

2017

*Rapport annuel sur le dispositif
de biovigilance*



Direction générale médicale et scientifique

Pôle sécurité-qualité

S. Dieterlé, J-O. Galdbart, N. Joubrayel, S. Lucas-Samuel, Marie Huch

Sommaire

I. Introduction	3
II. Chiffres clés d'activité	4
III Bilan des déclarations de biovigilance	8
III .1 Données générales	8
III .1.1 Evolution du nombre de déclarations	8
III .1.2 Effets indésirables et incidents.....	8
III .1.3 Gravité des déclarations.....	10
III .1.4.4 Le typage des effets indésirables	11
III.2 Biovigilance organes.....	13
III.2.1 Les déclarations organes	13
III.2.2 Les effets indésirables organes	14
III.2.3 Les incidents organes	22
III.3 Biovigilance cellules.....	26
III.3.1 Les déclarations cellules	26
III.3.2 Les effets indésirables (EI) cellules	26
III.3.3 Les incidents (I) cellules	34
III.4 Biovigilance Tissus	39
III.4.1 Les déclarations tissus	39
III.4.2 Les déclarations « artères ».....	40
III.4.3 Les déclarations « cornées »	41
III.4.3 Autres déclarations « tissus ».....	42
III.5 Biovigilance Lait.....	43
III.5.1 Les déclarations Lait :	43
III.5.2 Les effets indésirables et les incidents Lait :	43
IV. Bilan des actions 2017	45
IV.1 Mise en place des comités de vigilance (COVI).....	45
IV.2 Mise en place de l'outil de télédéclaration BioVigie.....	46
IV.3 Donneurs de CSH et risques thromboemboliques.....	46
IV.4 Maitrise de la phase pré analytique des échantillons de qualification des donneurs	47
IV.5 Mise en place d'un groupe de travail référentiel lait maternel à usage thérapeutique.....	47
IV.6 Sécurisation des récipients cryogéniques	48
IV 7 Actions de formation – information.....	49
IV .8 Participation à la révision des bonnes pratiques de prélèvement des tissus et des cellules (RBPP).....	49
IV.9 Participation aux actions européennes.....	49
V. Perspectives pour l'année 2018	50
VI Glossaire	51

I. Introduction

La surveillance de la sécurité et de la qualité de l'acte de greffe ou d'administration d'un produit issu du corps humain est une préoccupation constante pour les professionnels concernés par ces activités et pour les autorités de santé et tout particulièrement l'Agence de la biomédecine. Cette surveillance s'exerce avec des techniques variées depuis les premières données pré-cliniques sur le modèle animal jusqu'à la mise en place d'essais cliniques ou de protocoles sur l'homme. Ces recherches comportent, le plus souvent, une évaluation de l'efficacité de l'acte thérapeutique bien plus développée que les objectifs de sécurité ne serait-ce qu'en raison des contraintes liées à l'effectif minimal de l'échantillon de receveurs pour pouvoir observer des différences de risque significatives. Qu'il s'agisse d'essais cliniques, de protocoles ou de procédures, les professionnels de santé et les autorités compétentes tendent à la minimisation des risques par la mise en place de mesures de prévention (ex : prévention des risques liés au geste clinique par la délivrance d'autorisation de sites ou d'habilitation des professionnels, prévention des risques liés aux voyages du donneur par la mise en œuvre de recommandations/exigences concernant leur éviction au don ou leur dépistage, etc.).

Ces données de sécurité « a priori » étant le plus souvent parcellaires, la surveillance de l'équilibre bénéfice/risques, quel que soit le produit prélevé, greffé ou administré, repose essentiellement sur les actions d'évaluation pouvant être menées dans le cadre d'un usage dit « de routine », c'est-à-dire auprès d'une population beaucoup plus large et variable.

Cette surveillance « a posteriori » constitue le fondement de la biovigilance qui repose aussi bien sur l'analyse des déclarations des professionnels de santé réceptionnées au fil de l'eau que sur les données épidémiologiques issues de la surveillance de populations cibles (ex : donneurs de CSH, patients greffés rénaux, nourrissons receveurs de lait maternel issu de lactarium...). L'apport des données épidémiologiques, à l'instar de la pharmaco-épidémiologie, palie à la fois le risque de sous-notification, la difficulté d'identification des signaux faibles (ceux pour lesquels l'imputabilité du greffon ou de l'acte de greffe n'est pas certaine) et l'absence de possibilité de quantification du risque (liée pour partie à la sous-notification).

C'est cette « bio-surveillance » dont la mise en place se fera progressivement qui constitue le nouveau cadre d'une biovigilance modernisée ayant pour objet la détection, l'évaluation et la quantification des risques liés à l'usage des produits issus du corps humain en tenant compte de toutes les données exploitables : caractéristiques du greffon, indications du prélèvement, de la greffe ou de l'administration du produit, données des essais cliniques, déclarations spontanées, études épidémiologiques, données de la littérature scientifique, analyses des bases de données médico-administratives.

L'année 2017 a essentiellement été consacrée à l'élaboration de la méthodologie permettant de déterminer quels sont les événements indésirables attendus et acceptables au regard du bénéfice de l'acte thérapeutique étudié. Ce travail devra être poursuivi en 2018 avec l'aide de groupes de travail composés par des représentants des sociétés savantes et permettre à terme de publier des référentiels de risques dans chaque domaine (organes, tissus, cellules, lait). Ces référentiels permettront aux professionnels de santé de distinguer parmi l'ensemble de ces événements, ceux qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate, d'une surveillance active, d'un recueil annuel ou d'une surveillance passive.

Cette clarification du champ permettra de prendre en considération la part de risque inhérente aux activités de prélèvement, de greffes ou d'administrations des éléments ou produits issus du corps humain couvertes par la biovigilance tout en conservant la réactivité nécessaire à la mise en place de mesures correctives lors de l'observation d'événements inacceptables en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle du donneur ou du patient concerné.

II. Chiffres clés d'activité

Les chiffres clés relatifs aux activités de prélèvement/collecte et d'administration/greffe pour l'année 2017 sont présentés dans le tableau BIOV1.

Les données d'activités mentionnées dans le présent rapport ont été collectées dans le but d'estimer leur volume afin d'avoir un dénominateur pertinent pour comparer le nombre d'effets et d'incidents observés pour chaque type de produits. Toutefois, elles pourront être différentes de celles retrouvées dans d'autres rapports d'activités (données consolidées par des retours d'informations complémentaires encore en attente à ce stade de l'année) et devront être lues uniquement comme un reflet macroscopique de l'activité des établissements concernés par la biovigilance.

Concernant le lait, les données sont encore hétérogènes et difficilement exploitables. Les valeurs sont donc à prendre avec précaution et sont sous estimées au vu de l'absence d'information systématique relative à certains items (i.e., non utilisation du thésaurus lait notamment concernant les dons personnalisés et les dons anonymes, renseignement partiel du nombre de nourrissons receveurs, ...). Un travail sera entrepris en 2018 pour améliorer ce recueil.

- Concernant le nombre total de donneurs prélevés :

- Pour les cellules, les donneurs ont été comptabilisés autant de fois que de nombre de prélèvements réellement effectués, chaque acte de prélèvement étant à risque d'incident ou d'effet indésirable ;
- Pour les donneuses de lait, celles-ci ont été comptabilisées une seule fois pour toute la période du don.
- Pour les tissus, les données de l'application Cristal de l'Agence de la biomédecine et qui concerne les donneurs d'organes et de tissus ont été utilisés pour les os massifs et extrapolées pour les tendons, les ménisques et les ligaments.

- Concernant la validation des produits biologiques :

- Pour les organes, ce chiffre correspond au nombre d'organes prélevés ;
- Pour les tissus/cellules : lorsqu'un tissu ou des cellules prélevés ont donné lieu à plusieurs greffons validés, par principe il a été compté le nombre de greffons obtenus. Les greffons importés, qui ont nécessairement transité par une BDT ou une UTC française pour être validés avant leur distribution sur le territoire national, ont également été comptés parmi les greffons validés. Pour la peau le chiffre est indiqué en m² ;
- Pour le lait, le chiffre indiqué correspond au volume de lait validé exprimé en litre.

Pour les PTC, le lait des lactariums et les tissus, leur validation peut s'effectuer avec un décalage de temps par rapport à leur prélèvement en raison de leur procédé de transformation. En conséquence, les produits biologiques validés l'année N peuvent avoir été prélevés l'année N-1 et de la même façon, des produits prélevés l'année N peuvent n'être comptabilisables parmi les produits biologiques validés que l'année N+1.

- Concernant les produits distribués : la distribution (correspondant à la délivrance des produits en fonction des besoins au vu de prescriptions médicales nominatives) permet de refléter le nombre moyen de produits biologiques utilisés par acte de greffe ou d'administration. La comptabilisation s'est effectuée selon la règle suivante : si des greffons ont été regroupés (ou a contrario si un greffon a été divisé), seul un greffon a été compté. Pour les organes, le prélèvement et la greffe sont liés. En conséquence, seul le nombre total de greffes réalisées est exploitable.

- Concernant les actes d'administration ou de greffes :

- Pour les tissus/cellules, si un patient a été greffé plusieurs fois à des temps différents, celui-ci a été compté autant de fois que d'actes de greffes. En effet, chaque acte de greffe est potentiellement à risque de survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. Les patients greffés avec des greffons importés ont également été comptabilisés ;
- Pour le lait des lactariums, les nourrissons traités sur une période de temps n'ont été comptabilisés qu'une seule fois. ; cet item a été complété mais les données reçues sont partielles.

- Concernant les cessions internationales : les activités d'exportation vers une banque étrangère ne sont pas comptabilisées. Concernant les activités d'importation, les données relatives à la transformation des produits suivie de leur exportation sans mise sur le marché national ne figurent pas dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2017

Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombre d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés	Nombre de produits biologiques exportés
Organes	Cœur	485	485		467	0	5
	Cœur-Poumon	6	6		6	0	0
	Foie	1407	1446		1374	2	15
	Intestin	3	3		2	0	1
	Pancréas / Ilots	146/64	146/64		96	1	1
	Poumon	381	403		378	2	2
	Rein	2424	4125		3782	0	8
	Total	4852	6614		6105	5	32
Cellules	CSH périphériques - allogéniques	973	ND	ND	1364	637	55
	CSH périphériques - autologues	5712	ND	ND	3252		
	CSH médullaires - allogéniques	326	ND	ND	461	167	18
	CSH médullaires - autologues	8	ND	ND	28		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	0	ND	ND	1		
	CSH placentaires non apparentées	10103	ND	ND	76	66	107
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	182	ND	ND	319	91	5
	CSM issues de tissu adipeux	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSM médullaires	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	4851	ND	ND	4851	ND	ND
	Autres cellules triées (TIL...)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Total	22155	ND	ND	9352	861	185

ND: données non disponibles

Tableau BIOV1(suite) : Résumé de l'activité 2017

Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombre d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés	Nombre de produits biologiques exportés
Tissus	Artère	393	ND	712	516	33	28
	Cornée	5738	ND	5481	4582	0	256
	Placenta pour membranes amniotiques	224				0	0
	Membrane amniotique		ND	3088	2612	0	19
	Ménisque/cartilage	27	ND	38	38	18	0
	Os massif	103	ND	280	270	80	0
	Peau	262	ND	49,10 (M ²)	232	0	1,03 (M ²)
	Tendon/ligament	41	ND	205	174	118	0
	Tête fémorale	26479	ND			126	4947
	Tête fémorale cryoconservée		ND	1936	1566	0	30
	Os spongieux viro-inactivé		ND	54219	40505	433	7006
	Cœur pour Valve	319	ND			0	62
	Valve		ND	240	236	55	0
	Veine	9002	ND	2221	1195	0	5
	Volet crânien ou côte autologue	407	ND	243	243	0	0
Total	42995	ND	68663	52164	737	7406	
LAIT	Lait pasteurisé	3677	34958.77	29102.372	***		
	Lait cru	1011	14699.58	2418.562	***		
	Lait lyophilisé	0	25.6	608	***		
	Total	4688	49686.95	32128.934	5954***		
Total organes/cellules/tissus/lait		74690	56300	100791	73575	1603	7623

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

** : Certaines données n'ayant pas été ventilées selon le thésaurus, leur dispersion dans les diverses catégories n'a pas pu être possible.

*** : A défaut de disposer de données ventilées par catégorie de lait, le total des nourrissons receveurs a été retrouvé via le PMSI.

