de bas grade	BV 08080
Rein D	Foie	Cf. tableau 2	Avant greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Carcinome papillaire de 1 cm	BV 08093
Rein G	Cœur	Cf. tableau 2	Prélèvement	Qualité du greffon (tumeur donneur) - 3 carcinomes papillaires de type II de Delahunt de grade III de Fuhrman - 2 carcinomes papillaires de type I de Delahunt de grade II de Fuhrman	BV 09002
Rein G	Rein D Foie Coeur	Cf. tableau 2	Avant greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Lésion tumorale à cellules claires, de 5 mm, de grade I de Fuhrman, sans embolie vasculaire, mal limitée	BV 09003
Rein G	Foie	Cf. tableau 2	Prélèvement	Qualité du greffon (tumeur donneur) Carcinome papillaire de 7 mm de bas grade	BV 09005

- 1 carcinome du pancréas

Organe concerné ¹	Organes greffés	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Pancréas	Reins (D et G) Foie Bi-poumon Cœur	Cf. tableau 2	Après greffe	Tumeur intra-canaulaire papillaire mucineuse (TIPMP) du pancréas avec microfoyers de carcinome infiltrant	BV 08072

- 4 tumeurs hépatiques

Organe concerné ¹	Organes Greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Foie	Reins (D et G) Valves cardiaques	Cf. tableau 2	Après greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Carcinome hépato-cellulaire bien différencié	BV 08078
Foie	Cœur/Foie Reins (D et G)	Cf. tableau 2	Après greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Adénocarcinome hépatique	BV 08098
Foie	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Grefe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Lymphome folliculaire à petites cellules de grade I de l'OMS	BV 08002
Foie	Reins (D et G)	Cf. tableau 2	Après greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Lymphome à grandes cellules (non confirmé par les examens complémentaires)	BV 08136

- 1 adénocarcinome prostatique

Organe concerné ¹	Organes Greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
	Foie	Cf. tableau 2	Prélèvement	Qualité du greffon (tumeur donneur) Adénocarcinome prostatique bien différencié score Gleason 6 non extensif.	BV 08073

- 1 lymphocytose

Organe concerné ¹	Organes Greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
	Foie Cœur	Cf. tableau 2	Grefe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Lymphocytose	BV 08092

- 1 maladie de Waldenström

Organe concerné ¹	Organes Greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
	Rein G Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Qualité du greffon (tumeur donneur) Maladie de Waldenström	BV 08070

Autre : confusion entre 2 greffons rénaux

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de survenue de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Reins G (de 2 donneurs différents)	Rein G	Cf. tableau 2	Greffe	Confusion entre 2 greffons rénaux	BV 08032

27 incidents relatifs à au moins une contamination mycologique du PTA sans effet indésirable chez le receveur^c (= correspond à 41 PTA positifs à agent fongiques ou à agents fongiques et bactéries)

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Nombre total organes prélevés	Etape de constatation de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration AFSSAPS
Rein G	Reins (D et G)	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08022
Rein D	Reins (D et G) Pancréas Foie Cœur Poumon	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08014
Rein D	Reins (D et G) Pancréas Foie Cœur Poumon	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08031
Rein G	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08030
Foie	Reins (D et G) Foie Cœur	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08044
Reins (D et G) Foie	Reins (D et G) Foie Cœur	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08049
Cœur	Cœur-poumon Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08047
Foie	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08053
Rein droit	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08055
Foie	Reins (D et G) Foie Intestin	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08059
Reins (D et G)	Reins (D et G)	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08061
Rein D	Rein D Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08071
Foie/ Intestin	Foie Intestin reins (mono bloc)	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08089
Reins (D et G)	Reins (D et G)	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08096
Reins (D et G) Cœur	Reins (D et G) Cœur	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08096
Rein G	Reins (D et G) Foie Cœur	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08094

^c Un incident peut correspondre à plusieurs PTA positifs à agents fongiques ou agents fongiques/bactéries

