

Rapport annuel de synthèse de biovigilance

2012

Direction générale médicale et scientifique
Pôle Sécurité-Qualité

Dr Hervé CREUSVAUX, correspondant local de biovigilance
Marina ROCHE
Emilie BRONDANI

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
GLOSSAIRE.....	3
INTRODUCTION	5
I. INFORMATIONS GENERALES	5
II. VIGILANCE DES ORGANES	6
1) Données générales d'activité 2012.....	6
2) Les signalements et déclarations de biovigilance.....	6
2.1 Les signalements et déclarations gérés par le correspondant local de biovigilance.....	6
2.1.1 Nombre de déclarations d'événements indésirables relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes	6
2.1.2 Origine des signalements et des déclarations :.....	8
2.1.3 Gestion des événements indésirables	8
2.2 Les déclarations	9
2.2.1 Incidents déclarés à l'ANSM au cours de l'année 2012.....	9
2.2.2 Autres incidents	14
2.2.3 Incidents à relier à la qualité intrinsèque du produit thérapeutique annexe.....	14
2.2.4 Effets indésirables déclarés à l'ANSM au cours de l'année 2012.....	15
2.2.5 La vigilance des greffons importés ou exportés de l'étranger	22
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	27
1) Signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques.....	27
2) Signalements relatifs aux tissus.....	30
THESAURUS ANSM.....	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.

Conformément à 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 biovigilance relatives aux activités relevant de la compétence de l'Agence de la biomédecine sont reprises dans ce rapport. La synthèse des déclarations de biovigilance relative à l'utilisation 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)	2012

^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 2012^b

Tableau 2 : Activité 2012 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 ^c	Nombre total de greffons prélevés	Nombre total de greffes réalisées
Rein	OUI	OUI	1889	3320	3044
Pancréas / Ilots de pancréas	OUI	OUI	97/100	97/100	72 ^d
Cœur	OUI	OUI	435	435	397
[Cœur-poumon]	NON	OUI	20	20	20
Poumon	OUI	OUI	321	351	322
Foie	OUI	OUI	1209	1264	1161
Intestin	NON	NON	7	7	7
Total			4078	5594	5023

¹ thésaurus 1ter Organes

2) Les signalements et déclarations de biovigilance

2.1 Les signalements et déclarations gérés par le correspondant local de biovigilance

2.1.1 Nombre de déclarations d'événements indésirables relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes

Nombre total de déclarations d'événements indésirables relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes survenus au courant de l'année 2012 : **194 déclarations** (82 déclarations d'incidents et 112 déclarations d'effets indésirables parmi lesquels 20 incidents graves et 111 effets indésirables 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 14 mars 2013).

^cSME, DV, DDAC

^d Greffe de pancréas

Figure 1 : Nombre total de déclarations d'événements indésirables (2007-2012)

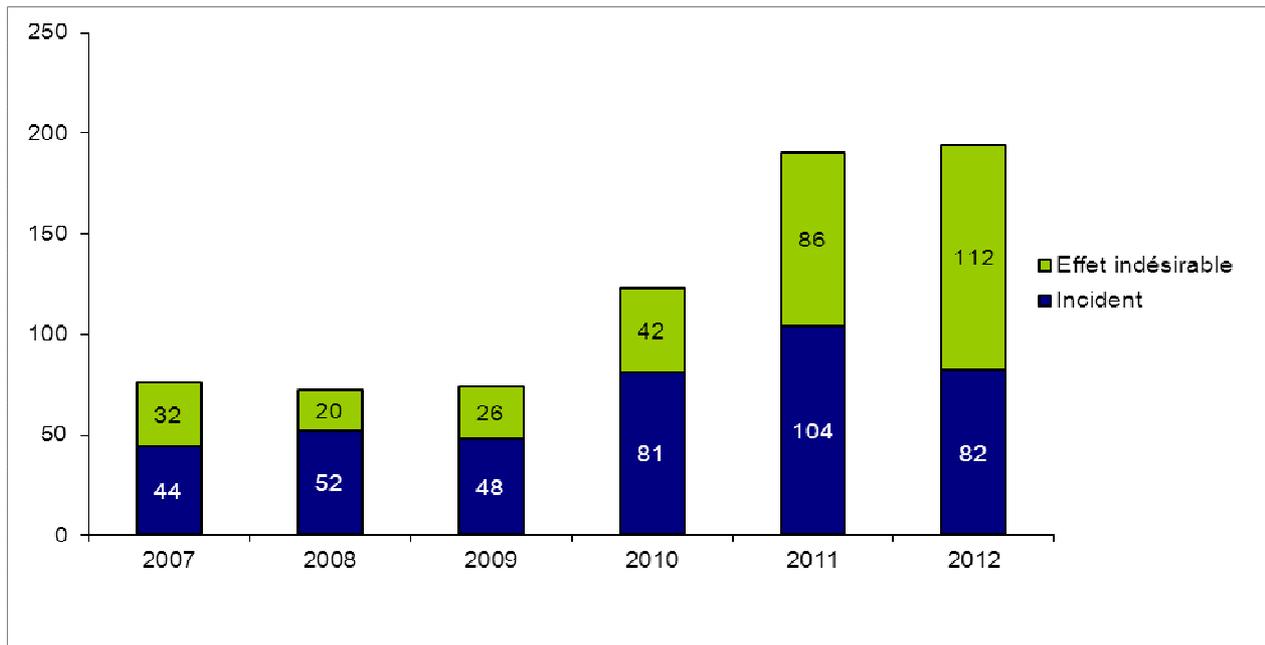
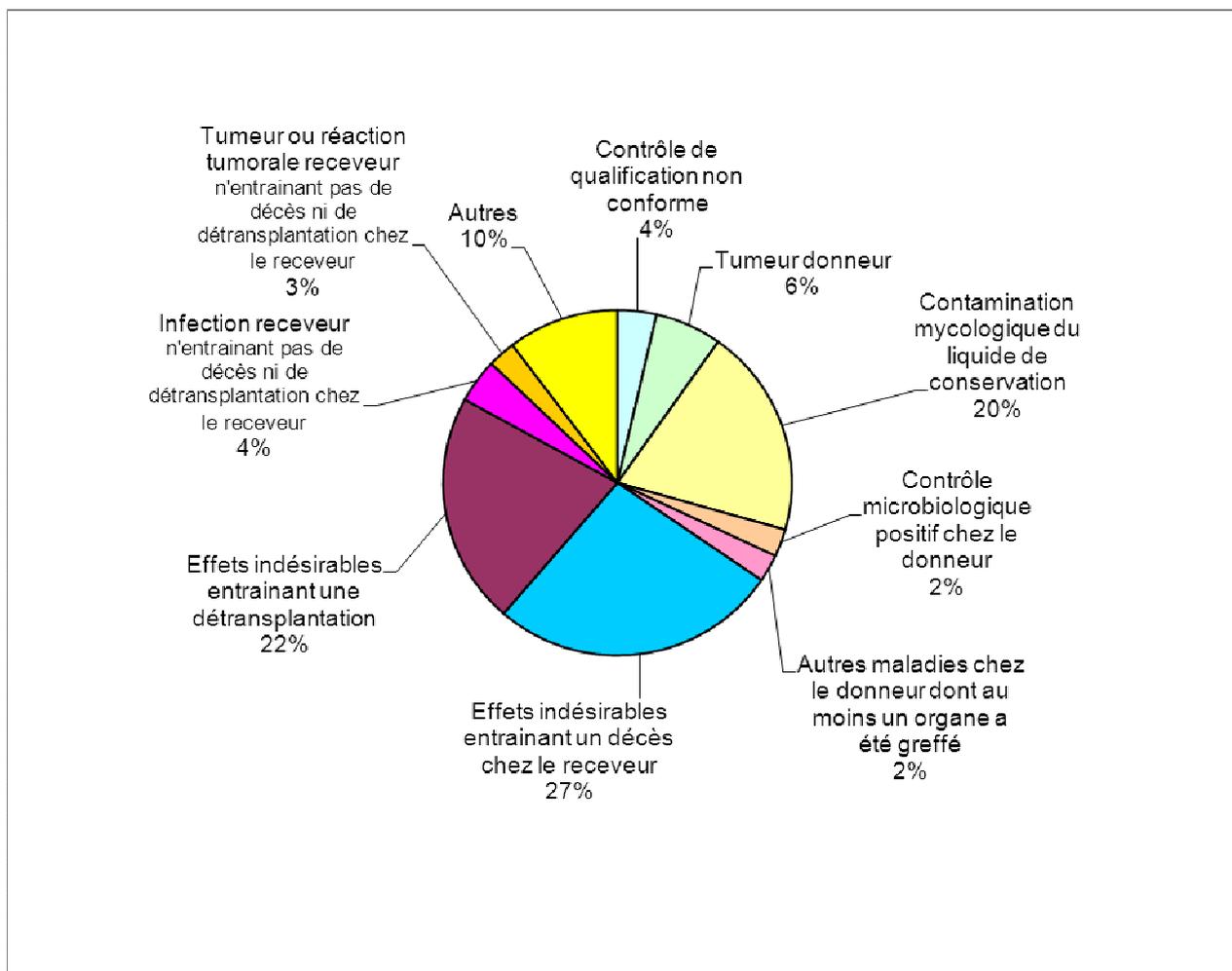


Figure 2 : Déclarations d'événements indésirables relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes (n=194, 2012)



2.1.2 Origine des signalements et des déclarations :

Il convient de rappeler que tout au long de l'année 2012, l'Agence de la biomédecine poursuit une politique d'incitation active des CLB des hôpitaux autorisés à déclarer les effets indésirables graves (EIG) dont elle a eu connaissance 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

- 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'ANSM par le CLB de l'Agence de la biomédecine : **56** (29%)
- Professionnels de santé des établissements ayant conduit à une déclaration auprès de l'ANSM par les CLB des établissements de santé : **138** (71%)

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 fiche de déclaration ANSM (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 (2012)^e.