III Bilan des déclarations de biovigilance

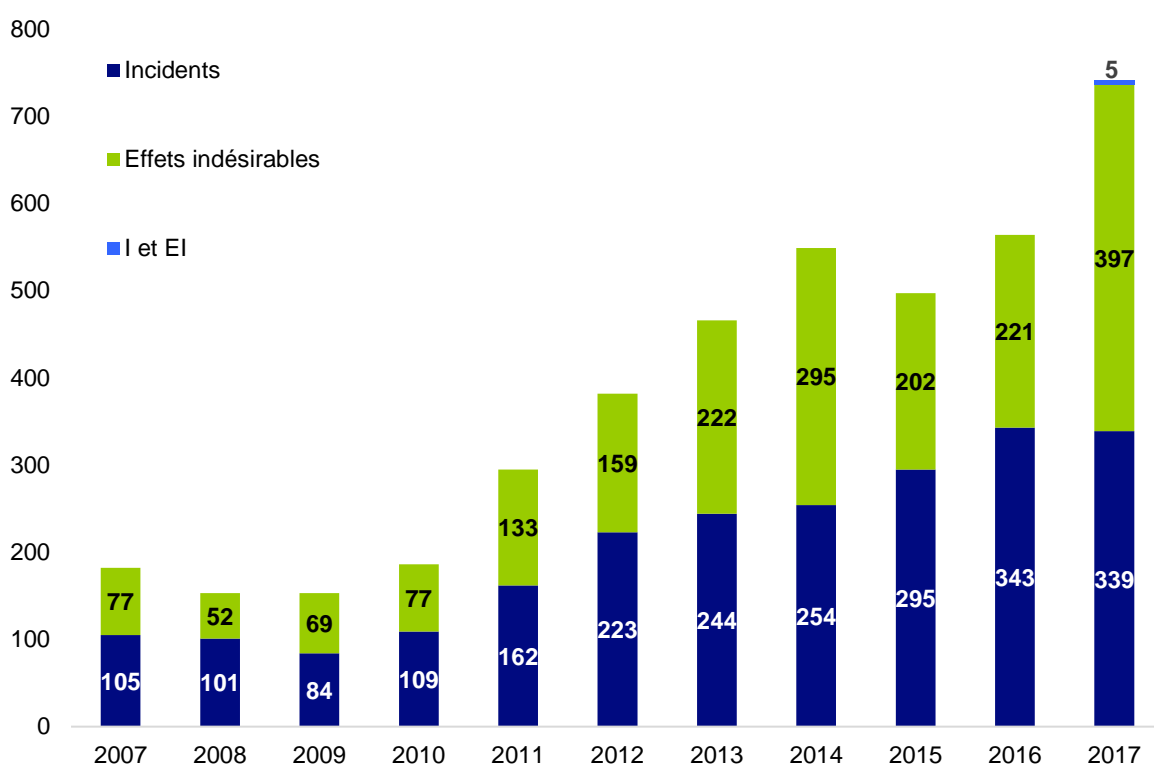
III .1 Données générales

III .1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2017, l'Agence de la biomédecine a reçu 741 déclarations de biovigilance.

L'évolution du nombre de déclarations de biovigilance est présentée sur l'histogramme BIOV1.

Histogramme BIOV1 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance entre 2007 et 2017



L'analyse du nombre de déclarations par année permet d'apprécier pour partie l'efficacité du dispositif mis en place. On constate une augmentation importante en 2017 qui porte essentiellement sur les déclarations « effet indésirable » (EI). Cette hausse est la résultante du changement de la politique d'incitation de déclaration par les CLB par un dispositif de déclarations directes par l'Agence après délai (cf. chap. III.2.1).

III .1.2 Effets indésirables et incidents

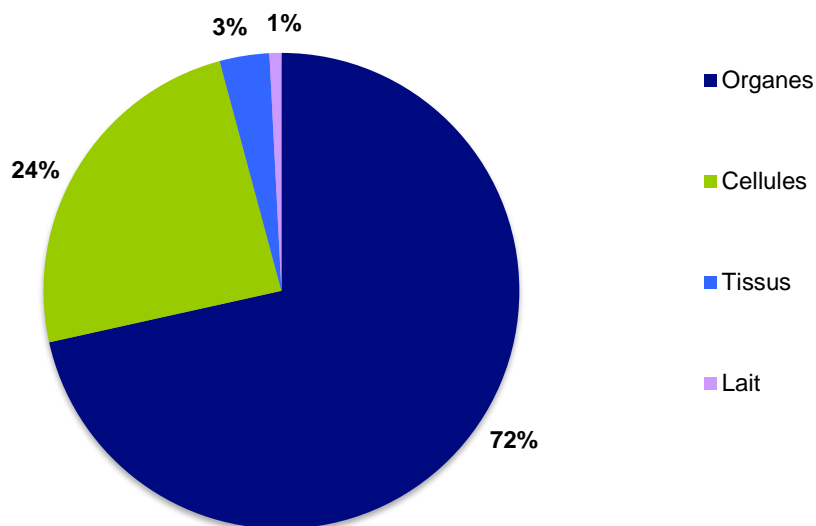
Les 741 déclarations de biovigilance sont réparties en 339 incidents, 397 effets indésirables et 5 incidents et effets indésirables liés.

Leur répartition en fonction des greffons concernés est représentée dans la figure BIOV1. Comme chaque année, la part des déclarations « organes » est majoritaire avec près de 72% du total suivie par les déclarations « cellules » (24%) puis « tissus » (3%) et enfin « lait » (1%).

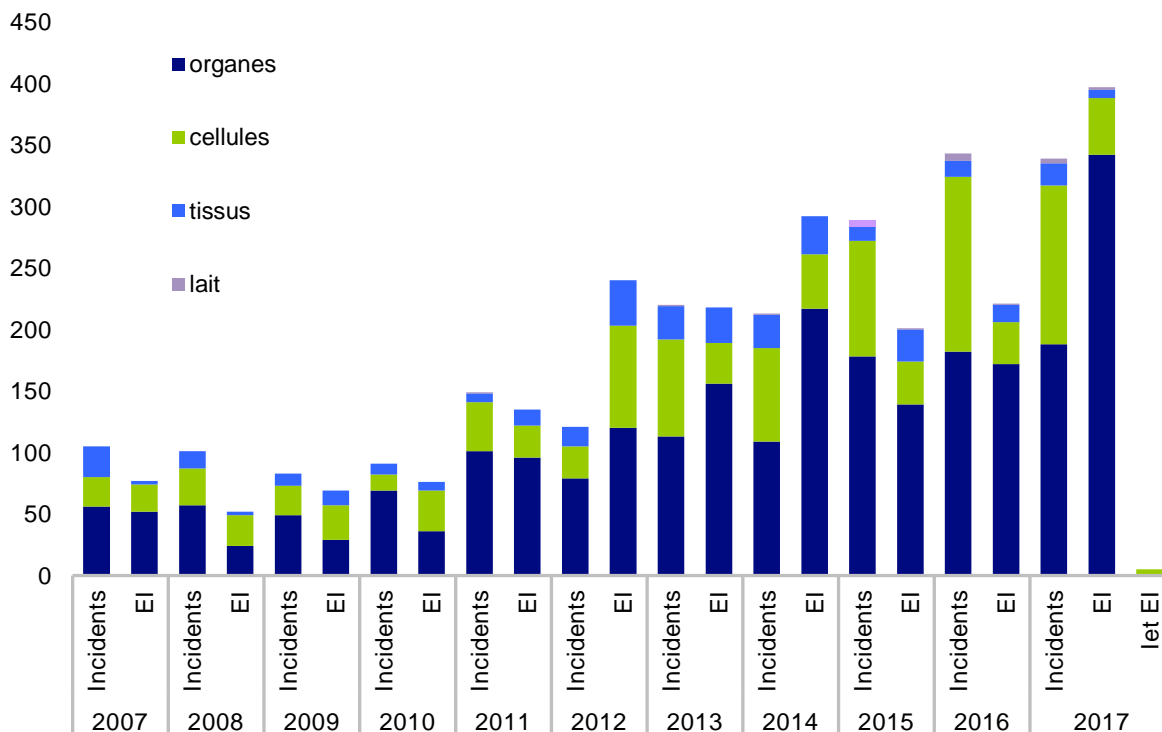
L'évolution au cours du temps de la répartition des déclarations entre effets indésirables et incidents et entre catégories de greffons (organes, cellules, tissus, lait) est représentée sur l'histogramme BIOV2.

On y retrouve l'augmentation importante des déclarations EI et organes évoquée dans le chapitre précédent.

Figure BIOV1 : Répartition des déclarations 2017 par type de greffons



Histogramme BIOV2 : Evolution de la répartition des déclarations depuis 2007 par catégorie de greffons et d'évènements



III .1.3 Gravité des déclarations

La gestion des déclarations par l'Agence de la biomédecine est notamment basée sur le niveau de gravité des effets indésirables rapportés. Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5.

L'histogramme BIOV3 présente la distribution des déclarations d'effets indésirables en fonction de leur gravité finale dont voici ci-dessous la table des définitions.

1-Négligeable : Manifestations cliniques ou biologiques ne nécessitant aucune prise en charge ou traitement médical.

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

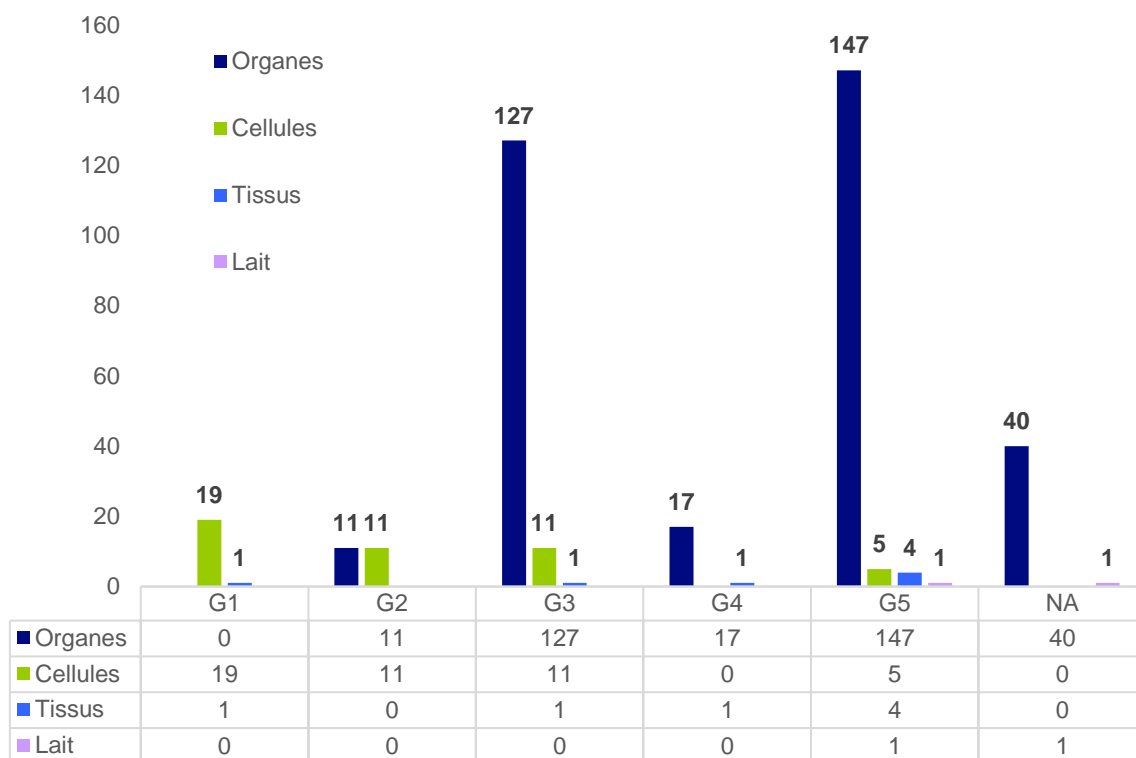
3-Sévère : Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant, prolongeant ou compliquant une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un dommage permanent ou la défaillance d'une fonction corporelle.

A noter : les infections sévères susceptibles d'avoir été transmises par le produit biologique ou les activités de prélèvement ou de greffe/administration doivent systématiquement être déclarées et ceci à un niveau de gravité supérieur ou égal à 3.

4-Majeure : Menace vitale immédiate.

5-Décès.