Rein G Foie	Reins (D et G) Cœur Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08100
Rein G	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08112
Foie	Reins (D et G) Pancréas Foie Cœur Poumon	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08111
Foie	Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08114
Rein D	Reins (D et G) Poumon Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08115
Rein D	Reins (D et G)	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08117
Reins (D et G)	Reins (D et G) Foie Cœur	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08114
Rein D	Reins (D et G) Poumons	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08125
Reins (D et G) Pancréas Bi-poumons	Reins (D et G) Pancréas Bi-poumons Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08140
Reins (D et G)	Reins (D et G)	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique	BV 08152
Reins (D et G) Foie	Reins (D et G) Foie	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique et bactérie	BV 08151

1 thésaurus 1er Organes

2 thésaurus 2

3 thésaurus 3

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 4 : incidents (n'ayant pas entraîné d'effets indésirables) non déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008.

Nature du produit biologique ¹	Nombre de produit biologique réceptionné (ou organe prélevé)	Etape de constatation de l'incident ²	Nature de l'incident ³	Nombre d'incidents
Rein Pancréas Cœur [Cœur-poumon]	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Bactérie	695 PTA contaminés par des bactéries sans effet indésirable grave chez le receveur
Poumon Foie Intestin	Cf. tableau 2	Après greffe	Contrôles microbiologiques positifs du PTA Agent fongique ou agent fongique et bactérie	14 PTA contaminés par des agents fongiques ou agents fongiques et bactéries sans effet indésirable grave chez le receveur

1 thésaurus 1er Organes

2 thésaurus 2

3 thésaurus 3

Bilan 2008 des liquides de conservation contaminés

Liquides de conservation contaminés sans effet indésirable grave chez le receveur = 751

- Liquides de conservation positifs à bactéries seules sans effet indésirable grave chez le receveur = **695**
- Liquides de conservation positifs à agents fongiques ou agents fongiques et bactéries sans effet indésirable grave chez le receveur = **55** (incidents déclarés au cours de l'année : 41 (cf. tableaux 3) + incidents non déclarés au cours de l'année : 14 (cf. tableau 4))
- Investigation en cours : liquide de conservation positif à agent fongique : 1 (cf. tableau 5, cas n° BV 09030)

Liquides de conservation contaminés avec effet indésirable grave chez le receveur = 4

- Liquides de conservation positifs à agents fongiques ou agents fongiques/bactéries avec effet indésirable grave chez le receveur = **2** (cf. tableau 5, cas n°BV 08128 et cas n°BV 08087)
- Liquides de conservation positifs à bactéries avec effet indésirable grave chez le receveur = **2** (cf. tableau 5, cas n°BV 08028 et cas n°BV 08139)