	Mineure	Significative	Grave	Critique	Catastrophique	
Gravité	Gravité 1	Gravité 2	Gravité 3	Gravité 4	Gravité 5	Total
N	56	7	17	62	52	194
%	28.9%	3.6%	8.8%	31.9%	26.8%	100%

Les événements indésirables graves (G3, G4, G5) correspondent à plus de **67%** des déclarations en 2012 (versus 55% en 2011).

^eEchelle de gravité

G1 – mineure : diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable.

G2 – significative : dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon tolérable son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable.

G3 – grave :

- dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon intolérable son résultat.

- complication modérée liée à la greffe

- risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible à un traitement

G4 – critique :

- complications sévères liées à la greffe

- risque de transmission par le greffon d'affection(s) à morbidité sévère : cancer, affections transmissibles mortelles à long terme

G5 – catastrophique : décès lié au processus de greffe

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 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.

Il doit être souligné que tous les événements indésirables (incidents et effets indésirables) ne sont pas déclarés et ne sont donc pas comptabilisés de façon exhaustive dans ce rapport.

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

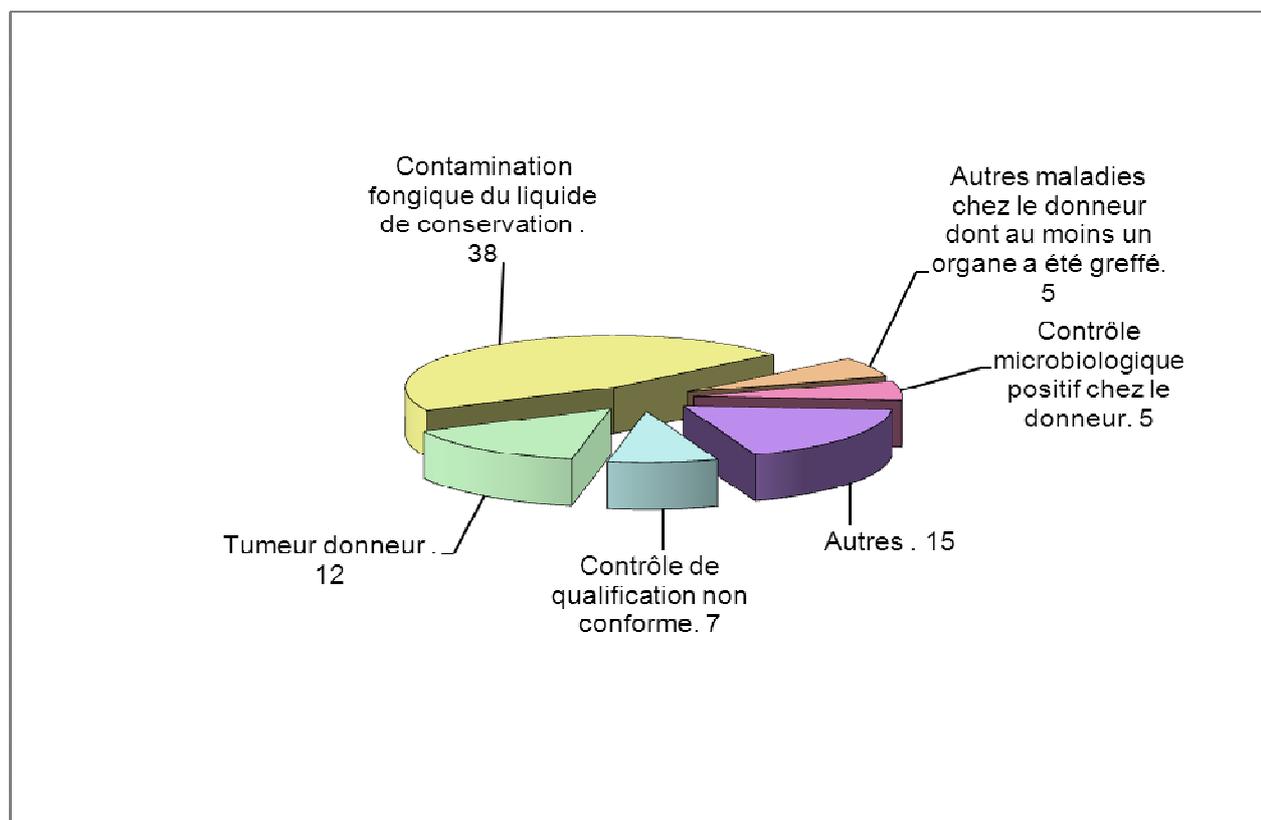
2.2.1 Incidents déclarés à l'ANSM au cours de l'année 2012

Remarques méthodologiques :

- Sont rapportés dans le tableau 4 les incidents **survenus au cours de l'année 2012**.
- 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'ANSM (p 31).

On dénombre **82 déclarations d'incidents**.

Figure 3 : Nombre de déclarations d'incidents transmises à l'ANSM (n=82, 2012)



Principales déclarations d'incidents au cours de l'année 2012 :

- 12 déclarations de tumeur chez un donneur dont au moins un organe a été greffé. Ces tumeurs se différencient en 6 tumeurs rénales, 2 tumeurs surrénaliennes, 1 tumeur des voies biliaires, 1 tumeur de la vessie, 1 tumeur du pancréas, 1 tumeur de la thyroïde ;
- 5 déclarations d'autres maladies chez le donneur dont au moins un organe ;
- 7 déclarations de contrôle de qualification non conforme ;
- 5 déclarations de contrôle microbiologique positif chez le donneur ;
- 38 déclarations d'incidents relatifs à au moins une contamination fongique du liquide de conservation.

L'ensemble **des déclarations des incidents** est présenté dans les tableaux ci-après (tableau.4) :

Tableau 4 : Déclarations d'incidents transmises à l'ANSM selon la nature de l'incident et des organes concernés (n= 82, 2012)

12 déclarations de tumeur chez le donneur dont au moins un organe a été greffé
- 6 déclarations de tumeur rénale

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration ANSM
Rein G	Rein D Foie	Per-greffe	Carcinome papillaire multifocal limité au rein (pT1) avec un foyer de type 1, grade de Fuhrman 1 , de 1,8 cm de grand axe, situé au pôle inférieur, et un foyer de type 1, grade de Fuhrman 2 , de 6 mm, situé dans la partie médiane Adénome tubulopapillaire de 2 mm Angiomyolipome de 6 mm	BV12ORG04
Rein G	Rein D Foie	Per-prélèvement	Carcinome papillaire de 0,9 cm de grand axe, de grade de Fuhrman 2	BV12ORG23
Rein D	Foie	Per-greffe	Carcinome tubulo-papillaire de grade de Fuhrman 2	BV12ORG55
Rein G	Rein D Foie	Per-prélèvement	Carcinome à cellules chromophobe dans sa forme pseudo-oncocytaire Grade 1, stade pT1	BV12ORG134
Rein G	Rein D Rein G Foie	Post greffe (J+10)	Carcinome à cellules claires de 2 mm de grade de Fuhrman 2	BV12ORG145
Rein D	Rein G	Per -prélèvement	Carcinome de type chromophobe de grade Fuhrman 2 de 2,3cm de grand axe, avec absence d'envahissement intra-rénal et vasculaire	BV12ORG158

- 2 déclarations 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 ANSM
Surrénale G	Rein D Rein G Foie	Per-prélèvement	Corticosurrénalome de bas grade (score de WEISS à 3)	BV12ORG114
Surrénale D	Foie D	Per-prélèvement	Phéochromocytome (ou paragangliome si extrasurrénalien) de 2 cm de plus grand axe situé au niveau de la graisse péri-surrénalienne	BV12ORG191