Histogramme BIOV3 : Distribution des déclarations en fonction de la gravité des effets indésirables



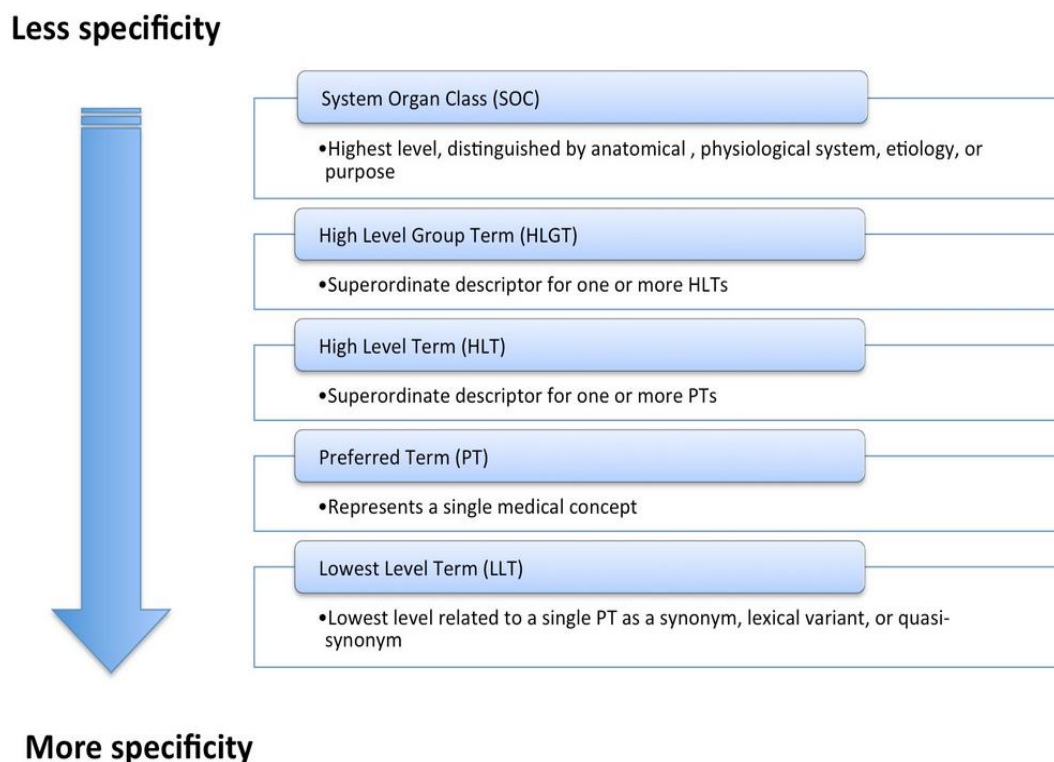
*NA : non applicable du fait de données manquantes

Une très forte majorité des déclarations présente au moins une gravité supérieure ou égale à G3 ce qui souligne la part importante des risques liés aux activités thérapeutiques des domaines envisagés. Les événements de gravité G1 et G2 sont une part importante des déclarations « cellules » et sont surtout le fait des EI donneurs et dans une moindre part des EI concernant les patients autologues. S'agissant des donneurs apparentés ou non qui sont considérés comme « sains » et évalués par un bilan clinique, biologique et paraclinique avant le prélèvement, ces résultats mettent en évidence une relativement bonne prise en charge de ces derniers. Il est à noter que les chiffres relatifs aux EI enregistrés dans l'outil informatique « Cristal Donneur Vivant » concernant les donneurs vivants de rein, n'ont pu être disponibles pour la rédaction de ce rapport (Cf. chapitre III.2.2.9). Aussi, seuls les EI donneurs déclarés en biovigilance sont pris en compte dans ce rapport à l'exclusion de toutes autres données enregistrées dans d'autres systèmes d'information de l'Agence.

III .1.4.4 Le typage des effets indésirables

En 2017, la typologie selon le thesaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) qui est une terminologie médicale utilisée, notamment, dans la codification des effets indésirables déclarés en pharmacovigilance a été utilisée pour typer les effets indésirables de toutes les catégories de greffons. La terminologie MedDRA est constituée de différents niveaux de spécificité présentés dans la figure BIOV2.

Figure BIOV2 : Hiérarchie de la terminologie MedDRA



Cette terminologie comprend 5 niveaux de spécificité allant du moins ou plus spécifique :

SOC = classification par discipline médicale (concept le plus large) (ex : affections vasculaires, infections et infestations, affections du système immunitaire...)

HLGT = Groupes de termes de haut niveau (ex : embolies et thromboses, affections immunitaires et troubles associés,).

HLT = Terme de haut niveau (ex : embolies et thromboses non spécifiques du site)

PT = Terme préférentiel (ex : thrombose du greffon,)

LLT = Terme de plus bas niveau (ex : maladie aiguë du greffon contre l'hôte)

Les 2 derniers niveaux se rapportent en général à un symptôme, une maladie, un diagnostic, ...

Chaque effet indésirable déclaré en 2017 a été codé selon cette terminologie en choisissant un terme spécifique (PT) et un terme plus général comme la « discipline médicale » (SOC). Un PT peut être rattaché à plusieurs SOC ; cependant pour cette année, il a été décidé de ne prendre en compte qu'un SOC. Par exemple une infection abdominale sera uniquement comptabilisée dans la catégorie « infections et infestations » et non pas dans la catégorie « affections digestives ». Le choix s'effectue par un postulat appliqué de façon systématique. Ces typologies sont renseignées par l'Agence de la biomédecine.

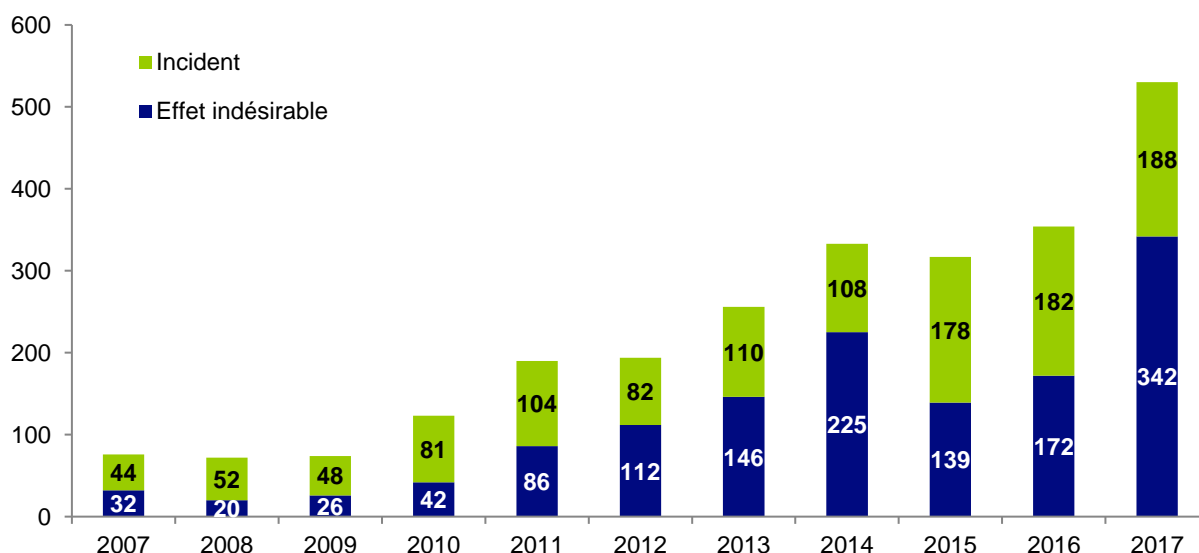
III.2 Biovigilance organes

III.2.1 Les déclarations organes

Le nombre total d'événements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2017 est de 530 déclarations (soient 188 déclarations incidents et 342 déclarations d'effets indésirables).

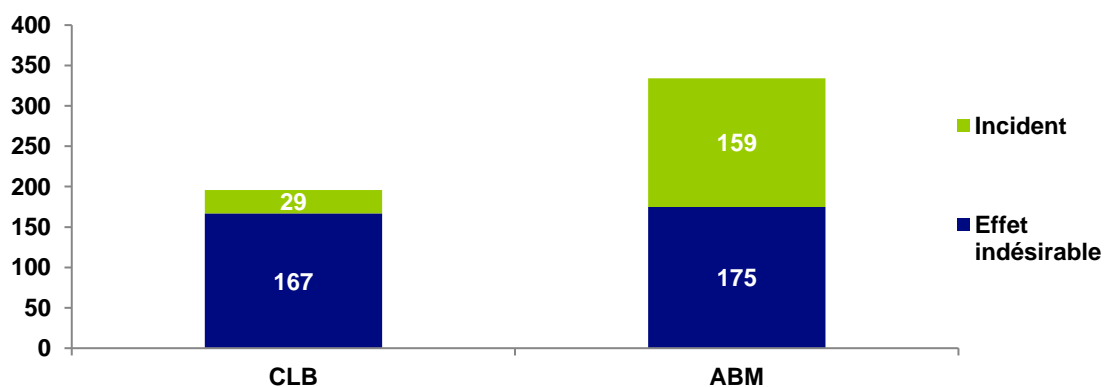
Depuis le nouveau décret de biovigilance du 29 novembre 2016 et le transfert de cette mission à l'Agence de la biomédecine, la politique d'incitation à la déclaration par les CLB des décès et des détransplantations dont l'Agence avait connaissance a été remplacée par un dispositif de déclarations directes aux CLB via le Pôle sécurité-qualité afin que celui-ci précise les caractéristiques de l'événement indésirable et apporte des informations concernant les mesures correctives mises en place le cas échéant. Cette nouvelle attitude explique en partie l'augmentation importante des déclarations « effets indésirables » observée en 2017. Néanmoins, après le signalement initial de l'événement à l'Agence dans le cadre de ses missions opérationnelles (le plus souvent par un professionnel de santé impliqué dans la chaîne de prélèvement ou de greffe ou par une coordination de prélèvement), un délai permet au CLB de déclarer l'événement lui-même avant que l'Agence ne le fasse.

Histogramme BIOV4 : Evolution des déclarations de biovigilances organes depuis 2007



L'histogramme ci-dessous illustre la répartition des déclarations « organes » selon les déclarants.

Histogramme BIOV5 : Répartition des déclarations « organes » par type de déclarants

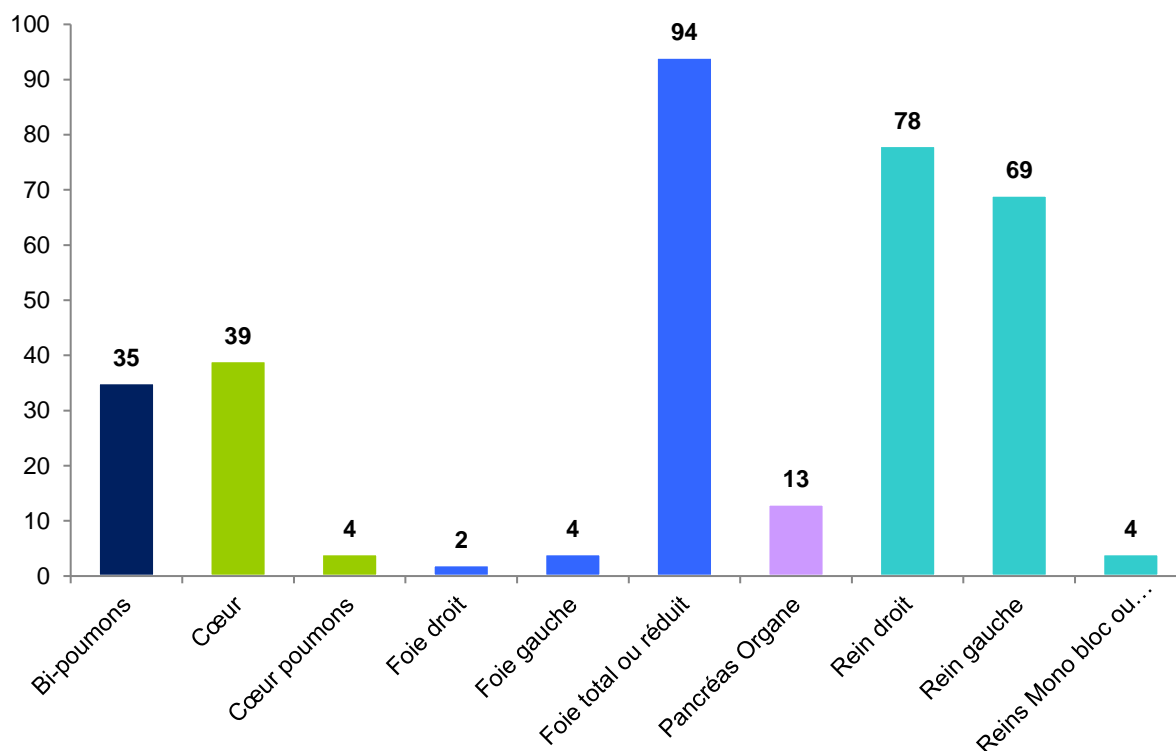


III.2.2 Les effets indésirables organes

III.2.2.1 Chiffres généraux EI organes

Les effets indésirables répartis selon l'organe impliqués sont représentés dans l'histogramme BIOV6 ci-après.