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

On ne dénombre aucun signalement d'incident lié à la qualité intrinsèque du PTA

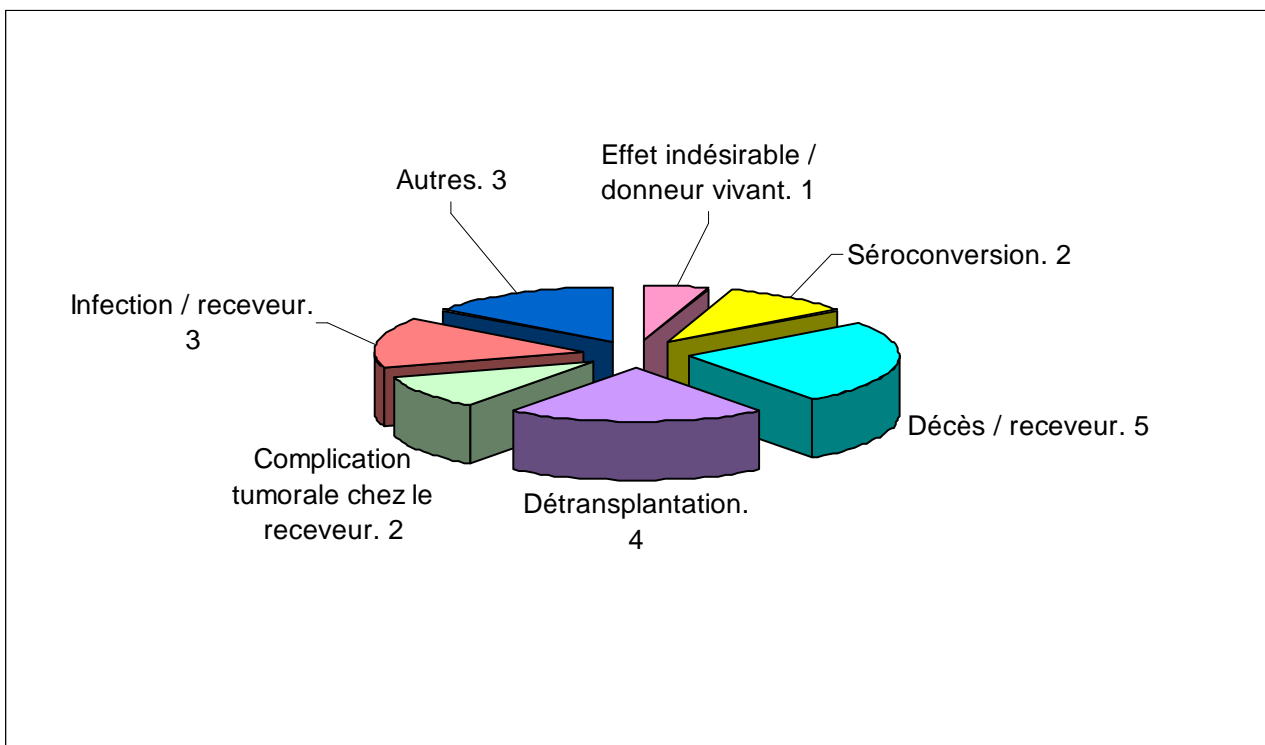
2.2.4 Effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008

Remarques méthodologiques :

- Sont rapportés dans le tableau. 5 les effets indésirables survenus au cours de l'année 2008.
- Les effets indésirables sont présentés selon la nature de l'effet indésirable (thésaurus 3) et selon la nature des organes (thésaurus 1ter). Les chiffres placés en exposant dans le tableau.5 se réfèrent au thésaurus de l'AFSSAPS (p.20).
- Certains effets indésirables comptabilisés ne sont pas exhaustifs notamment, les décès en per/péri-opératoire, les détransplantations, les séroconversions. Le type d'événements indésirables déclarés selon le thésaurus AFSSAPS est donc à préciser pour permettre une analyse exhaustive et pertinente des événements indésirables.

On dénombre **20** déclarations d'effets indésirables

Schéma 5 : effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008



Principaux effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS au cours de l'année 2008

Ont fait l'objet d'une déclaration :

- 1 effet indésirable chez le donneur vivant relatif à l'utilisation des clips Hem-o-lock®.
- 5 décès dont 1 décès d'un receveur de rein par septicémie à candida associée à une contamination fongique du greffon (imputabilité du greffon démontrée)
- 4 détransplantations dont 1 détransplantation de rein liée à une contamination fongique du greffon (imputabilité du greffon démontrée)
- 3 infections chez le receveur (pyélonéphrite du greffon à entérocoque faecalis, infection fongique pulmonaire, infection urinaire)
- 2 complications tumorales chez le receveur
- 2 cas de séroconversion à CMV

 La synthèse **des déclarations** est effectuée selon le tableau ci-après :

Tableau 5 : effets indésirables déclarés à l'AFSSAPS selon la nature de l'effet indésirable et des organes concernés (n=20, 2008).
1 effet indésirable chez le donneur vivant

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Ratio nombre d'EIs déclarés / greffes réalisées	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein	Manifestation clinique chez le donneur vivant Tableau hémorragique avec arrêt cardiaque 2h après prélèvement, non respect des recommandations utilisation clips Hem-o-lock® (déclaré en matériovigilance)	1/2937	Oui	BV 08128