- 1 déclaration de tumeur des voies biliaires

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Étape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration ANSM
Voies biliaires	Foie Cœur	Per-greffe	Tumeur neuroendocrinienne primitive de la voie biliaire de grade 1	BV12ORG03

- 1 déclaration de tumeur de la vessie

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Étape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration ANSM
Vessie	Foie	Pré et per-prélèvement	Carcinome urothélial papillaire de haut grade sans foyer infiltrant sur l'extemporané (Stade pTa) Diagnostic de la tumeur différé suite à plusieurs incidents	BV12ORG80

- 1 déclaration de tumeur du pancréas

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Étape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration ANSM
Pancréas	Foie	Pré-prélèvement	Néoplasie mucineuse papillaire intra-canaulaire de bas grade de malignité et absence de carcinome invasif.	BV12ORG98

- 1 déclaration de tumeur de la thyroïde

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Étape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration ANSM
Thyroïde	Rein G	Pré et per-prélèvement	1 microcarcinome papillaire de 7 mm sur le lobe gauche 1 microcarcinome papillaire de 9 mm sur le lobe droit	BV12ORG167

5 déclarations d'autres maladies chez le donneur dont au moins un organe a été greffé

Organe concerné ¹	Organes greffés ¹	Étape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	N° déclaration ANSM
	Rein G	Prélèvement	Suspicion de tuberculose - Foie dysmorphique avec kystes - Notion d'antécédent de tuberculose pulmonaire chez le donneur - Résultat extemporané (gg. Péri hépatique) : nécrose caséuse	BV12ORG41
	Rein D Rein G Cœur Foie Pancréas Bi-poumons	Prélèvement	Suspicion de tuberculose - Bodyscanner : nodule lobe moyen pulmonaire droit avec foyer de contusion ou pneumatocèle - Résultat extemporané (gg.pulm) : granulome épithélioïde et gigantocellulaire avec nécrose caséuse	BV12ORG51

	Foie Rein D Rein G	Prélèvement	<p>Tuberculose confirmée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Donneur d'origine brésilienne vivant en Guyane - Scanner : plusieurs plages de condensation parenchymateuse pulmonaire avec 3 lésions cavités d'allure suspecte - tuberculose active: PCR positive (aspiration trachéale), et culture positive (aspiration trachéale), 24 j post transplantation <p>Receveur de foie (M5) : Tuberculose, PCR pos, receveur mis sous quadrithérapie (il convient de noter que cet effet indésirable n'a pas fait l'objet d'une fiche de déclaration)</p>	BV12ORG100
	Poumon D Poumon G Foie	Pré prélèvement	Maladie de Castelman vraisemblablement forme localisée	BV12ORG182
	Rein D Rein G Foie Ilots de Langerhans	Post greffe	Découverte d'une thrombophilie congénitale (Mutation facteur II G20210A hétérozygote) chez le donneur.	BV12ORG187

5 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 ANSM
	Rein D Rein G Foie D Foie G Cœur Bi-poumons	Post greffe	Liquide péritonéal positif à candida albicans	BV12ORG45
	Rein D Rein G Cœur	Per-prélèvement	Prélèvement distal protégé (PDP) du donneur positif à agents bactériens	BV12ORG81
	Rein D Rein G/Cœur Foie D Foie G	Per-prélèvement	Aspiration bronchique positive à agents bactériens	BV12ORG82
	Rein D Rein G Foie Poumon	Non renseigné	PDP du donneur pos à Enterobacter cloacae et Proteus mirabilis LCR positif à streptococcus intermedius	BV12ORG149
	Rein D Rein G Foie	Non renseigné	PDP du donneur pos à S.aureus	BV12ORG153

7 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 ANSM
	Bi-Reins Foie Cornéées	Post greffe	Discordance entre sérologie VHB négative (Ag HBs, Ac anti HBs et Ac anti Hbc totaux) et PCR faiblement positive	BV12ORG54
	Rein D Rein G Cœur Foie	Post greffe	Discordance entre sérologie VHC neg et DGV VHC pos	BV12ORG91

	Rein D Rein G Cœur	Post greffe	Discordance entre sérologie VHC neg et DGV VHC pos	BV12ORG99
	Foie	Post greffe	Résultat syphilis du donneur positif VDRL négatif – TPHA/Elisa positif	BV12ORG120
	Foie Rein D	Post greffe	Non réalisation du DGV VHB et VHC	BV12ORG126
	Rein D Rein G Foie Poumon Cœur	Post greffe	Détermination faussement négative d'une sérologie Toxoplasme	BV12ORG128
	Rein D Rein G Foie D Foie G Poumons	Post greffe	Détermination faussement négative d'une sérologie Toxoplasme	BV12ORG129

15 « autres » déclarations d'incidents

Il convient de noter que dans l'item « autres déclarations d'incidents » sont comptabilisées les 9 déclarations d'incidents relatifs à la contamination bactérienne du liquide de conservation. En effet ces incidents ne sont pas déclarés au cours de l'année de façon exhaustive. **Le détail des liquides de conservation contaminés est décrit p14 (Bilan 2012 des liquides de conservation contaminés)**

Organe concerné¹	Organes greffés¹	Etape de mise en évidence (ou étape de survenue) de l'incident²	Nature de l'incident³	N° déclaration ANSM
		Qualification du donneur	Découverte d'un lymphome cutané chez le donneur après le prélèvement Annulation de la greffe des organes	BV12ORG68
Rein G	Rein D Poumons Foie	Conditionnement	Défaut de conditionnement d'un greffon rénal Annulation de la greffe rénale	BV12ORG69
	Foie Rein D Rein G	Prélèvement	Indisponibilité de l'équipe de prélèvement Retard du vol	BV12ORG63
Rein D	Rein D Rein G	Conditionnement	Conteneur primaire non conforme défaut d'étiquetage	BV12ORG125
		Conditionnement	Ganglions absents du conditionnement	BV12ORG165-2
	Rein D Rein G	Per prélèvement	Contamination à E.Coli du liquide péritonéal	BV12ORG179

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

9 déclarations d'incidents relatifs à au moins une contamination bactérienne du liquide de conservation

9 déclarations de contamination à bactérie seule du liquide de conservation ont été comptabilisées. Références ANSM des déclarations relatives aux contaminations bactériennes du liquide de conservation : **BV12ORG10 ; BV12ORG19 ; BV12ORG22 ; BV12ORG42 ; BV12ORG71 ; BV12ORG72 ; BV12ORG73 ; BV12ORG135 ; BV12ORG165-1 ;**

38 déclarations d'incidents relatifs à au moins une contamination fongique du liquide de conservation

38 déclarations de contamination fongique (agents fongiques seuls ou agents fongiques et bactéries) du liquide de conservation ont été comptabilisées. **Le nombre total d'incidents de liquide de conservation contaminés est notifié dans le bilan 2012 des liquides de conservation contaminés** (cf. p 14)

Références ANSM des **38** déclarations relatives aux contaminations fongiques du liquide de conservation :

BV12ORG15 ; BV12ORG17 ; BV12ORG26 ; BV12ORG35 ; BV12ORG40 ; BV12ORG46 ; BV12ORG47 ; BV12ORG50 ; BV12ORG53 ; BV12ORG56 ; BV12ORG58 ; BV12ORG64 ; BV12ORG66 ; BV12ORG67 ; BV12ORG75 ; BV12ORG76 ; BV12ORG84 ; BV12ORG86 ; BV12ORG95 ; BV12ORG103 ; BV12ORG102 ; BV12ORG108 ; BV12ORG121 ; BV12ORG127 ; BV12ORG132 ; BV12ORG133 ; BV12ORG141 ; BV12ORG143 ; BV12ORG150 ; BV12ORG144 ; BV12ORG142 ; BV12ORG168 ; BV12ORG170 ; BV12ORG171 ; BV12ORG169 ; BV12ORG183 ; BV12ORG177 ; BV12ORG192 ;

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'ANSM au cours de l'année 2012

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	1392 liquides de conservation contaminés à bactéries seules sans effet indésirable grave chez le receveur

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

Le nombre **total** d'incidents de liquide de conservation contaminés est détaillé ci-dessous :

<p>Bilan 2012 des liquides de conservation contaminés :</p> <p>Liquides de conservation contaminés sans effet indésirable grave chez le receveur = 1462</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liquides de conservation positifs à bactéries seules sans effet indésirable grave chez le receveur = 1392 - Liquides de conservation positifs à agents fongiques ou agents fongiques et bactéries sans effet indésirable grave chez le receveur = 70 <p>Liquides de conservation contaminés avec effet indésirable grave chez le receveur = 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liquides de conservation positifs à bactéries seules avec effet indésirable grave chez le receveur = 0 - Liquides de conservation positifs à agents fongiques/bactéries avec effet indésirable grave chez le receveur = 3 (BV12ORG 64-2, BV12ORG174 et BV12ORG108-1)
--