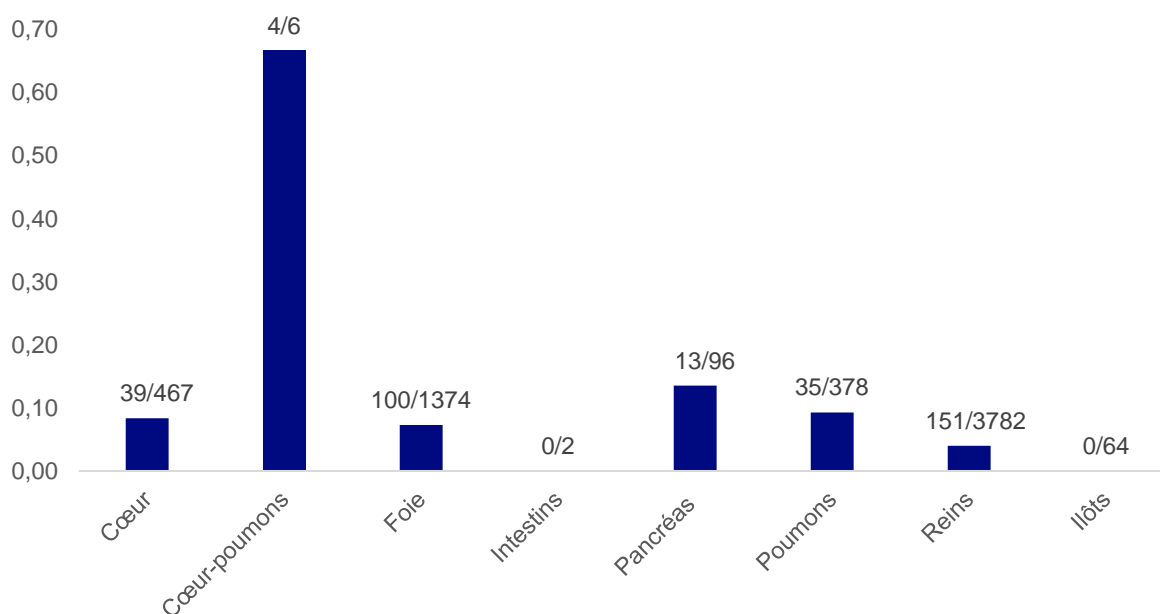
Histogramme BIOV6 : Effets indésirables « organes » par type de greffons



L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés/administrés - toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 0,005% (soit 1 effet indésirable toutes les 2000 greffes).

Ce taux global reste relativement bas au regard des risques inhérents aux activités encadrant la biovigilance et aux catégories de patients pris en charge ce qui semble être le témoignage d'une sous-notification liée pour partie au caractère attendu de certains événements indésirables (synonyme d'aléas thérapeutiques inévitables en l'état actuel des connaissances scientifiques). Le même constat peut être fait pour les greffes de cellules et de tissus (cf. chapitre III.3.1 et chapitre III.4.1). C'est pourquoi, l'Agence de la biomédecine dans ses actions a mis en place des groupes de travail composés d'experts, de professionnels de santé et de représentants des sociétés savantes, pour établir le référencement des effets indésirables attendus en fonction de l'acte thérapeutique étudié et permettre aux professionnels d'identifier de façon plus ciblée les EI à surveiller et ceux qui, le cas échéant, seront à déclarer (cf. chapitre V Perspectives pour l'année 2018).

Histogramme BIOV7 : Répartition des EI déclarés par nombre de greffes



Pour ce rapport 2017, les 342 EI organes déclarés ont été regroupés en grandes catégories en utilisant la terminologie MedDRA. Le choix de cette terminologie médicale standardisée pour le typage des effets indésirables en biovigilance est actuellement en test à l'Agence de la biomédecine (cf. chapitre III .1.4.4 Le typage des effets indésirables).

L'exercice du typage à partir de la description de l'évènement a présenté quelques difficultés : certains évènements se résument aisément à un seul item, par exemple, thrombose du greffon pour certains EI rénaux, pancréatiques ou hépatiques, tandis que pour d'autres, l'intrication des manifestations cliniques décrites, rend difficile le choix d'un seul item, notamment pour ce qui concernent certains EI post greffe cardiaque ou post greffe pulmonaire pour lesquelles l'évènement indésirable initial n'est pas simple à identifier.

III.2.2.2 Receveurs rein(s)

Les déclarations EI « rein » concernent 151 déclarations dont 78 pour le rein droit, 69 pour le rein gauche et 4 pour les greffes rénales (mono bloc ou bigreffe). Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV2 : EI receveurs rein(s)

El Typo BIOV Vigie cause principale SOC PT	Mono bloc ou bigreffe	Rein droit	Rein gauche	Total
Affections cardiaques				6
Infarctus du myocarde		1		1
Mort subite		1	1	2
Œdème aigu du poumon			1	1
Syndrome coronaire aigu		1	1	2
Affections du rein et des voies urinaires				3
Hyalinose segmentaire focale avec syndrome néphrotique		1	1	2
Nécrose urétérale			1	1
Affections du système immunitaire				2
Granulomatose avec polyangéite			1	1
Rejet de greffe du rein			1	1
Affections gastro-intestinales		1		1
Perforation diverticulaire		1		1
Affections hématologiques et du système lymphatique				2
Polyglobulie secondaire			1	1
Syndrome des antiphospholipides		1		1
Affections hépatobiliaires				1
Insuffisance hépatique aiguë		1		1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			1	1
Pneumopathie d'inhalation			1	1
Affections vasculaires				103
Choc		2		2
Choc cardiogénique		1	1	2
Choc hémorragique		4	5	9
Compression vasculaire			2	2
Hématome cérébral			1	1
Hématome sous-dural			1	1
Hémorragie		2		2
Microangiopathie thrombotique		1		1
Nécrose corticale du rein	1	5	4	10
Occlusion de pontage artériel			1	1
Thrombose du greffon	2	36	31	69
Thrombose veineuse profonde iliofémorale		1		1
Trouble cérébrovasculaire		1		1
Méningorragie			1	1
Infections et infestations				5
Abcès hépatique		1		1
Hépatite virale E	1	1		2
Infection à cytomégalovirus		1		1
Sarcome de Kaposi		1		1

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				10
Complication d'anastomose urétérale		1		1
Défaillance d'une anastomose	2	1		3
Dysfonctionnement de la greffe	3	3		6
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				5
Cancer du rein		1		1
Cancer ovarien		1		1
Carcinome cutané neuroendocrine	1			1
Carcinome épidermoïde cutané	1			1
Métastases hépatiques		1		1
Informations insuffisantes*				12
Informations insuffisantes	7	5		12
Total général	4	78	69	151

*Informations insuffisantes : il s'agit de déclarations pour lesquelles le typage n'a pas été possible compte tenu des informations obtenues après enquête

La catégorie « affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « thromboses du greffon » (69 déclarations).

Le niveau PT qui a été choisi pour l'ensemble des événements ne permet pas de préciser l'étiologie vasculaire, artérielle ou veineuse, de la thrombose.

Néanmoins, ces données ont été analysées hors nomenclature MedDRA et il apparaît qu'une importante majorité de ces thromboses sont d'origine exclusivement veineuse.

La prévalence de ce type d'évènement avait déjà été mise en évidence lors de rapports antérieurs et ce sujet a été abordé lors du comité de vigilance organes qui a eu lieu en 2017. Il y a été décidé de prévoir la mise en place d'un groupe de travail multidisciplinaire afin d'entamer avec les professionnels de santé une réflexion sur cette problématique.

III.2.2.3 Receveurs foie

Les déclarations EI foie concernent 100 déclarations dont 94 déclarations pour les greffons « foie total ou entier », quatre déclarations pour les greffons « foie droit » et deux déclarations pour les greffons « foie gauche ». Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV3 : EI receveurs foie

El Typo BIOVigie cause principale SOC PT	Foie droit	Foie gauche	Foie total ou réduit	Total
Affections cardiaques				5
Fibrillation ventriculaire			2	2
Mort subite			3	3
Affections du système immunitaire				4
Incompatibilité ABO			1	1
Rejet de greffe du foie			3	3
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				1
Pneumopathie d'inhalation			1	1

Affections vasculaires				44
Choc cardiogénique			4	4
Choc hémorragique	1		12	13
Embolie pulmonaire			1	1
Hématome sous-dural			1	1
Hémorragie			4	4
Sténose artérielle			1	1
Thrombose du greffon			20	20
Infections et infestations				15
Abcès hépatique			1	1
Choc septique			8	8
Cryptococcose			1	1
Hépatite virale E	1	1	1	3
Infection à Aspergillus			1	1
Pancréatite bactérienne		1		1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				11
Défaillance d'une anastomose			1	1
Dysfonctionnement de la greffe		1	9	10
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				4
Défaillance multi viscérale			4	4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				1
Tumeur neuro endocrinienne			1	1
Informations insuffisantes*				15
Informations insuffisantes	1		14	15
Total général	2	4	94	100

*Informations insuffisantes : il s'agit de déclarations pour lesquelles le typage n'a pas été possible compte tenu des informations obtenues après enquête

La catégorie « affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « thrombose du greffon » (20 déclarations).

De même que pour le rein, le niveau de typologie choisi ne permet pas de préciser l'étiologie vasculaire, artérielle, veineuse ou les deux, de la thrombose.

III.2.2.4 Receveurs cœur

Les déclarations EI receveurs cœur concernent 39 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV4 : EI receveurs cœur

El Typo BIOVigie cause principale SOC PT	Total
Affections vasculaires	12
Accident ischémique cérébral	1
Accident vasculaire cérébral hémorragique	2
Choc cardiogénique	1
Choc hémorragique	6
Hémorragie	1
Ischémie intestinale	1

Infections et infestations	7
Choc septique	4
Colite pseudomembraneuse	1
Endocardite	1
Mucormycose	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	13
Dysfonctionnement de la greffe	13
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1
Défaillance multiviscérale	1
Informations insuffisantes*	6
Informations insuffisantes	6
Total général	39

*Informations insuffisantes : il s'agit de déclarations pour lesquelles le typage n'a pas été possible compte tenu des informations obtenues après enquête

La catégorie « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » regroupent le plus grand nombre de déclarations d'EI et plus précisément la typologie « dysfonctionnement de la greffe » qui comprend 13 déclarations.

III.2.2.5 Receveurs poumons

Les déclarations EI poumons concernent 35 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV5: EI receveurs poumon(s)

El Typo BIOVigie cause principale SOC PT	Total
Affections du système immunitaire	2
Rejet de la greffe du poumon	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1
Fistule bronchopleurale	1
Affections vasculaires	9
Accident cérébrovasculaire	1
Choc	2
Choc hémorragique	3
Embolie gazeuse	1
Ischémie intestinale	1
Rupture d'artère	1
Infections et infestations	13
Choc septique	6
Cryptococcose	1
Hépatite virale E	2
Pneumopathie à pseudomonas	1
Sarcome de Kaposi	3

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	4
Complication d'anastomose bronchique	1
Défaillance d'une anastomose	1
Dysfonctionnement de la greffe	2
Informations insuffisantes*	6
Informations insuffisantes	6
Total général	35

*Informations insuffisantes : il s'agit de déclarations pour lesquelles le typage n'a pas été possible compte tenu des informations obtenues après enquête

La catégorie « infections et infestations » regroupent le plus grand nombre de déclarations d'EI soient 13 déclarations et plus particulièrement 6 déclarations de « choc septique ».

III.2.2.6 Receveurs pancréas

Les déclarations EI pancréas concernent 13 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV6 : EI receveurs pancréas

El Typo BIOVigie cause principale SOC PT	Total
Affections vasculaires	11
Choc hémorragique	1
Thrombose du greffon	10
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1
Dysfonctionnement de la greffe	1
Informations insuffisantes*	1
Informations insuffisantes	1
Total général	13

*Informations insuffisantes : il s'agit de déclarations pour lesquelles le typage n'a pas été possible compte tenu des informations obtenues après enquête

La catégorie « affections vasculaires » regroupent le plus grand nombre de déclarations d'EI et notamment la typologie « thrombose du greffon » (10 déclarations).

Un centre de greffe en particulier a constaté et déclaré un nombre important de ces thromboses. Une enquête rétrospective sur les 5 dernières années de greffe pancréatiques a été décidée dont les conclusions définitives n'ont pas encore été transmises ; cependant des mesures correctives ont d'ores et déjà été mises en place.

III.2.2.7 Receveurs bigreffes

Les déclarations EI de receveurs bénéficiant d'une bigreffe concernent 17 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV7 : Tableau EI receveurs bigreffe

Org1	Org	EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	Nomb de décl .
Bi-poumons	Foie total ou réduit	Informations insuffisantes*	Informations insuffisantes	1
Cœur	Foie total ou réduit	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement de la greffe	1
	Rein droit	Infections et infestations	Choc septique	1
Foie gauche	Rein gauche	Infections et infestations	Pancréatite bactérienne	1
Foie total ou réduit	Rein droit	Affections du système immunitaire	Rejet de greffe du foie	1
	Rein droit	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
	Rein gauche	Infections et infestations	Choc septique	1
Pancréas Organe	Rein droit	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
	Rein droit	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement de la greffe	1
	Rein gauche	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
Rein droit	Foie total ou réduit	Affections vasculaires	Choc	1
	Foie total ou réduit	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement de la greffe	1
Rein gauche	Foie total ou réduit	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie d'inhalation	1
	Foie total ou réduit	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
	Pancréas	Affections du système immunitaire	Granulomatose avec polyangéite	1
	Pancréas	Affections vasculaires	Choc hémorragique	1
	Pancréas	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1

*Informations insuffisantes : il s'agit de déclarations pour lesquelles le typage n'a pas été possible compte tenu des informations obtenues après enquête

Les EI déclarés sont soit survenus sur un des 2 organes greffés, par exemple, thrombose du greffon, soit des manifestations générales, par exemple, choc septique. Pour les thromboses, l'organe concerné est celui indiqué en colonne 1.