5 décès chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Ratio nombre d'EIs déclarés / greffes réalisées	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Foie	Décès Septicémie à Escherichia Coli puis décès à M1	1/1011	Oui	BV 08028
Rein G	Décès Anévrysme mycotique, septicémie à candida puis décès	4/2937	Oui	BV 08077
Rein	Décès Maladie de Creutzfeld-Jacob forme sporadique (Pas d'argument en faveur d'une transmission par le greffon)		Non	BV 08060
Rein	Décès Arrêt cardiaque		Non	BV 08045
Rein	Décès AVC ischémique		Non	BV 08137

4 détransplantations

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Ratio nombre d'EIs déclarés / greffes réalisées	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein G	Détransplantation Anévrysme mycotique	4/2937	Oui	BV 08087
Rein	Détransplantation Thrombose veineuse		En cours	BV 09030

Rein	Détansplantation Choc hémorragique massif		Possible	BV 08139
Rein	Détransplantation Rejet aigu de grade I		Non	BV 08012

3 infections chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Ratio nombre d'Els déclarés / greffes réalisées	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Poumon D	Infection fongique pulmonaire (rhizomucor sp)	1/196	Possible	BV 08062
Rein G	Pyélonéphrite du greffon à Entérocoque faecalis	2/2937	Possible	BV 08101
Rein G	Infection urinaire		Non	BV 08097

2 complications tumorales chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Ratio nombre d'Els déclarés / greffes réalisées	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Rein D	Tumeur receveur à M8 Tumeur papillaire débutante correspondant à l'ébauche d'un adénome	2/2937	Non évaluable	BV 09016
Rein D	Tumeur receveur à M12 Lymphome B EBV négatif		Non évaluable	BV 08153

2 cas de séroconversions

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Ratio nombre d'Els déclarés / greffes réalisées	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Foie	Séroconversion CMV	2/1011	Non évaluable	BV 08007
Foie	Séroconversion CMV		Non évaluable	BV 08063

3 « autres » effets indésirables chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Ratio nombre d'Els déclarés / greffes réalisées	Effet indésirable pouvant être lié à un incident ⁵	N° déclaration AFSSAPS
Bi-poumon	Incompatibilité HLA receveur	1/196	Non	BV 08104
Rein D	Amylose receveur	2/2937	Possible	BV 08068
Rein D	Signes de réveil receveur au moment de la greffe		Non	BV 08048

¹ thésaurus 1ter Organes

⁴ thésaurus 4

⁵ thésaurus 5

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

Aucun incident lié à des greffons d'organes importés/exportés de l'étranger n'a été signalé en 2008.

Aucun effet indésirable lié à des greffons d'organes importés/exportés de l'étranger n'a été signalé en 2008.

Tableau 6 : Nombre de greffons organes importés/exportés de l'étranger en 2008

2008	Rein	Foie	Cœur	Poumon	[Cœur-Poumon]	Pancréas	Intestin	Total
Greffons prélevés à l'étranger et greffés en France	0	0	2	3	1	0	0	6
Greffons prélevés en France et greffés à l'étranger	2	9	4	2	0	2	0	19

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 SRA de l'Agence de la biomédecine alerte les autres équipes de greffe. La gestion de l'urgence est assurée à tout moment, 24h sur 24, 7 jours sur 7 par les SRAs de l'Agence de la biomédecine.

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

3.2 Actions spécifiques

- **Incident de biovigilance relatif à une greffe de foie dans un contexte d'incompatibilité ABO** (Cf. tableaux 3, cas n°BV 08001). Une erreur d'inscription de groupe sanguin a été réalisée à la fois sur le dossier médical du receveur et la liste nationale d'attente. Le receveur étant en situation d'anhépathie, l'équipe a décidé de poursuivre la greffe.