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

Durant l'année 2013, 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'ANSM au cours de l'année 2012

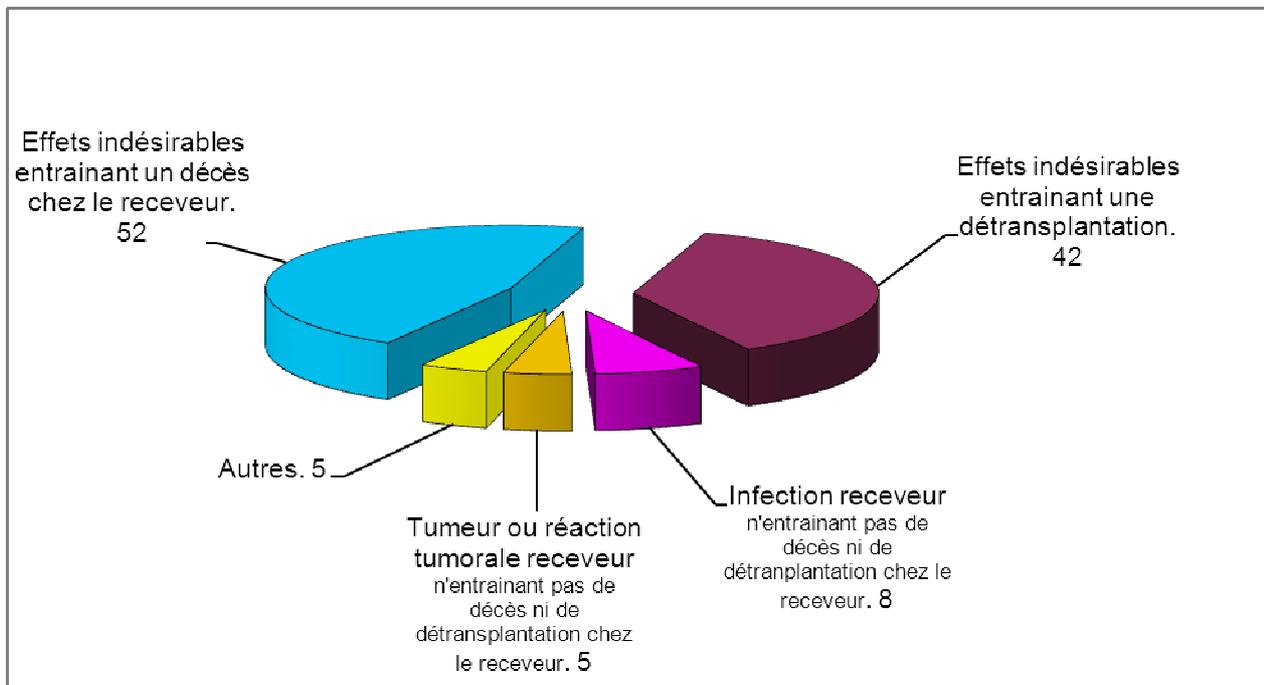
Remarques méthodologiques :

- Sont rapportés dans le tableau 6 les effets indésirables **survenus au cours de l'année 2012**.
- 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'ANSM (p 31).

Il convient de noter que l'imputabilité notée est l'imputabilité finale transmise par l'ANSM le 06/02/2013 (imputabilité finale : lien entre le produit ou l'activité de prélèvement ou de greffe et l'effet indésirable en fin d'enquête)

On dénombre **112** déclarations d'effets indésirables.

Figure 4 : Nombre de déclarations d'effets indésirables transmises à l'ANSM (n=112, 2012)



Principales déclarations d'effets indésirables au cours de l'année 2012 :

- **52** déclarations d'effets indésirables entraînant un décès chez le receveur dont **11** déclarations d'effets indésirables de nature infectieuse et **36** déclarations d'effets indésirables de nature cardiaque et vasculaire;
- **42** déclarations d'effets indésirables entraînant une détransplantation dont **36** déclarations d'effets indésirables de nature cardiaque et vasculaire et **1** déclaration d'effets indésirables de nature infectieuse;
- **5** déclarations liées à une tumeur ou réaction tumorale n'entraînant pas de décès ou de détransplantation chez le receveur;
- **8** déclarations d'infection n'entraînant pas de décès ou de détransplantation chez le receveur.

L'ensemble **des déclarations des effets indésirables** est présenté dans les tableaux ci-après (tableau 6) :

Tableau 6 : déclarations d'effets indésirables transmises à l'ANSM selon la nature de l'effet indésirable et des organes concernés (n=112, 2012)

52 déclarations d'effets indésirables entraînant un décès chez le receveur

- 11 déclarations d'autres effets indésirables de nature infectieuse entraînant un décès

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale ⁵	N° déclaration ANSM
Rein G- Pancréas	Choc septique à <i>Burkholderia cepacica</i> et instabilité hémodynamique dans un contexte de double transplantectomie Rein/Pancréas pour thromboses Post greffe J+28	3 : vraisemblable	BV12ORG36
Foie	Etat de choc et défaillance multiviscérale dans un contexte de sepsis à <i>Enterobacter aerogenes</i> et d'infection du liquide d'ascite au même germe Post greffe J+9	4 : certaine	BV12ORG88
Rein D-Foie	Sepsis à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi résistant dans un contexte de double greffe avec passé carcinologique et immunosuppression physiologique Post greffe M+4	2 : possible	BV12ORG96
Foie	Nocardiose cérébrale ayant entraîné l'évacuation d'un abcès suivi d'un hématome sous dural Post greffe M+3	2 : possible	BV12ORG97
Rein D	Sepsis à germes résistants <i>Sternotrophomonas maltophilia</i> (et infection urinaire à <i>Enterofaecium</i>) compliquée d'une candidose systémique à <i>Candida glabrata</i> et <i>krusei</i> sur agranulocytose Post greffe M+4	2 : possible	BV12ORG104
Foie	Sepsis à <i>Pseudomonas sp</i> dans un contexte de PTA positif au même germe <u>Après enquête</u> : pas d'identité génomique des souches de <i>Pseudomonas</i> Post greffe M+4,5	1 : improbable	BV12ORG154
Cœur-Foie	Choc réfractaire dont le profil hémodynamique est en faveur d'un choc septique dans un contexte de prélèvement bronchique positif à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Post greffe J+13	3 : vraisemblable	BV12ORG163
Foie	Choc septique (<i>enterobacter cloacae</i>) et défaillance multiviscérale Post greffe J11	2 : possible	BV12ORG178
Rein G	Choc septique, probable infection de l'hématome de la paroi de la loge de transplantation à J4 d'une transplantation rénale. (tous les prélèvements bactériologiques chez le receveur sont restés stériles) Post greffe J6	2 : possible	BV12ORG186
Cœur-poumon	Tableau de choc septique sans identification d'un agent pathogène viral, bactérien ou fongique sur les divers prélèvements Post greffe J8	2 : possible	BV12ORG193
Cœur-poumon	Infection pulmonaire multi germes , défaillance multiviscérale et dysfonction du greffon cardiaque Post greffe J14	3 : vraisemblable	BV12ORG93

- 36 déclarations d'effets indésirables de nature cardiaque et vasculaires entraînant un décès

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM
Cœur	Hémorragie massive suite à des difficultés chirurgicales dues à l'assistance circulatoire, des particularités anatomiques et d'une infection du matériel d'assistance Post greffe J+1	2 : possible	BV12ORG25
Poumons	Choc hémorragique suite à une hémoptysie importante par la sonde d'intubation compliquée d'une inondation alvéolaire bilatérale se traduisant par un poumon blanc bilatéral Post greffe J+5	1 : improbable	BV12ORG47-2
Poumons	Hémorragie d'origine chirurgicale dans un contexte de graves troubles de la coagulation Per greffe	1 : improbable	BV12ORG77
Poumons	Hémorragie d'origine chirurgicale non contrôlée malgré une reprise chirurgicale Post greffe immédiat	4 : certaine	BV12ORG87
Foie	Tableau d'anasarque avec épanchements pleuraux bilatéraux suivi d'un hémithorax associé à une défaillance hémodynamique majeure Post greffe J+6	1 : improbable	BV12ORG92
Foie	Hémorragie sous arachnoïdienne frontale gauche et hématome temporal gauche dans un contexte de défaillance multiviscérale avec CIVD, nécrose centrolobulaire évoquant un problème ischémique et thrombose de l'artère hépatique Post greffe J+12	1 : improbable	BV12ORG94
Foie G	Hémorragie et CIVD dans un contexte de greffe ABO incompatible Post greffe J+2	3 : vraisemblable	BV12ORG119
Poumon G	Défaillance primaire du greffon d'origine hémorragique Post greffe J+9	2 : possible	BV12ORG122
Foie	Choc hémorragique Per greffe	2 : possible	BV12ORG123
Cœur	Hémorragie post opératoire suivie d'une défaillance multiviscérale et d'une dysfonction primitive du greffon Post greffe J+12	4 : certaine	BV12ORG137
Poumon	Hémoptysie brutale et massive de sang rouge et pulsatile (rupture de TABC dans la trachéotomie) Post greffe J+10	1 : improbable	BV12ORG139
Foie	Embolie gazeuse massive Post greffe J+19	NE	BV12ORG147
Poumons	Syndrome hémorragique non contrôlable (troubles de l'hémostase liés à l'ECMO, CEC, et chirurgie difficile) Post greffe J+1	4 : certaine	BV12ORG152
Foie G	Hémorragie cérébrale Post greffe J+1	1 : improbable	BV12ORG157
Poumons	Persistance d'un saignement important au niveau des drains thoraciques droits (sous ECMO) évoluant vers une défaillance multiviscérale Post greffe J+1	1 improbable	BV12ORG160
Cœur-Poumons	CIVD et défaillance multiviscérale suite à une hémorragie massive impossible à compenser sur le plan biologique et chirurgical Post greffe J+1	2 : possible	BV12ORG161
Cœur-Poumons	Hémorragie suivie d'un œdème cérébral massif Post greffe immédiat	1 : improbable	BV12ORG162