III.2.2.8 Autres greffes

Il n'y a pas eu de déclaration d'EI en 2017 concernant les greffes d'intestins.

III.2.2.9 Donneurs vivants

Il n'y pas eu de déclaration d'EI via le dispositif de biovigilance en 2017 concernant un donneur vivant d'organes (rein ou foie) mais des événements indésirables ont été colligés dans la base de données « Cristal Donneur Vivant » de l'Agence de la biomédecine. Le recueil des données 2017 est en cours et celles-ci ne sont pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.

III.2.3 Les incidents organes

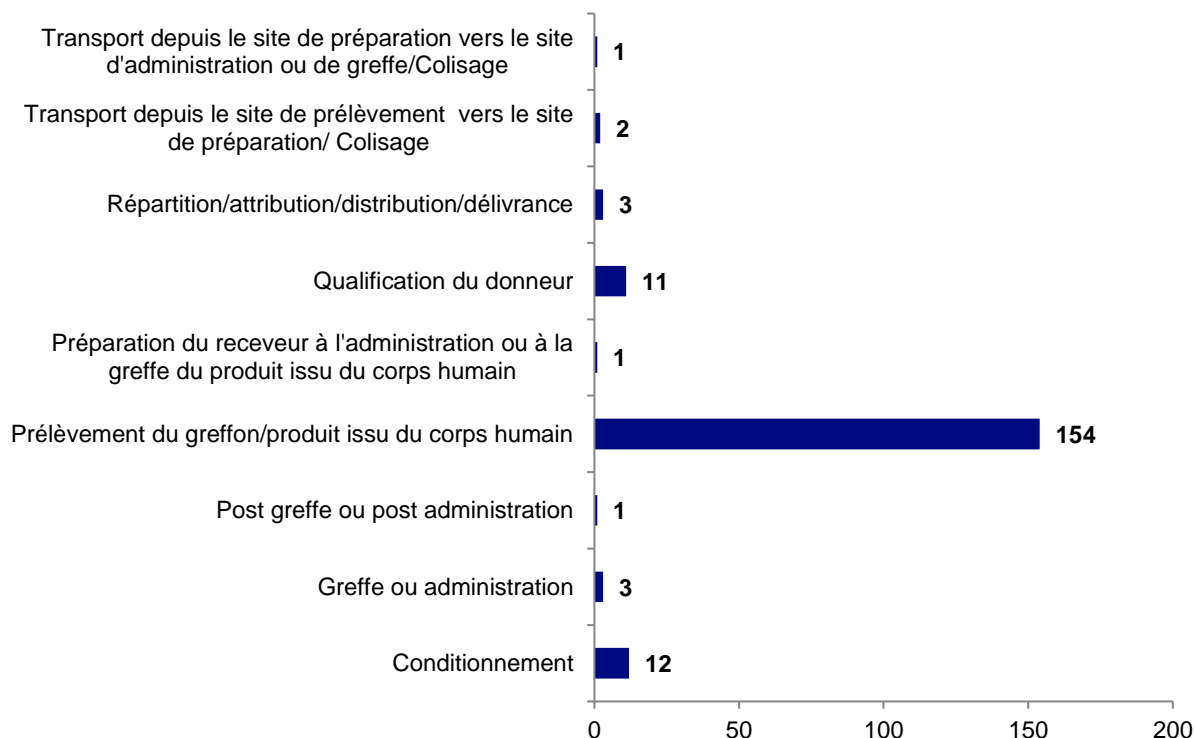
III.2.3.1 Chiffres généraux incidents organes

En 2017, 188 déclarations incident organes ont été reportées. Ces 188 déclarations concernent essentiellement les greffons rénaux (102 déclarations) et les greffons hépatiques (52 déclarations).

Comme les années précédentes, l'Agence de la biomédecine de par ses activités opérationnelles est le principal déclarant des incidents survenant sur la chaîne allant du prélèvement à la réception du greffon notamment des contaminations des liquides de transport à agents fongiques.

Il convient de noter que par principe les contaminations de liquide de conservation ont été rattachées à l'étape du prélèvement bien qu'il puisse y avoir théoriquement des contaminations qui se produisent soit lors du déconditionnement du greffon à l'étape de la greffe, soit lors de l'échantillonnage du liquide de conservation pour contrôle microbiologique, soit encore lors de la réalisation des techniques microbiologiques de contrôle (cf. chapitre III.2.3.4 Contaminations bactériennes). De ce fait, la répartition des déclarations d'incidents par étape de survenue dans le processus montre que les incidents déclarés surviennent principalement à l'étape de prélèvement du greffon comme on le voit sur l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV8 : Répartition des incidents par étape de survenue



III.2.3.2 Incidents pertes de greffons

La notion de perte de greffon a été introduite par le nouveau décret de biovigilance. Les limites fixées à cette nouvelle définition circonscrivent cet évènement à la perte d'un greffon « greffable ». Elle ne prend pas en compte la perte de chance telle, par exemple, la non possibilité de prélever un donneur éligible au don. Ce type d'évènement est alors considéré comme relevant du système de management de la qualité des acteurs des process impliqués.

32 déclarations « incidents » sont le fait d'une perte de greffon dont une majorité concerne les greffes rénales (25 déclarations) puis les greffes multi-organes (4 déclarations) et enfin les greffes hépatiques (3 déclarations).

La plupart de ces évènements surviennent au moment du prélèvement (23 déclarations).

L'origine de ces pertes de greffons a été regroupée comme suit : 11 déclarations font état de lésions vasculaires (section ou plaie de l'artère ou de la veine), 3 déclarations concernent une décapsulation du greffon, 7 déclarations ont impliqué des problèmes organisationnels.

Parmi les cas restants, il n'a pas été retrouvé de tendance particulière permettant de les regrouper.

Deux déclarations représentent un cas marquant de perte de greffon dans le cadre d'une bi-greffe rénale.

Suite à une panne de la machine de perfusion, un greffon rénal est récusé à son arrivée au centre de greffe ; par ailleurs, le rein controlatéral est retrouvé à +10°C et récusé à son tour. La bi-greffe initialement prévue est annulée et le déconditionnement des 2 greffons est décidé. Entre temps, un 3^{ème} greffon rénal arrive au centre de greffe et est entreposé dans la même pièce que les deux greffons

récusés. Le personnel du service à qui le déconditionnement a été demandé démarre la manipulation sur les machines non concernées. Au total, 3 greffons ont été détruits.

La coordination et la direction des soins ont été informées, une déclaration d'incident est faite, en interne et en biovigilance, les investigations débutent. Suite à cet incident, une revue de morbi-mortalité a été effectuée et les mesures correctives suivantes ont été mises en place

- Elaboration d'une procédure de réception et de départ des organes et de surveillance des machines de perfusion avec une fiche de traçabilité ;
- Ajustement du contenu de la formation des personnels (numéro cristal, fonctionnement des machines, procédure de destruction des greffons) ;
- Formation à l'utilisation des machines de perfusion tous les 6 mois par le fournisseur.

III.2.3.3 Incidents liés à la qualification donneur

11 déclarations relatives à la qualification du donneur ont été rapportées en 2017. Au sein de ce groupe, deux tendances peuvent être mises en avant.

3 déclarations ont fait état d'informations erronées ou manquantes du typage HLA. Les procédures de saisie ont été revues ainsi que la transmission d'informations entre les différents services impliqués.

3 autres déclarations concernent un retard, du fait de problèmes organisationnels ou du fait de défaut de procédure, dans la diffusion d'une information liée la découverte d'une pathologie chez le donneur.

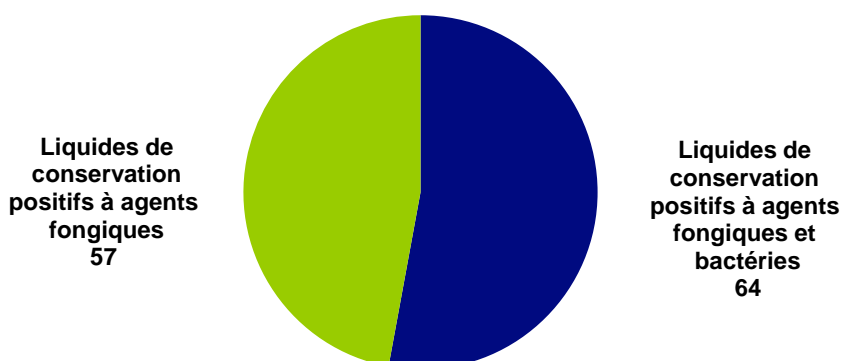
Les 6 autres déclarations représentent des cas isolés pour lesquels il est difficile de mettre en avant une tendance.

III.2.3.4 Incidents liés aux contaminations des liquides de conservation

Pour rappel, ces incidents sont le fait de déclarations directement émises par le Pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine à partir des informations récupérées des bases opérationnelles dont elle a la charge. Il est à noter que ces incidents sont le plus souvent sans conséquence clinique chez les receveurs.

Les contaminations à agents fongiques de liquides de conservation de greffons « stériles » représentent 121 déclarations « incidents », 64 déclarations concernent des contaminations à bactéries et à agents fongiques et 57 déclarations des contaminations à agents fongiques seuls. Pour rappel, les contaminations des liquides de conservation à bactéries seules ne sont pas enregistrées dans la base de biovigilance dans l'attente d'un système d'information dédié opérationnel (cf. tableau BIOV8).

Figure BIOV 3 : Déclarations de liquides de conservation positifs à agents infectieux



L'histogramme ci-dessous indique la répartition des contaminations par type de greffon.

Histogramme BIOV9 : Répartition des incidents de contaminations des liquides de conservation par type de greffons



Par ailleurs, la synthèse des contaminations de liquides de conservation à agents bactériens portées à la connaissance de l'Agence de la biomédecine est reportée dans le tableau ci-dessous. Ces incidents n'ont pas fait l'objet d'une déclaration de biovigilance.

Tableau BIOV8 : Contamination à agents bactériens des liquides de conservation enregistrés dans les outils opérationnels de l'Agence de la biomédecine et n'ayant pas entraîné d'effets indésirables graves chez le receveur.

Nature du produit biologique ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	Nombre d'incidents
Tout organe confondu	Post-greffe	Contrôle microbiologique positif à bactérie(s) du liquide de conservation	1449 liquides de conservation contaminés à bactéries seules sans effet indésirable grave chez le receveur

III.3 Biovigilance cellules

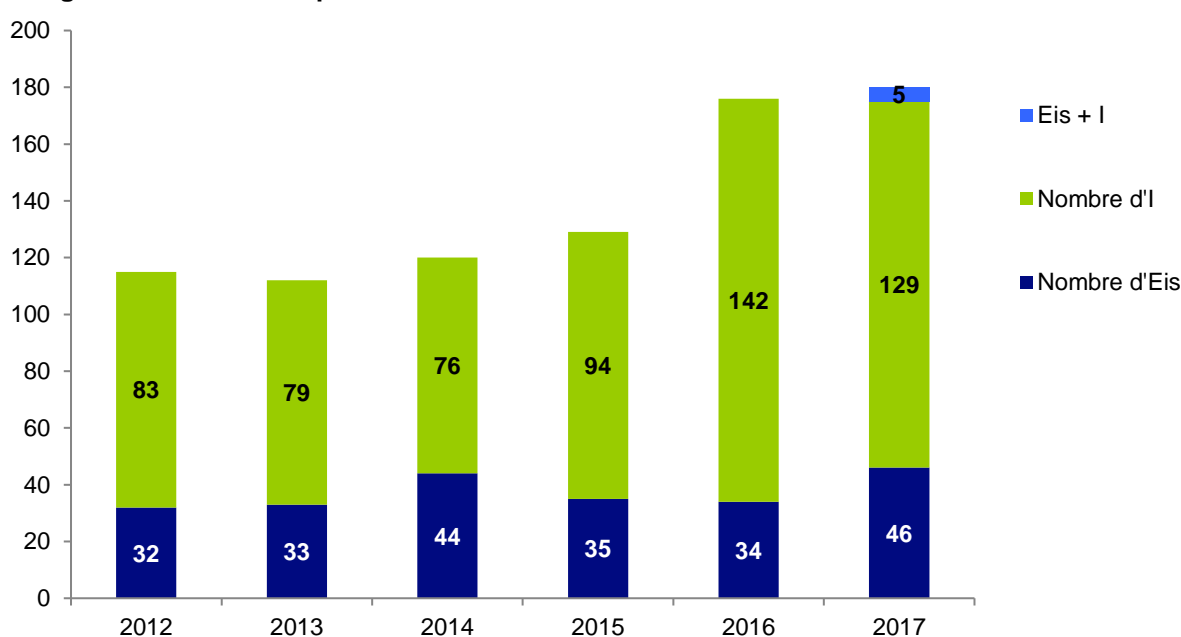
III.3.1 Les déclarations cellules

180 déclarations de biovigilance « cellules » (46 déclarations d'effets indésirables, 129 déclarations d'incidents et 5 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées en 2017 à l'Agence de la biomédecine.