Actions mises en place :

- Diffusion d'une note d'information et de rappel de la réglementation aux équipes de greffe : « *la vérification de la compatibilité des groupes sanguins ABO du donneur et du receveur au bloc opératoire doit être réalisée **avant** la greffe d'organe sur un échantillon sanguin recueilli sous anticoagulant accompagnant chaque greffon (Cf. arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonne pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée)* ».

- **Effet indésirable de biovigilance relatif à un décès du receveur de rein gauche par septicémie à candida associée à une contamination fongique du greffon** (agents fongiques du liquide de conservation du rein gauche non recherchés) (Cf. tableau 5, cas n°BV08128)

Actions mises en place :

- Demande de génotypage des souches isolées, à visée d'enquête étiologique

- Lettre aux responsables chirurgical et médical concernés :

Rappel des recommandations pour la prévention des infections à Candida survenant au décours des greffes rénales (juin 2005)

Demande de mise en place d'une revue de mortalité morbidité pour analyse détaillée de l'événement indésirable

- **Effet indésirable de biovigilance relatif à une détransplantation du rein gauche liée à une contamination fongique du greffon** (liquide de conservation du rein G positif à *candida albicans*) (Cf. tableau 5, cas n° BV 08087)

Actions mises en place :

- Demande de génotypage des souches isolées, à visée d'enquête étiologique

- **Effet indésirable de biovigilance chez un donneur vivant relatif à l'utilisation d'un clip Hem-o-lock®** - (effet indésirable déclaré en biovigilance et en matériovigilance) (Cf. tableau 5, cas n° BV 08077)

Actions mises en place :

- Réunion avec l'AFSSAPS (matériovigilance)
- Diffusion du courrier d'accompagnement AFSSAPS du 22/12/08 et des recommandations de 2007 aux chirurgiens et aux équipes de prélèvements de reins chez les donneurs vivants.

- **Incident de biovigilance relatif à une sérologie VIH douteuse** (Cf. tableau 3, cas n° BV 08021)

Action mise en place

- Rappel en interne qu'une sérologie « douteuse » ou « discordante » doit être retestée par le laboratoire. Si les tests répétés confirment des résultats discordants ou douteux, la conclusion globale est alors « sérologie indéterminée » (cf. Algorithme AFSSAPS^d). Cette conclusion doit être validée par le biologiste dans le compte rendu d'analyse.

- **Recommandations et aide à la décision mis en place :**

- Aide à la décision concernant l'utilisation des organes d'un donneur multi-organes lors de la découverte d'un cancer rénal au cours de la chirurgie du prélèvement (validation CMS novembre 2008).

Plusieurs signalements recueillis dans le cadre du dispositif de biovigilance ont mis en évidence la nécessité de faire un état de la situation sur le devenir des patients greffés avec des organes issus de donneurs présentant une tumeur rénale et de proposer une ligne de conduite claire aux équipes de greffe en fonction de la situation rencontrée.

Par ailleurs, la pénurie d'organes face à la demande de greffe amène les différentes équipes en charge du prélèvement à étendre les indications de prélèvement, notamment pour le rein.

Enfin, l'augmentation de l'âge des donneurs en dehors de ces effets propres augmente le risque de cancer chez le donneur.

Afin de mettre à la disposition des équipes de greffe et des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes un outil opérationnel, la direction médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine a mis en place un groupe de travail auquel étaient associés les services de régulation et d'appui afin de proposer un guide d'aide à la décision précisant, au vu des connaissances disponibles, la conduite à tenir en cas de greffe d'organes issus d'un donneur présentant un cancer rénal découvert au cours ou au décours de la chirurgie de prélèvement .

- Recommandations portant sur la « prévention de la transmission d'agents bactériens et fongiques aux receveurs d'organes (validation CMS septembre 2008, <http://www.agence-biomedecine.fr> , Rubrique "Espace expert / Prélèvement et greffe / Organes»).