Cœur-Foie	Syndrome cave supérieur franc sur thromboses diffuses nécessitant la pose de stents et anticoagulants suivi d'un AVC hémorragique massif Post greffe M+1	2 : possible	BV12ORG164
Cœur	Défaillance multiviscérale sur choc hémorragique Post greffe J1	2 : possible	BV12ORG196
Foie	Choc hémorragique dans un contexte d'hypertension portale et de troubles de la coagulation chez un patient ² cirrhotique Per greffe	1 : improbable	BV12ORG175
Rein D	Détransplantation suite à une thrombose veineuse et artérielle, ischémie mésentérique suivie d'une défaillance multiviscérale Post greffe J11	2 : possible	BV12ORG173
Foie	Rupture artérielle sur implantation aortique Post greffe J15	4 : certaine	BV12ORG194
Foie	Thrombose de l'artère hépatique Post greffe J11	1 : improbable	BV12ORG195
Foie	Conditions hémorragiques Per greffe	4 : certaine	BV13ORG04
Cœur	Défaillance primaire du greffon sur hypertension artérielle pulmonaire importante et une hypertrophie septale du greffon Post greffe J4	4 : certaine	BV13ORG15
Cœur	Défaillance ventriculaire droite entraînant une insuffisance circulatoire aigue suivie d'une défaillance multiviscérale malgré la pose d'une ECLS Post greffe J+3	1 : improbable	BV12ORG13
Rein G	Choc cardiogénique et hémorragique Post greffe J+3 (Cristal)	1 : improbable	BV12ORG18
Rein D	Arrêt cardio-respiratoire (asystolie due possiblement à une arythmie cardiaque) suivie d'une dégradation hémodynamique Post greffe J+4	1 : improbable	BV12ORG34
Cœur	Défaillance cardio-respiratoire avec hypokinésie avec pose d'une assistance centrale puis reprise au bloc pour décaillotage péricardique suivie d'une défaillance multiviscérale Post greffe J+6	1 : improbable	BV12ORG39
Cœur	Détérioration hémodynamique majeure, initialement du ventricule droit suivie d'une défaillance multiviscérale malgré la pose d'une ECLS Per greffe	2 : possible	BV12ORG85
Cœur	Troubles rythmiques ventriculaires avant la pose d'une ECMO Post greffe J+1	3 : vraisemblable	BV12ORG106
Rein G	Arrêt cardio-respiratoire (probable fausse route) suivie d'une défaillance multiviscérale incontrôlable Post greffe J+4	3 : vraisemblable	BV12ORG136
Cœur	Défaillance multiviscérale ayant nécessité une ECMO artério-veineuse avec sténose de l'artère pulmonaire droite suivie d'un arrêt cardiaque Post greffe J+3	1 : improbable	BV12ORG155
Cœur	Défaillance biventriculaire avec akinésie du ventricule droit et asystolie malgré la pose d'ECLS Post greffe J+1	4 : certaine	BV12ORG159
Poumons	Ischémie myocardique ou infarctus suivi d'un arrêt cardiaque Per greffe	1 : improbable	BV12ORG166
Bigreffe Rein	Détransplantation suite à une thrombose du 1 ^{er} greffon puis défaillance du 2 ^{ème} greffon Post greffe J12	3 : vraisemblable	BV12ORG185

- 5 déclarations « autres » entrainant un décès

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale ⁵	N° déclaration ANSM
Cœur	Défaillance primaire du greffon Post greffe J+1	1 : improbable	BV12ORG124
Cœur	Défaillance multiorganes sans causes secondaires Post greffe J14	1 : improbable	BV12ORG176
Cœur	Défaillance primaire du greffon Post greffe J3	3 : vraisemblable	BV12ORG184
Cœur	Défaillance primaire du greffon Post greffe J+4	4 : certaine	BV12ORG89
Cœur	Défaillance primaire du greffon suivie d'une défaillance multiviscérale Post greffe J+1	4 : certaine	BV12ORG32

42 déclarations d'effets indésirables entrainant une détransplantation

- 25 déclarations de thrombose entrainant une détransplantation

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale ⁵	N° déclaration ANSM
Rein D	Thromboses veineuses entrainant une détransplantation	2 : possible	BV12ORG11
Rein G		4 : certaine	BV12ORG30
Rein D		2 : possible	BV12ORG60
Rein G		4 : certaine	BV12ORG74
Rein D		4 : certaine	BV12ORG112
Rein G		2 : possible	BV12ORG118
Rein D		4 : certaine	BV12ORG79
Rein D		4 : certaine	BV12ORG101
Rein D	Thromboses artérielles entrainant une détransplantation	3 : vraisemblable	BV12ORG12
Rein D		4 : certaine	BV12ORG38
Rein D		2 : possible	BV12ORG59
Rein D		4 : certaine	BV12ORG70
Rein G		3 : vraisemblable	BV12ORG105
Rein G		4 : certaine	BV12ORG27
Rein D		1 : improbable	BV13ORG01
Foie	Thrombose artérielle (contexte septique) entrainant une détransplantation	4 : certaine	BV13ORG06
Foie	Thrombose artérielle (contexte septique) entrainant une détransplantation	4 : certaine	BV13ORG07
Rein G	Thrombose artérielle entrainant une détransplantation	3 : vraisemblable	BV13ORG20

Rein D	Thromboses artériovoineuses entraînant une détransplantation	4 : certaine	BV12ORG37
Rein D		3 : vraisemblable	BV12ORG44
Rein G		4 : certaine	BV12ORG90
Rein D		4 : certaine	BV12ORG180
Rein D		4 : certaine	BV12ORG181
Rein D		NE	BV12ORG31
Rein G		2 : possible	BV12ORG49

- 12 déclarations d'autres effets indésirables de nature cardiaque et vasculaire entraînant une détransplantation

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale ⁵	N° déclaration ANSM
Rein D	Anévrisme de l'artère du greffon (résultats du contrôle mycologique de l'artère négatif)	4 : certaine	BV12ORG06
Rein D	Reflux diastolique et nécrose corticale	4 : certaine	BV12ORG28
Rein D-pancréas	Instabilité hémodynamique	NP	BV12ORG43
Rein G	Infarcissement greffon + collection séro hématique peri-rénale gauche (tous les prélèvements sont restés stériles)	2 : possible	BV12ORG48
Rein D	Complications vasculaires du greffon (non précisé)	3 : vraisemblable	BV12ORG49-2
Rein D	Faux anévrysmes (contexte d'infection) (PTA rein D positif à candida krusei et à E.Coli)	4 : certaine	BV12ORG64-2
Rein G	Fractures multiples sur le greffon	4 : certaine	BV12ORG140
Rein G	Suspicion de thrombose ayant nécessité une reprise chirurgicale	2 : possible	BV12ORG61
Foie	Sténose de l'artère hépatique	3 : vraisemblable	BV12ORG148
Foie	Nécrose corticale du greffon	3 : vraisemblable	BV13ORG12
Rein D	Rupture anastomose artérielle du greffon + thrombose veineuse (contexte d'infection), PTA rein D pos à candida albicans)	4 : certaine Résultat du génotypage : identité entre la souche du greffon et celle responsable de l'infection chez le receveur	BV12ORG174
Rein D	Complications vasculaires du greffon (non précisé)	3 : vraisemblable	BV12ORG130

- 1 déclarations d'effet indésirable de nature infectieuse entraînant une détransplantation

Foie	Infection <i>Enterococcus faecalis</i> chez le receveur Résultat du génotypage en attente	3 : vraisemblable	BV12ORG151
------	---	-------------------	-------------------