Ce chiffre est stable par rapport à l'année précédente comme le montre l'histogramme ci-dessous.

Ces déclarations ne concernent que des cellules d'origine hématopoïétique : soit des cellules souches d'origine médullaire (CSH médullaires) ou périphérique (CSP), soit des cellules mononucléées (CMN). Aucun autre type de cellules n'a fait l'objet d'une déclaration.

Histogramme BIOV10: Répartition des déclarations cellules entre 2012 et 2018



III.3.2 Les effets indésirables (EI) cellules

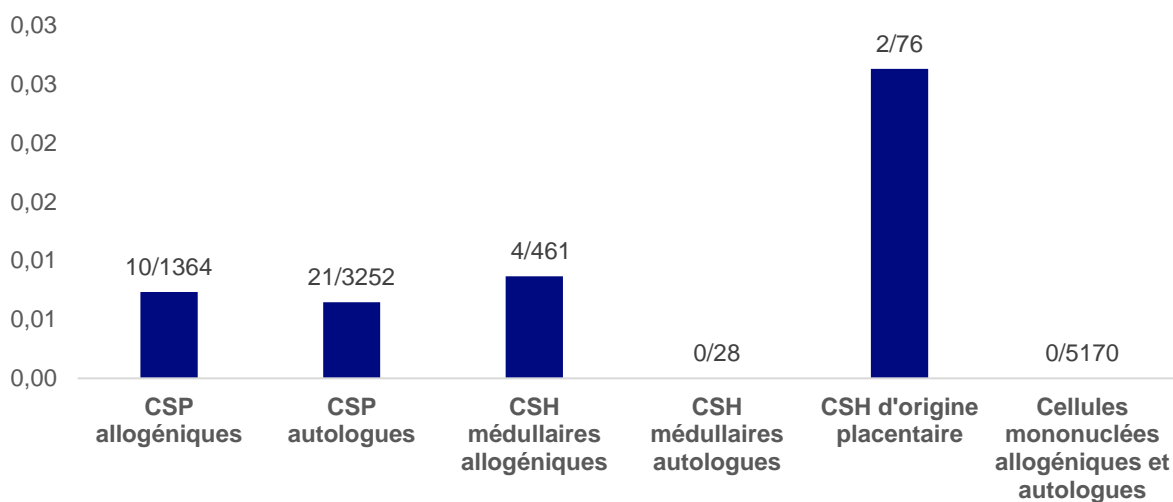
III.3.2.1 Chiffres généraux EI cellules

L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés, toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 0,003% (soit 1 effet indésirable toutes les 3000 greffes).

Comme pour les organes et les tissus, ce taux global reste relativement bas au regard des risques inhérents aux activités encadrant la biovigilance et aux catégories de patients pris en charge ce qui est le témoignage d'une sous-notification liée pour partie au caractère attendu de certains événements indésirables. C'est pourquoi, l'Agence de la biomédecine dans ses actions a mis en place des groupes de travail composés d'experts, de professionnels de santé et de représentants des sociétés savantes, pour établir le référencement des effets indésirables attendus en fonction de l'acte thérapeutique étudié et permettre aux professionnels d'identifier de façon plus ciblée les EI à surveiller et ceux qui, le cas échéant, seront à déclarer (cf. chapitre V Perspectives pour l'année 2018). Il est à noter qu'un certain

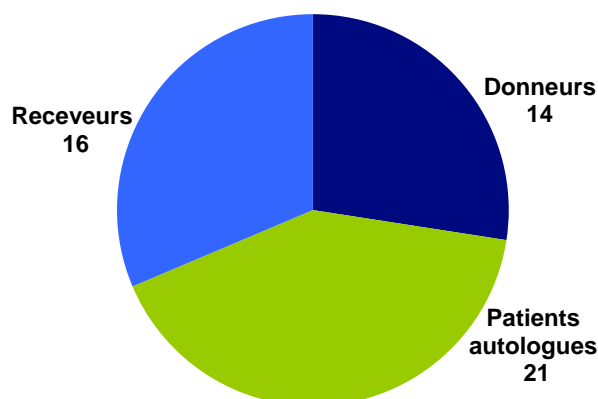
nombre de ces effets indésirables sont reportés dans la base professionnelle PROMISE et ne sont alors pas déclarés dans le système national de vigilance.

Histogramme BIOV11: Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)



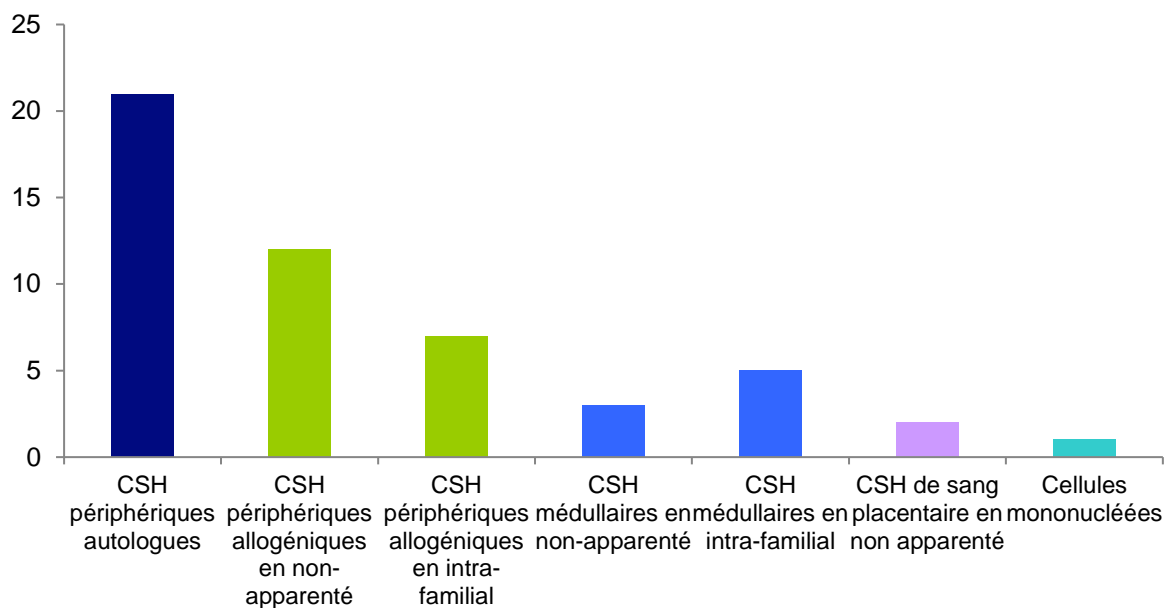
Les effets indésirables répertoriés concernent par ordre de fréquence : les patients autologues (21 déclarations) puis les receveurs allogéniques (16 déclarations) et enfin les donneurs allogéniques (14 déclarations dont 9 déclarations en intrafamilial et 5 en non-apparenté).

Figure BIOV4 : Répartition des EI par personne concernée



Les effets indésirables sont le plus fréquemment constatés lors de prélèvements ou greffes de CSH périphériques autologues (21 déclarations) et allogéniques (19 déclarations). Huit déclarations concernent les greffons médullaires, deux concernent les greffons de sang placentaire et enfin une concerne un greffon de cellules mononucléées.

Histogramme BIOV12 : Nombre de déclarations d'effet indésirable (EI + I et EI liés) par type de greffon



III.3.2.2 Le typage des effets indésirables

Comme pour l'année 2016, les EI ont été typés en utilisant la terminologie MedDRA et en retenant deux niveaux de classification ; un niveau élevé ou général, les SOC (System Organ Class) et un niveau bas intermédiaire plus précis, les PT (Preferred Term).

Pour cette année, les EI n'ont été typés qu'avec un seul PT. Plus particulièrement pour les EI receveurs et patients autologues, l'utilisation d'un seul item de typage ne rend pas toujours explicite la catégorisation des événements survenus après la greffe et qui sont souvent le fait de plusieurs symptômes ou de pathologies intriqués. Pour les années suivantes, il sera envisagé de typer plusieurs PT afin de mieux préciser les effets décrits.

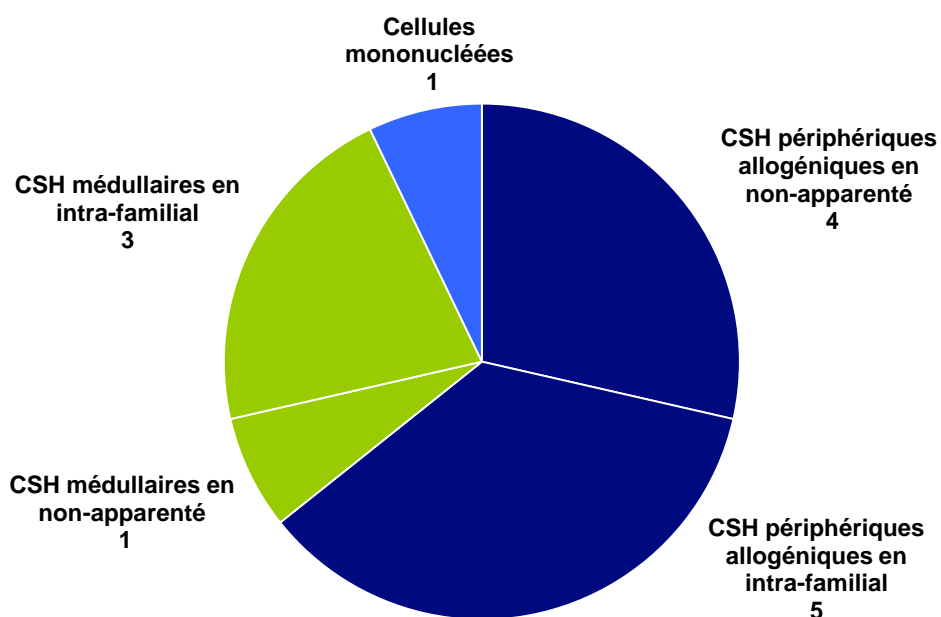
Concernant les donneurs, les événements décrits sont moins complexes s'agissant de donneurs sains et soumis à une validation médicale préalable ; on s'attend, de fait, à des effets indésirables uniques et de faible gravité.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la population des personnes concernées, patient autologue - receveur - donneur, les effets indésirables déclarés seront distingués selon ces différentes catégories de personnes concernées dans la suite de ce chapitre.

a) Les EI donneurs

Les effets indésirables « donneur » (14 déclarations) surviennent le plus souvent suite aux prélèvements de CSH issues de sang périphérique pendant ou après la stimulation par facteur de croissance et la cytophérèse.

Figure BIOV5: Répartition des EI donneurs par type de greffons



Leur classification selon la typologie MedDRA est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau BIOV9 : EI cellules donneurs par SOC et par PT

Type d'effets indésirables MedDRA		Nature des cellules prélevées	Nombre de décl. par type de cellules	Nombre total de décl.
SOC				
PT				
SOC Affections cardiaques				2
PT	Tachycardie	CSP	2	
SOC Affections gastro-intestinales				1
PT	Douleur abdominale haute	CSP	1	
SOC Affections gravidiques, puerpérales et périnatales				1
PT	Grossesse	CSP	1	
SOC Affections hématologiques et du système lymphatique				1
PT	Leucémie myéloïde aiguë	CSP	1	

SOC Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				3
PT	Anémie postopératoire	CSH médullaires	1	
	Échec du prélèvement de moelle osseuse	CSH médullaires	1	
	Hématome postopératoire	CSH médullaires	1	
SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition				2
PT	Hypocalcémie	CSP	1	
	Hypokaliémie	CSP	1	
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration				1
PT	Hématome au site de perfusion	CMN	1	
SOC Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				3
PT	Carcinome à cellules rénales	CSP	1	
	Sarcome	CSH médullaires	1	
	Tumeur testiculaire	CSP	1	
Total général				14

La catégorie « Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) » représentent 3 déclarations ; on y rattachera la catégorie « Affections hématologiques et du système lymphatique » qui représente une déclaration concernant la survenue d'une leucémie aiguë myéloïde.