Une première série de recommandations a été émise en juin 2005 suite à la survenue de 2 décès et 2 détransplantations rénales secondaires à des infections à candida. Depuis, plusieurs décès ou cas d'infections invasives à levures avec contamination des liquides de conservation des organes ont également été signalés en biovigilance.

^d Selon les algorithmes de validation des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, tissus et cellules, AFSSaPS, avril 2004.

L'Agence de la biomédecine a mis en place un groupe de travail dans le but de proposer des recommandations visant à prévenir la transmission de bactéries aéro-anaérobies et d'agents fongiques (levures et champignons filamenteux) aux receveurs d'organes. Les sociétés savantes citées dans le groupe de lecture ont été associées à l'élaboration de ces recommandations.

Le champ de ces recommandations est limité à la greffe d'organes, et plus précisément aux organes stériles (rein, foie, cœur). Cependant, la situation s'appliquant spécifiquement à la greffe de poumons a été abordée dans le chapitre « 1.2 Analyses broncho-pulmonaires en cas de prélèvements poumons/cœur-poumons ».

Ces recommandations prennent en compte l'ensemble des étapes de la chaîne de la greffe d'organes : qualification biologique du donneur, prélèvement d'organes, greffe d'organes et suivi du receveur.

Soixante dix-sept recommandations sont ainsi proposées et formulées selon deux critères de cotation, le niveau de recommandation et le niveau de preuve, adaptés de la méthode Kish. Elles sont disponibles sous 2 versions : un texte long comportant une argumentation scientifique et un texte court, plus opérationnel, se limitant aux seules recommandations

Outre un contrôle et la prise en charge du risque infectieux (infection du greffon et/ou contamination du liquide de conservation), ces recommandations doivent susciter une réflexion continue permettant à terme leur révision sur des bases scientifiques consensuelles plus étayées.

Ces recommandations sont destinées en externe aux équipes hospitalières impliquées dans le prélèvement et la greffe d'organes : coordinations hospitalières de prélèvement d'organes, équipes de prélèvement et de greffe, laboratoires de bactériologie et de mycologie, correspondants locaux de biovigilance (CLB), centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN), services d'hygiène hospitalière, cellule de gestion des risques ou qualité ainsi qu'en interne aux services de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine

III. VIGILANCE DES TISSUS ET DES CELLULES

1) Signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques

Nombre de signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques reçus : 36

En 2008, 18 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)

Centre Greffeur/Pays	Type greffon/Pays	Incidents/Effets indésirables	Action RFGM	N° déclaration AFSSAPS
CHU Nice	USP Bordeaux	HTA/Vomissements/Céphalées/Bourdonnements d'oreilles/Hématurie --> récupération complète	Information Banque de sang placentaire de Bordeaux	BV 08020
CHU Poitiers	USP Italie/Blogne	USP: Globules Rouges très hémolysés - Défaut de fermeture de la poche - RECEVEUR: Nécrose tubulaire -> récupération complète	Information Banque de sang placentaire de Blogne	BV 08023
CHU Besançon	2 USP Internationales	Sépticémie à entérobacter cloacae -> récupération complète	Information des Banques de sang placentaire concernées	BV 08024
CHU Besançon	MO DV Allemagne	Séroconversion et infection CMV du receveur	AUCUNE donneur annoncé CMV+	BV 08029
CHU Nice	CSP DV USA	Greffon cryoconservé - Mauvais rendement à la décongélation	Information du Registre américain NMDP	BV 08058
CHU Besançon	MO DV Lyon	Chimérisme total donneur - Développement d'une LLC chez un enfant allogreffé pour LAM il y a 4 ans	Information Centre donneur de LYON - Recherche de la donneuse : Signes précurseurs LLC présents -> prise en charge hémato.	BV 08065