- 4 déclarations « autres » entraînant une détransplantation

Rein G	Défaillance primaire du greffon	4 : certaine	BV12ORG107
Foie	Défaillance primaire du greffon	4 : certaine	BV12ORG131
Foie	Défaillance primaire du greffon	4 : certaine	BV12ORG146
Rein G	Défaillance primaire du greffon	4 : certaine	BV12ORG156

5 déclarations liées à une tumeur ou réaction tumorale n'entraînant pas de décès ni de détransplantation chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale ⁵	N° déclaration ANSM
Rein D	Carcinome urothélial de haut grade avec zones évocatrices de carcinome malpighien 3 ans post greffe	3 : vraisemblable	BV12ORG116
Rein G	Carcinome primitif rénal papillaire de grade 2 de Fuhrman Détransplantation partielle 16 ans post greffe	1 : improbable	BV12ORG109
Rein D	Carcinome kystique multiloculaire à cellules claires de 2 cm de grand axe de grade 2 de Fuhrman Détransplantation partielle 18 ans post greffe	1 : improbable	BV12ORG111
Rein D	Carcinome papillaire de type oncoytaire (4,5 cm de grand axe, grade 2 à 3 de Fuhrman) sans envahissement capsulaire Détransplantation partielle 12 ans post greffe	1 : improbable	BV12ORG110
Rein G	Carcinome tubulo-papillaire de type 1 polaire inférieure (tumeur de 4 cm de grand axe, grade 2 de Fuhrman) Détransplantation partielle 20 ans post greffe	1 : improbable	BV12ORG113

8 déclarations d'infection n'entraînant pas de décès ni de détransplantation chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale ⁵	N° déclaration ANSM
Bi poumons	Artérite septique à candida	2 : possible	BV12ORG57
Foie	Infection à candida, abcès mycotique (PTA foie pos à candida)	4 : certaine Résultat du génotypage des souches : identité entre la souche du greffon et celle responsable de l'infection chez le receveur.	BV12ORG108-1
Rein D	Infection urinaire fongique	2 : possible	BV12ORG138
Rein D	Urinome à proteus	2 : possible	BV12ORG78
Rein G	Hyperthermie (PTA rein G contaminé à agent fongique : <i>C. Krusei</i>)	NE	BV12ORG66-2
Rein D	Infection du site opératoire à candida albicans Résultat du génotypage en attente	4 : certaine	BV12ORG33
Rein G	Séroconversion VHB (Ac HBc positifs) à M2	1 : improbable	BV12ORG52
Rein G	Séroconversion CMV	2 : possible	BV12ORG190

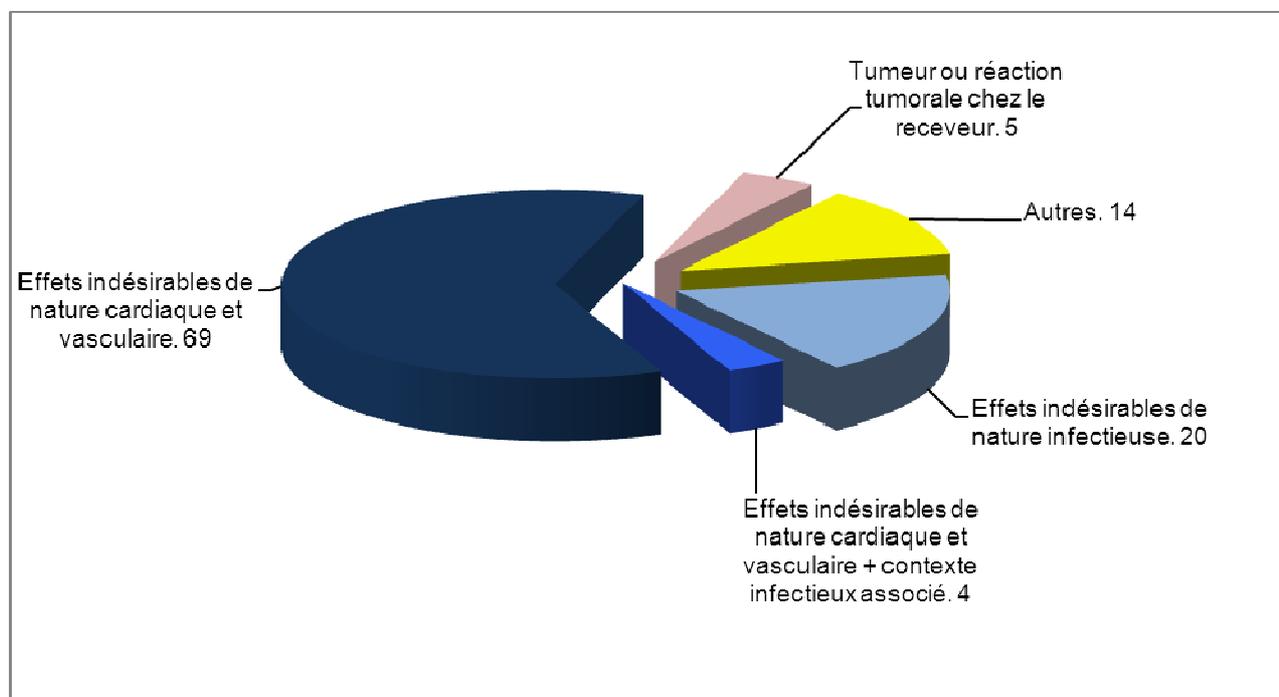
5 « autres » déclarations d'effet indésirable chez le receveur

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale ⁵	N° déclaration ANSM
Rein D	Receveur anesthésié Annulation de la greffe (découverte de 2 clips sur une branche hilare de l'artère rénale ainsi qu'une plaie veineuse)	4 : certaine	BV12ORG62
Poumon	LBA du receveur positif à un agent fongique	2 : possible	BV12ORG65
Poumon	Receveur de poumons anesthésié Annulation de la greffe (découverte d'une tumeur chez le donneur)	4 : certaine	BV12ORG115
Rein D	Receveur anesthésié, abdomen ouvert Annulation de la greffe (veine du greffon rénale perforée)	4 : certaine	BV12ORG189
Rein G	Receveur anesthésié Annulation de la greffe (mauvaise décoloration générale persistante du greffon)	4 : certaine	BV12ORG21

¹. thésaurus 1ter Organes, ⁴. thésaurus 4, ⁵ thésaurus 5

Il convient de noter que **69** déclarations d'effets indésirables de nature cardiaque et vasculaire, **20** déclarations d'effets indésirables de nature infectieuse, **4** déclarations de nature cardiaque et vasculaire avec un contexte infectieux associé et **5** déclarations liées à une tumeur ou réaction tumorale ont été comptabilisées en 2012.

Figure 5 : déclaration d'effets indésirables de nature cardiaque et vasculaire, infectieuse et tumorale (n=112, 2012)



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 2012.

Tableau 7: Nombre de greffons organes importés/exportés de l'étranger en 2012

2012	Rein	Foie	Cœur	Poumon	[Cœur-Poumon]	Pancréas	Îlots de Langerhans	Intestin	Total
Greffons prélevés à l'étranger et greffés en France	2	0	1	2	0	0	0	0	5
Greffons prélevés en France et greffés à l'étranger	7	21	7	4	0	0	0	0	39

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

3.1 Actions générales

➤ **Système 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.**

3.2 Actions spécifiques

➤ **3 signalements de biovigilance relatifs à des suspicions de tuberculose chez des donneurs d'organes (BV12ORG41, BV12ORG51, BV12ORG100)**

Suite à plusieurs signalements de biovigilance relatifs à des suspicions de tuberculose chez des donneurs d'organes/tissus, il est apparu que les conditions de diagnostic (prélèvements d'échantillons, examens...) n'étaient pas harmonisées au niveau national dans le cadre de la qualification des donneurs et en parallèle que la prise en charge et le suivi des receveurs étaient dépendants des équipes de greffe et des organes/tissus greffés sans conduite à tenir officielle clairement définie. De ce fait, il est apparu nécessaire en liaison avec la cellule de biovigilance de l'ANSM, de mettre en place un groupe de travail dans le cadre de la gestion et la prévention du risque tuberculeux lors de la découverte d'une suspicion de tuberculose chez un donneur et d'émettre des recommandations opérationnelles afin de permettre une meilleure harmonisation des pratiques professionnelles sur :

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

➤ **Signalement de biovigilance relatif à la découverte d'un carcinome vésical de haut grade chez le donneur et un diagnostic différé de la tumeur (BV12ORG80)**

Le retard du diagnostic de la tumeur est lié à plusieurs incidents (défaut de communication entre professionnels, défaut de traçabilité des échantillons biologiques...).

Action mise en place

Diffusion d'un courrier de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine au directeur général du centre hospitalier recommandant de conduire une analyse approfondie de l'événement indésirable afin de faire globalement progresser la qualité et la sécurité sanitaire dans le domaine du prélèvement et de la greffe (type revue de mortalité morbidité).