- Concernant la « tumeur testiculaire » : la découverte de la pathologie tumorale est survenue à 4 mois post don. Il n'a pas pu être établi d'imputabilité manifeste entre la prise de GCSF, le prélèvement de CSP et l'apparition de cette tumeur (séminome) selon l'avis des médecins spécialistes en charge du donneur et la revue de littérature ; la déclaration a été faite conjointement en pharmacovigilance.
- Concernant le « carcinome à cellules rénales » : la découverte de la pathologie tumorale est survenue à 10 mois post don. L'imputabilité de la prise de GCSF ou du prélèvement de CSP dans la survenue de cette tumeur n'a pas pu être formellement établie. La déclaration a été faite en pharmacovigilance.
- Concernant le « sarcome » : la découverte de la pathologie tumorale est survenue 10 ans après le prélèvement de cellules souches médullaires. L'imputabilité liée au prélèvement semble exclue.
- Concernant la « leucémie aiguë myéloïde », la découverte de la pathologie est survenue 2 ans et demi après le don de cellules souches périphériques. Il n'a pas pu être établi d'imputabilité manifeste entre la prise de GCSF, le prélèvement de CSP et l'apparition de cette pathologie selon l'avis des médecins spécialistes en charge du donneur. La déclaration a été faite en pharmacovigilance.

Pour chacun de ces évènements il a été fait conjointement une déclaration « incident » au titre de l'information post don (III.3.2.3 Autres incidents).

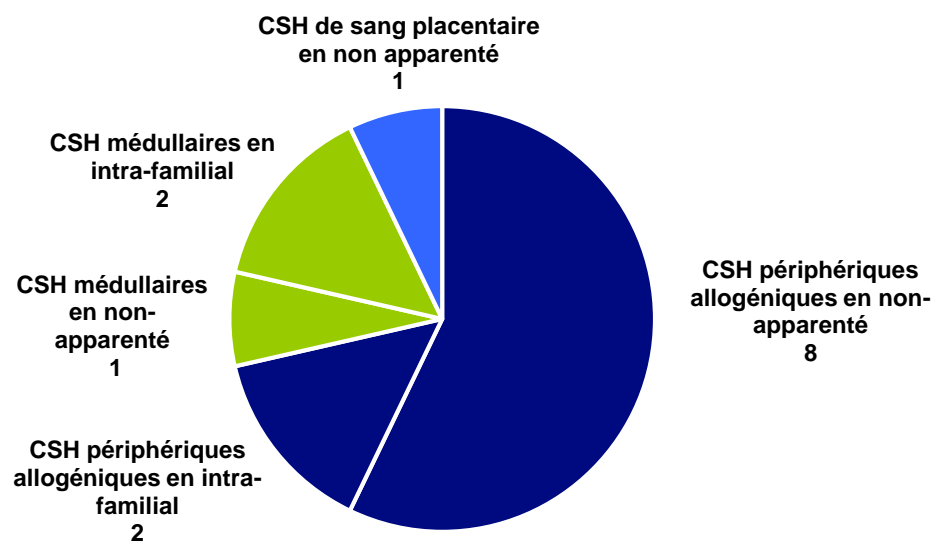
La catégorie « Troubles du métabolisme et de la nutrition » (1 déclaration hypokaliémie, 1 déclaration hypocalcémie) est uniquement le fait d'effets indésirables survenus en post don de cellules souches périphériques et sont des effets indésirables connus de la cytophérèse.

Pour la plupart des évènements donneurs, les mesures correctives ont consisté dans la revue du bilan minimal clinique et paraclinique du donneur de CSH et des procédures de prélèvements de cytophérèse (supplémentation calcique au pousse seringue électrique, surveillance sous scope pendant la cytophérèse).

b) Les EI receveurs

Les effets indésirables receveurs (16 déclarations) surviennent le plus souvent après des greffes de cellules souches périphériques (10 déclarations) comme illustré sur la figure ci-dessous.

Figure BIOV6 : Déclarations des EI receveur par type de greffon



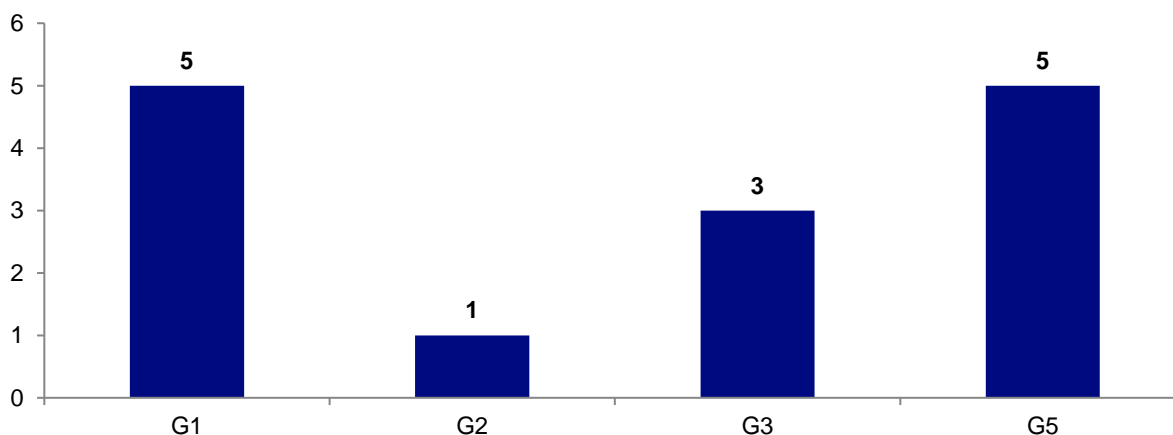
Il s'agit des EI repris dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV10 : EI cellules receveurs par SOC et par PT

Type d'effets indésirables MedDRA		Nbre de décl. EI	Nbre de décl. I et EI liés	Nbre de décl. Total
SOC	Affections du système immunitaire	9		9
PT	Histiocytose hématophagique	1		
	Maladie du greffon contre l'hôte dans le tractus gastro-intestinal	1		
	Réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte	5		
	Rejet de greffe de moelle osseuse	2		
SOC	Affections hématologiques et du système lymphatique	1		1
PT	Leucémie récidivante	1		
SOC	Infections et infestations	2		2
PT	Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1		
	Septicémie	1		
SOC	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1	3	4
PT	Echec de prise de greffe		2	
	Prise de greffe retardée	1	1	
Total général		13	3	16

La gravité des EI déclarés est présentée dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV13 : Gravité finale des EI receveurs



Les déclarations de gravité finale G1 sont le fait des déclarations typées « Réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte ». Il semble que pour les équipes de greffe, la déclaration d'EI

directement et potentiellement liés au greffon soit assez systématique même si la gravité pour le receveur est faible.

A contrario, les déclarations d'EI survenus en post greffe et potentiellement liés à l'acte de greffe et non pas à un défaut de qualité ou de sécurité du greffon ne sont pas aussi systématiques comme le montre le faible nombre de déclarations rapporté au nombre de greffes.

Par ailleurs, la typologie des événements de gravité G5 ne permet pas de préciser strictement à quel effet indésirable le patient a été confronté car les tableaux cliniques étaient en faveur d'événements intriqués.

c) Les EI patients autologues

Les effets indésirables « patient autologue » n'ont concerné que le prélèvement ou la greffe de CSH issues du sang périphérique.

Pour quatre déclarations, les EI sont survenus pendant le prélèvement, pour les dix-sept autres déclarations, il s'agit d'EI post greffe.

Les différents EI déclarés sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV11 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT

Type d'effets indésirables MedDRA		Nbre de décl. EI	Nbre de décl. I et EI liés	Nbre de décl. Total
SOC	Actes médicaux et chirurgicaux			2
PT	Cytaphérèse		2	2
SOC	Affections du système immunitaire			13
PT	Choc anaphylactique	2		2
	Réaction anaphylactique	1		1
	Réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte	11		11
SOC	Affections du système nerveux			1
PT	État de mal épileptique	1		1
SOC	Affections gastro-intestinales			1
PT	Diarrhées	1		1
SOC	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			3
PT	Hémorragie au site du cathéter	1		1
	Prise de greffe retardée	1	1	2
Total général		18	3	21

La catégorie « affections du système immunitaire » inclut le plus grand nombre de déclarations ; il s'agit surtout d'évènements typés avec le PT « réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte » ; A ce jour, la gravité finale des effets indésirables ne dépasse pas le stade G3.

d) Conclusion EI cellules

Il semble que la déclaration d'EI même mineurs ou survenant très à distance du prélèvement soit assez systématique dès que sont impliqués les donneurs sains de CSH.

En revanche, les événements déclarés pour les receveurs et les patients autologues sont vraisemblablement sous déclarés : certains établissements dont l'activité de greffe est importante n'ont déclaré aucun effet indésirable survenu chez leurs patients greffés.

Par ailleurs, les EI déclarés sont disparates tant du fait de leur typologie que de leur gravité, ils ne reflètent pas à ce jour les changements apportés aux définitions du nouveau décret de biovigilance.

La mise à disposition pour les CLB d'outils d'aide à la déclaration – référentiels de risques, formation en ligne - permettra certainement d'homogénéiser les déclarations pour envisager une analyse rétrospective des évènements et la diffusion de recommandations de bonnes pratiques à mettre en place.

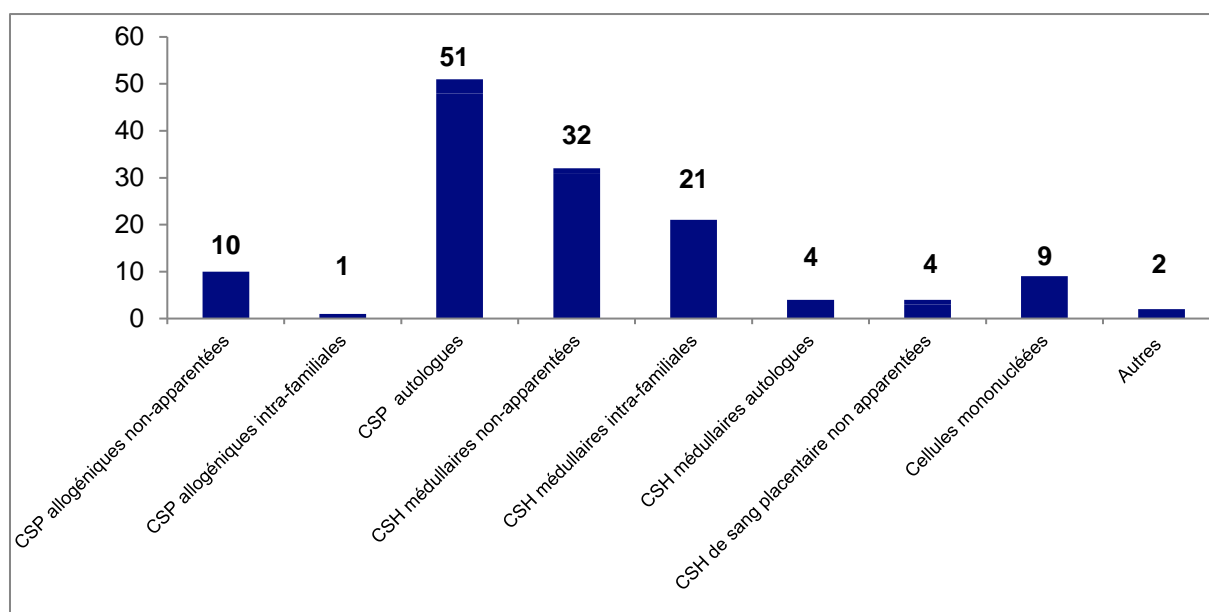
III.3.3 Les incidents (I) cellules

III.3.3.1 Chiffres généraux incidents cellules

En 2017, 134 déclarations d'incidents ont été reçues dont la plus grande majorité concerne les greffons de CSH autologues issues du sang périphérique, soient 51 déclarations.

La catégorie « autres » représentée sur les différentes figures du chapitre incident ne concerne pas d'autres cellules que les CSH ou les CMN, elle est le fait de déclarations impliquant plusieurs types de produits cellulaires à la fois ; par exemple lors d'incidents impliquant les cuves de conservation de greffons ou lors de problématiques plus globale sur la qualification du greffon des CSH médullaires autologues et allogéniques, des CSH périphériques autologues et allogéniques, ...