CHU Bordeaux	MO DV Nancy	Contamination bactérienne du greffon à bactérie anaérobie	Information Centre donneur de Nancy pour enquête locale (contamination manuportée au bloc probable)	BV 08066
HEH Lyon	MO Allemagne	Moelle osseuse pauvre -> mauvaise qualité du prélèvement	Information Centre donneur DKMS + Registre ZKRD	BV 08107
HEH Lyon	MO USA	moelle osseuse très pauvre -> greffon insuffisant pour le receveur: recrutement en urgence de 2 USP	Information du Registre américain NMDP	BV 08108
CHU Nice	USP Internationale	Bactériologie positive du greffon de sang placentaire -> aucune incidence sur receveur mis sous ATB préventive	Information Banque de sang placentaire via le Registre américain NMDP	BV08085
SUISSE/Bâle	USP Besançon	Double présence staphylocoque coagulase négative et paenibacillus species -> aucune incidence sur le receveur mis sous ATB préventive	Information transmise à la Banque de sang placentaire de Besançon	BV 08088
CHU Rouen	USP Belgique	USP fracturée à la décongélation -> transfert dans autre poche -> décongélation et greffe du receveur	Information du Registre belge mais poche arrivée intacte au centre greffeur	
CHU Marseille	USP USA/Floride	Surestimation comptage CD34 par le laboratoire aux USA -> Aplasie prolongée du patient	Information de la Banque de sang placentaire via NMDP	BV 08091
CHU Grenoble	MO DV Lyon	Contamination bactérienne du greffon à proprionibacterium acnes -> aucune incidence sur le receveur mis sous ATB préventive	Centres donneur et préleveur de Lyon informés. Confirmation contamination sur prélèvement test	BV 08109
CHU Clt-Ferrand	USP Italie/Milan	Fissure de la poche à la décongélation -> greffe -> aucune incidence sur le receveur	Information de principe de la Banque italienne concernée	BV 08120
HEH Lyon	CSP Espagne/ Barcelone	CSP cryoconservées à réception - faible viabilité et cellularité - non prise de greffe -> changement de DVMO	Information de principe du Registre espagnol REDMO	BV 08121
HEH Lyon	CSP Espagne/ Madrid	faible viabilité cellulaire mais greffon riche en CD34+ -> greffe du receveur : RAS	Information de principe du Registre espagnol REDMO	BV 08116
CHU Marseille	USP Suisse	USP fracturée à la décongélation -> transfert dans autre poche -> décongélation et greffe du receveur	Information de principe du Registre Suisse mais USP arrivée intacte	

2) Signalements relatifs aux tissus

Nombre de signalements relatifs aux tissus reçus : 9

- . 4 événements indésirables relatifs aux cornées,
- . 2 événements indésirables relatifs aux artères,
- . 1 événement indésirable relatif à une autogreffe de parathyroïde,
- . 1 événement indésirable relatif à un os massif,
- . 1 événement indésirable relatif à une tête fémoral.

THESAURUS AFSSAPS

Thésaurus n°1 « Nature du tissu »

cornée
fragment de membrane amniotique pour usage ophtalmologique
os massif
tête fémorale cryoconservée
os viro-inactivé
volet crânien (situation autologue)
ménisque/cartilage ou tissus mous non attachés à l'os (tendon/ligament)
valve
vaisseaux
peau
parathyroïde (situation autologue)
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
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 »

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

Thésaurus n°3 « Nature de l'incident »

qualification donneur (clinique, sérologies, bactériologies, groupe sanguin, HLA ...)
qualification receveur ou patient (clinique, sérologies, bactériologies, groupe sanguin, HLA...)
congélation / décongélation
irradiation
contrôles microbiologiques positifs (greffon ou PTA)
conditionnement
incompatibilité donneur / receveur
erreur d'attribution
produit thérapeutique annexe (qualité, péremption, traçabilité,...)
greffon (qualité, péremption, traçabilité,...)
consommables (autres que PTA)
autre, à préciser :

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

effet indésirable chez le donneur au moment du prélèvement, à préciser
effet indésirable chez le donneur a posteriori du don (ex : vMCJ, maladie maligne,...)
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
mauvaise ou non prise du greffon
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