➤ **Cas groupés de décès précoces post greffe cardiaque et cardio-pulmonaire**

Actions mises en place

- Diffusion d'un courrier de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine au directeur général de l'hôpital recommandant

- de conduire une analyse approfondie des causes pouvant être à l'origine de ces événements indésirables afin de faire globalement progresser la qualité et la sécurité sanitaire dans le domaine du prélèvement et de la greffe (type revue de mortalité morbidité) et
- de réaliser une démarche d'auto-évaluation de l'activité de greffe cardiaque avec l'aide du *Manuel d'autoévaluation des équipes de greffe chez l'adulte (Agence de la biomédecine)*

Il convient de noter qu'afin d'améliorer la qualité et la sécurité sanitaire dans le domaine du prélèvement et de la greffe, une réflexion sur la détection des décès précoces observés chez les patients greffés et sur une méthodologie d'analyse de ces décès est en cours à l'Agence.

Dans ce cadre depuis 2011, les SRA signalent aux CLB des établissements de santé la survenue des décès survenant en période post-greffe précoce, à savoir en per ou péri-opératoire en vue d'une déclaration de biovigilance.

➤ **Événement indésirable lié à un défaut portant sur le transport aérien des équipes de greffe et des greffons** (signalé au sein de l'Agence de la biomédecine): le non prélèvement d'un greffon cardiaque lié un problème d'organisation, de communication et de coordination du transport aérien a fait l'objet, au sein de l'Agence de la biomédecine, d'une analyse approfondie des causes de cet événement (selon la méthode ALARM) et permis un retour d'expérience ainsi que la mise en place de mesures correctives. Il faut rappeler que cet événement indésirable avait occasionné des retombées médiatiques importantes, le dépôt d'une plainte du patient en attente de greffe ainsi qu'une demande par le ministre et la secrétaire d'Etat en charge de la santé d'une inspection générale associant les services de l'aviation civile et ceux de l'IGAS.

Suite à la mise en place d'un groupe de travail sur le transport des équipes et des organes prélevés à des fins de greffe, une nouvelle organisation du transport des équipes chirurgicales et des greffons a été mise en place depuis le 1er janvier 2013 : concrètement, mise en place d'une centrale de régulation nationale couvrant tout le territoire français. L'Agence de la biomédecine, qui a la responsabilité de l'attribution des greffons sur l'ensemble du territoire français, sera en contact étroit avec le centre de régulation pour faire le point sur les lieux de prélèvement afin de donner aux personnels de ce centre une vue d'ensemble des déplacements à venir.

➤ Dans un contexte de pénurie persistante de greffons qui se traduit pour les patients en insuffisance terminale d'organes par un allongement des délais d'attente de greffe et par un risque accru de décès en attente de greffe, des dispositions réglementaires récentes^f ont permis d'élargir les possibilités de prélèvement et de greffe d'organes à partir de donneurs présentant certains marqueurs infectieux pour les hépatites B et C.

^f Décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain. Ce décret est complété par les 2 arrêtés du 19 septembre 2011 (VHB) et du 13 février 2012 (VHC)

Action mise en place suite à la publication des 2 arrêtés du 19 septembre 2011 (VHB) et du 13 février 2012 (VHC)

Elaboration et diffusion auprès des équipes de prélèvement et de greffe **d'une procédure de recueil, transmission et conservation des échantillothèques donneur/receveur mises en place dans le cadre des greffes dérogatoires pour les virus des hépatites B et C**

➤ **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 de permettre la gestion et l'analyse des incidents et des effets indésirables survenus au cours du processus allant du prélèvement à la greffe. Grâce notamment à un outil informatique (Cristal Green), pourra être recueilli 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 une meilleure gestion des risques liés à l'activité de prélèvement et de greffe, et au développement de leur maîtrise.

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

Il convient de noter qu'afin d'améliorer la lisibilité des incidents et des effets indésirables recueillis, l'architecture est en cours de restructuration par l'Agence de la biomédecine. La nouvelle typologie sera intégrée dans l'outil informatique.

➤ **Mise en place d'une convention ANSM – Agence de la biomédecine**

La collaboration entre l'Agence de la biomédecine et l'ANSM portera notamment sur la biovigilance. Cette collaboration a été formalisée par le biais d'une convention signée le 28 janvier 2013. Un suivi annuel du programme de travail sera réalisé.

➤ **Alertes sanitaires liées à des agents pathogènes émergents**

Depuis décembre 2009, les alertes sanitaires de nature épidémique sont mises régulièrement 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 2012 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.

Pour l'année 2012, afin d'éviter la répétition d'alertes au fur et à mesure de l'extension géographique des cas humains d'infection à virus West-Nile, la stratégie d'exclusion des donneurs des pays où circule le virus a pris en compte, comme en 2011, le niveau de séroprévalence West-Nile et la régularité de survenue des cas humains dans les pays ou territoires identifiés. Les pays et territoires concernés étaient **l'Amérique du Nord (USA, Canada et Mexique), Grèce continentale, Hongrie, Israël, Roumanie, Turquie, Tunisie, Palestine et Russie**

Des alertes spécifiques concernant des cas humains d'infection à virus West-Nile ont été mises en place en Italie (région de Basilicate, Frioul, Vénétie, Julienne et Sardaigne), aux îles de Corfou, Leucade et Samos (îles grecques), au Monténégro, en Croatie, au Kosovo, en Serbie, aux territoires palestiniens et en Algérie.

A noter

- Cas autochtones à Plasmodium vivax en Grèce (maintien des mesures de prévention)
- Cas de dengue en Nouvelle Calédonie, sur l'île de Madère (maintien des mesures de prévention) et sur l'île de la Réunion

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.

- Alerte relatif au produit thérapeutique annexe VIASPAN (avril 2012) diffusée par le biais du module Alerte sanitaire de Cristal (retrait de 3 lots de VIASPAN à la suite d'une contamination par *Bacillus cereus* survenu au cours de la production)

➤ **Promotion de la biovigilance, formation et communication :**

- Dans le cadre du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes)
- Intervention sur le thème de la biovigilance : congrès France Maghreb (Nice, mars 2012), journées des CH grand-Ouest (Saintes, mars 2012), congrès de l'AFCH (Dinard, juin 2012), journées des CH IDF (Paris, novembre 2012), ESOT 2012 (Dubrovnik, octobre 2012),
- Revision de la 4e édition du guide "Guide to the safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells" European committee of experts on organ transplantation (CD-P-TO)
- Article publié dans la revue *Organs, tissues and cells* (novembre 2012) : biovigilance in organ procurement and transplantation : french experience and results (2007-2011)

III. VIGILANCE DES TISSUS ET DES CELLULES

1) Signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques

Nombre de signalements relatifs aux cellules souches hématopoïétiques reçus : 59

En 2012, 59 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).

patient ville - pays	Type de produit	Origine du produit ville - pays	Détail de l'incident ou de l'effet indésirable	Actions RFGM / ANSM	Déclaration biovigilance
Angers	CSP	Allemagne	Discordance entre les caractéristiques du greffon (volume, nb cellules) annoncées par le CD et celles constatées par le centre greffeur	Information du centre préleveur	BV12CEL05
Bordeaux	USP	Besançon	Fuite de cellules constatée à la décongélation, au niveau d'une cassure de l'emballage primaire. Contamination bactérienne + germe environnemental	Par la banque : une photo de la poche sera prise systématiquement avant envoi	BV12CEL06
Nantes	Moelle	Allemagne	Contamination du produit : <i>Staphylococcus epidermidis</i> , sans conséquence pour le patient	Aucune action particulière	BV12CEL13
Toulouse	Moelle	Lyon	Quantité de CNT insuffisante, retard de sortie d'aplasie	Aucune action particulière	BV12CEL23
Grenoble	CSP	Etats-Unis	Pas de reprise de l'hématopoïèse, aplasie persistante à J40, imputabilité à l'infection HHV6	Lancement d'un nouveau recrutement du même donneur par le RFGM pour un 2nd don	BV12CEL22
Angers	CSP	Allemagne	diagnostic chez le donneur d'un syndrome myéloprolifératif	Information du centre greffeur par le RFGM	BV12CEL26
Rennes	USP	Besançon	Contamination du produit : <i>E.coli</i>	Transmission de l'information à la banque d'origine	BV12CEL27
Nantes	Moelle	Allemagne	Greffon pauvre (annoncé par le CD), nécessité d'organiser un prélèvement en CSP avec le même donneur le 2 mai 2012	Organisation avec l'Allemagne d'un prélèvement en urgence du même donneur en CSP	BV12CEL29
Lille	Moelle	Allemagne	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Information transmise au CD allemand	BV12CEL36
Lyon	Moelle	Allemagne	bactério positive à J3 : Cocci gram + _ Clinicien informé le 25/05/2012.	Transmission de l'information au centre greffeur	BV12CEL34
Créteil - Mondor	Moelle	Allemagne	Greffon moins riche qu'annoncé, Sortie d'aplasie à J20, puis leucopénie, HHV6+ sur le sang, Rejet de la greffe	Organisation du recrutement de 2 USP	BV12CEL41
Rouen	Moelle	Allemagne	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i> signalée par le CD, non confirmée par le CG	Information transmise au centre greffeur + transmission à l'ANSM	BV12CEL74
Lyon	USP	Slovaquie	Contamination <i>Staphylococcus lugdunensis</i> identifiée par le CR	Information transmise à la banque slovaque (bactériologie négative)	BV12CEL44

Lyon	USP	Saint-Louis (Paris)	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information à la banque d'origine	BV12CEL42
Nantes	Moelle	Lyon	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au centre donneur qui confirme les mêmes résultats	BV12CEL45
Lille	Moelle	Etats-Unis	- Le patient a présenté des signes de choc à la réinjection de la 1ère poche- Contamination <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Aucune action particulière	BV12CEL46
Nice	USP	Banque Rhône-Alpes	La viabilité des CD34 est de 1%. Unité poolée et infusée	Transmission de l'information à la banque d'origine	BV12CEL60
Bordeaux	CSP	Allemagne	Le patient a été greffé avec la moitié du greffon le 22-02-2012. Au moment de la décongélation de la 2ème partie du greffon : une des 2 poches a été perdue (gonflement de la poche à la sortie de la cuve), et la seconde a présenté une viabilité faible	Aucune action particulière	BV12CEL50
Lille	Moelle	Allemagne	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au centre donneur	BV12CEL52
Lille	Moelle	Etats-Unis	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au centre greffeur	BV12CEL51
Lille	Moelle	Allemagne	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au centre donneur	BV12CEL53
Toulouse	USP	Besançon	non-conformité du kit de lavage de l'USP, fuite, perte de 25 mL de produit	Aucune action particulière	BV12CEL58
Brest	Moelle	Hong Kong	Contamination <i>Staphylococcus</i> à coagulase identifiée par le CR. Le contrôle est devenu négatif après désérythrocytation.	Transmission de l'information au centre donneur	BV12CEL59
Montpellier	USP	Bordeaux	lecoencéphalopathie multifocale progressive double greffe	Aucune action particulière	BV12CEL63
Montpellier	USP	Besançon	lecoencéphalopathie multifocale progressive double greffe	Aucune action particulière	BV12CEL63
Lyon	Moelle	Allemagne	Identification par l'Allemagne le 04/09/2012 : <i>Staphylococcus Sacharolyticus</i> . Contamination cocci gram+ Le CR a identifié <i>Peptostreptococcus</i>	Transmission de l'information au centre receveur	BV12CEL61
Marseille	USP	Etats-Unis	Viabilité basse signalée avant le recutement (85%) et confirmée à réception du cordon : CD34=48%, CD45=39%	Transmission de l'information au registre américain	BV12CEL106
Turquie	Moelle	Lyon	Contamination trouvée par le CD : <i>Staphylococcus capitis</i>	Transmission de l'information au centre receveur	BV12CEL66-1
Toulouse	CSP	Allemagne	Rendement à décongélation : 11% CD34 = 0,8x10E6/kg viabilité = 22%	Organisation du prélèvement en CSP d'un autre donneur	BV12CEL64
Brest	USP	Australie	Contamination <i>Bacteroides uniformis</i>	Transmission de l'information à la BSP australienne	BV12CEL65

Turquie	Moelle	Lyon	Le 04/10/2012, le donneur s'est présenté aux urgences de Lyon-sud pour des douleurs au point de ponction.	Transmission de l'information au centre receveur	BV12CEL66-2
Bordeaux	Moelle	Lyon	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au centre receveur	BV12CEL71
Marseille	CSP	Etats-Unis	Hématocrite de la poche à 17%, incompatibilité ABO majeure, greffe du PTC en 2 fois à 24h d'intervalle, entraînant une perte de la viabilité cellulaire sur la 2ème fraction du greffon,	- Réclamation adressée au registre US - Transmission de l'information à l'ANSM	BV12CEL104
Créteil - Mondor	Moelle	Allemagne	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au centre receveur FR + transmission à l'ANSM	BV12CEL78
Rouen	Moelle	Besançon	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Aucune action particulière	BV12CEL75
Lille	Moelle	Etats-Unis	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au centre préleveur	BV12CEL73
Montpellier	CSP	Espagne	faible viabilité à décongélation, destruction du greffon. L'UTC estime que la cause est une densité cellulaire trop élevée dans la poche	Organisation du recrutement d'un autre donneur et information du registre espagnol	BV12CEL80
Angers	CSP	Royaume Uni	Température de transport anormalement basse pour des CSP	Aucune action particulière	BV12CEL85
Angers	DLI	Allemagne	Erreur de dosage CD3 ayant conduit à une injection plus importante, risque de GVH	Aucune action particulière	BV12CEL87
Lille	CSP	Allemagne	Viabilité faible à décongélation, absence de sortie d'aplasie à J22	Organisation d'un nouveau prélèvement du donneur	BV12CEL89
Lille	Moelle	Royaume Uni	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au registre gallois	BV12CEL90
Allemagne	CSP	Dijon	Cytaphérèse stoppée au bout de 3h20 suite à une crise de tétanie généralisée, pas de 2ème session, greffon moins riche qu'attendu.	Transmission de l'information au registre allemand	BV12CEL91
Lyon	USP	Singapour	Absence de sortie d'aplasie à J42, aucun problème signalé concernant l'USP.	Réinscription du patient sur le fichier	BV12CEL92
Limoges	Moelle	Nantes	Greffon pauvre, retard de sortie d'aplasie	Transmission des règles de bonnes pratiques au centre préleveur	BV12CEL93
Besançon	CSP	Allemagne	le patient présente de la fièvre et des frissons dans les heures suivant la greffe	Aucune action particulière	BV12CEL97
Besançon	USP	Espagne	Troubles neurologiques, aplasie médullaire persistante, niveau infectieux en 2011 : infections à <i>Candida guilliermondi</i> et virémie à HHV6 et EBV, fongémie à <i>C.guilliermondi</i> persistante malgré traitement	Aucune action particulière	BV12CEL96
Rennes	Moelle	Royaume Uni	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au CD	BV12CEL98

Poitiers	USP	Etats-Unis	Faible viabilité à décongélation.	Aucune action particulière	BV12CEL99
Rouen	Moelle	Allemagne	Contamination <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Aucune action particulière	BV12CEL105
Rouen	Moelle	Allemagne	greffon pauvre	Aucune action particulière	BV12CEL105-1
Créteil - Mondor	Moelle	Etats-Unis	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au registre US	BV12CEL100
Grenoble	Moelle	Allemagne	Non prise de la greffe	Recrutement d'USP	BV12CEL101
Lille	Moelle	Etats-Unis	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au CD	BV13CEL02
Lyon	Moelle	Allemagne	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au CD	BV13CEL03
Lille	Moelle	Royaume Uni	Contamination <i>Propionibacterium acnes</i>	Transmission de l'information au registre gallois	BV13CEL04
Lille	CSP	Allemagne	Echec de la greffe	Aucune action particulière	BV13CEL06
Besançon	Moelle	Allemagne	Retard de prise de greffe à J41	Aucune action particulière	BV13CEL09
Besançon	Moelle	Allemagne	sortie d'aplasie tardive à J33 et PTLD après allogreffe en décembre 2011	Organisation du recrutement du même donneur pour un don de lymphocytes	BV13CEL10
Besançon	CSP	Royaume Uni	Mauvaise tolérance à l'administration des CSP dans un contexte de pneumopathie grave préexistante + sepsis	Aucune action particulière	BV13CEL11

2) Signalements relatifs aux tissus

Nombre de signalements relatifs aux tissus reçus : **52**

- **29** signalements relatifs aux cornées ;
- **3** signalements relatifs aux artères.
- **7** signalements relatifs aux têtes fémorales
- **9** signalements relatifs aux membranes amniotiques
- **1** signalement relatif à un os massif
- **1** signalement relatif à un tendon
- **1** signalement relatif à un volet crânien
- **1** signalement relatif à une valve et des vaisseaux

- Signalements relatifs aux tissus composites

1 signalement relatif à une greffe de face a été comptabilisé en 2012 : lymphome B à grandes cellules EBV positif.

THESAURUS ANSM

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 Imputabilité finale (cf. fiche de biovigilance ANSM : lien entre le produit ou l'activité de prélèvement ou de greffe et l'effet indésirable en fin d'enquête)

1 : exclue/improbable
2 : possible
3 : vraisemblable/probable
4 : certaine
Non évaluable (NE)
Non Précisé (NP)