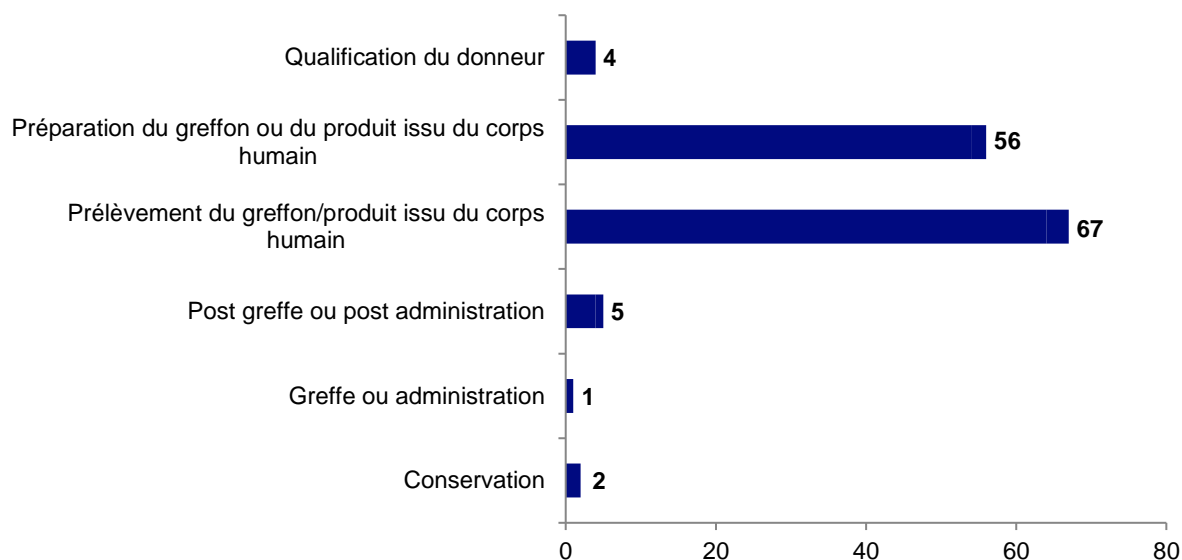
Histogramme BIOV14: Répartition des déclarations cellules incident par type de greffon



III.3.3.2 Le typage des incidents

Les incidents ont été typés par étapes : ils surviennent essentiellement au prélèvement et à la préparation comme illustré sur l'histogramme ci-dessous.

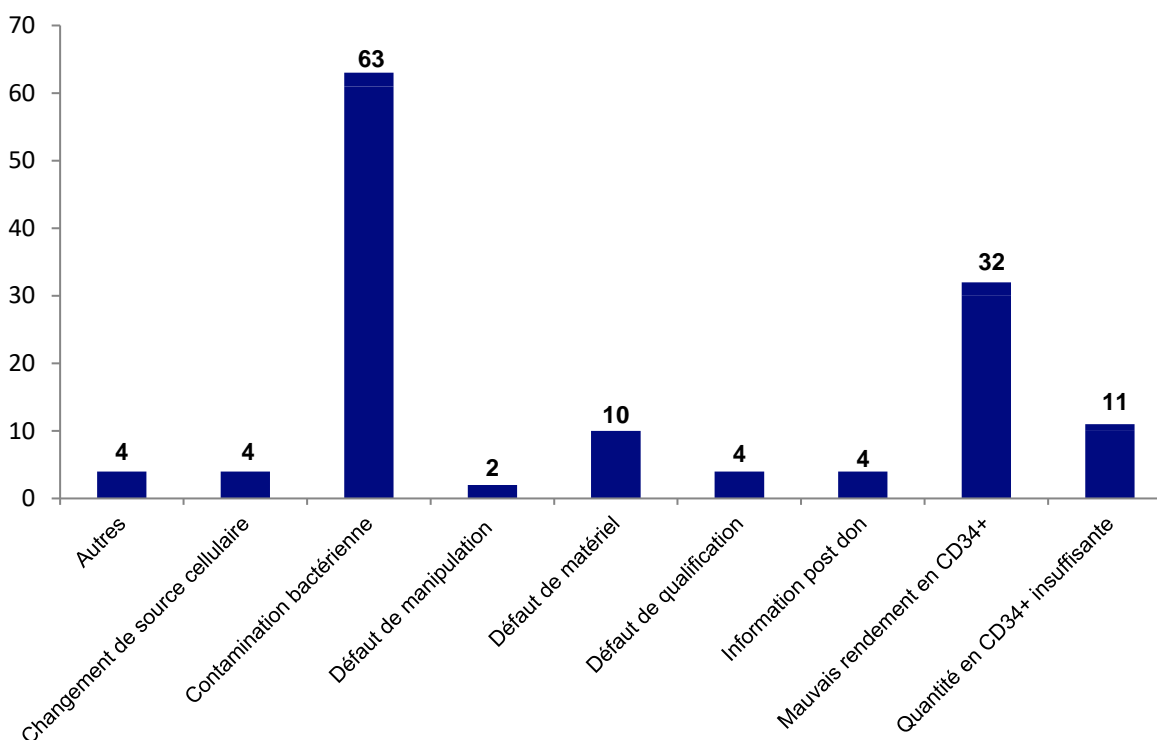
Histogramme BIOV15 : Répartition par étape des déclarations incident cellules



Il existe une typologie par causes ; pour cette année, son utilisation n'a pas permis d'obtenir d'informations utiles pour identifier des tendances particulières de survenue de ces incidents.

Il a donc été décidé d'effectuer un regroupement par sous type des déclarations selon une typologie détaillée dans l'histogramme ci-après. Cette typologie est non stabilisée, et en cours de test à l'Agence de la biomédecine.

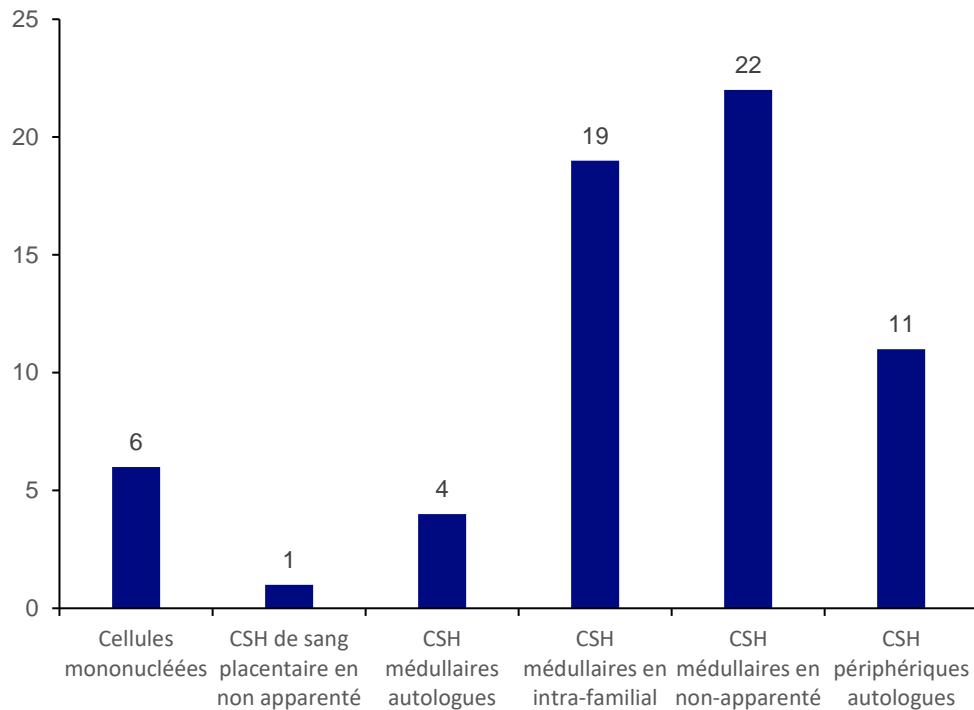
Histogramme BIOV16 : Répartition par sous-type des incidents cellules



a) Les contaminations bactériennes

Les contrôles bactériologiques positifs constatés (63 déclarations) sur les greffons de CSH concernent essentiellement les greffons de CSH médullaires comme l'indique le diagramme ci-dessous et sont le plus souvent le fait de germes commensaux de la flore cutanée. En effet, 22 déclarations décrivent des contaminations à *Propionibacterium acnes* et 11 déclarations des contaminations à *Staphylococcus epidermidis*.

Histogramme BIOV17 : Répartition des contaminations bactériennes par type de greffons



b) Mauvais rendement en cellules CD34+ après décongélation

Parmi les incidents « cellules » déclarés en biovigilance, les « mauvais rendements en CD34+ après décongélation » ont représenté environ un quart des déclarations « incident » (32 déclarations) en 2017. Ce type d'incident ne concerne que des greffons de CSH périphériques autologues et un seul greffon de sang placentaire.

Trois de ces incidents sont associés à des déclarations d'effets indésirables :

- Retard de prise de greffe avec complications infectieuses dans les suites d'une autogreffe avec un greffon dont le compte cellulaire était d'environ 1×10^6 CD34+/kg patient ;
- Retard de prise de greffe sans complication infectieuse dans les suites d'une greffe autogreffe avec un greffon dont le compte cellulaire était inférieur à 1×10^6 CD34+/kg patient ;
- Retard de prise de greffe puis rechute dans les suites d'une greffe de CSH de sang placentaire avec un greffon dont le compte cellulaire était de $1,75 \times 10^6$ CD34+/kg patient (rendement de décongélation de 24%) ; la rechute n'a pas été formellement imputée à l'incident initial.

c) Autres incidents

- **Quantité cellulaire en CD34+ insuffisante** (11 déclarations) :

Il s'agit le plus souvent de déclarations rapportées pour des greffons de CSH médullaires soient 8 déclarations et pour la plupart de greffons importés. Les résultats de l'enquête ne mettent pas en évidence de cause apparente ni ne permettent de mesures correctives adaptées ; la perte de qualité – soit la diminution de la concentration cellulaire – des greffons de CSH médullaires est constatée dans la plupart des centres donneurs nationaux et internationaux.

Les autres déclarations (2) concernent des greffons de CSH périphériques autologues et un greffon de CSH périphériques allogéniques (1).

- **Changement de source cellulaire** (4 déclarations)

Deux de ces déclarations font état d'une problématique d'accès veineux constatée le jour du prélèvement ; lors du bilan d'aptitude au don, une évaluation de l'état veineux des donneurs est prévue ; pour ces donneurs, celle-ci avait été jugée satisfaisante.

Les deux autres déclarations font état de donneurs n'ayant pas répondu à la mobilisation par GCSF.

A posteriori, l'analyse de ces événements ne les inclut pas dans le champ de la biovigilance. En effet, les enquêtes n'ont mis en évidence ni accident ni erreur, il n'a pas été mis en évidence de mauvaise observance du donneur et la dose de GCSF était adaptée.

- **Défaut de matériel** (10 déclarations) :

Ce type d'évènement survient le plus souvent (6 déclarations) sur des produits congelés et rapporte la mise en évidence de fuites dues à la présence de fissures sur les poches. La perte de produit constatée alors est le plus souvent modérée sauf pour un cas pour lequel il sera peut-être nécessaire de prélever à nouveau le patient (poche de CSH issues du sang périphérique autologues). Néanmoins, ces ruptures d'étanchéité soulèvent le problème de la rupture d'asepsie, d'une éventuelle destruction de la poche et de la révision du protocole de greffe le cas échéant (perte de chance).

Trois autres déclarations sont le fait de fuite pendant la manipulation de greffons de cellules mononucléées autologues pour la préparation en photochimiothérapie extra corporelle. Une déclaration en matériovigilance a été faite conjointement d'autant qu'il s'agissait de fuite constatée sur des poches de même marque (avec des numéros de lots différents).

La dernière déclaration signale la présence de bulles dans la tubulure entre le kit machine et le produit pendant la préparation d'un greffon de CSH médullaires. Une déclaration en matériovigilance a été faite conjointement.

- **Défaut de qualification** (4 déclarations)

Deux déclarations sont en corrélation avec une alerte concernant une problématique de réactif utilisé pour la PCR VIH-1. En France, la qualification des donneurs d'organes, de tissus non viro-inactivés ou de cellules impose de compléter la sérologie VIH 1/2 et la recherche de l'antigène p24 par une PCR VIH-1 dès lors que le don n'a pas été sécurisé par une quarantaine sérologique.

En août 2017, le fabricant d'une trousse d'amplification génomique du VIH-1 a adressé à l'ensemble de ses clients utilisateurs deux informations de sécurité visées par l'ANSM et concernant 11 lots de son réactif (dont 8 commercialisés en France). Le défaut de qualité constaté pouvait occasionner une remontée du seuil de détection dont l'impact dépendait du lot utilisé. Par mesure de précaution, l'Agence de la biomédecine a demandé la mise en quarantaine des greffons en stock validés avec l'un des lots défectueux ainsi que le recontrôle de tous les échantillons de donneurs initialement testés avec l'un de ces lots. Aucun recontrôle n'a mis en évidence une PCR positive.

Il a aussi été demandé d'établir une déclaration de biovigilance quand des produits avaient dû être mis en quarantaine pour retest.

Les 2 autres déclarations sont le fait de l'absence de qualification complémentaire de donneurs de cellules relative aux alertes arboviroses émises par la cellule d'aide à la décision (CAD) : une déclaration pour le West Nile Virus et une déclaration pour le virus Zika. Pour ces 2 cas, il s'agit de greffons importés et pour lesquels les centres « donneur » étrangers, pour qui ces tests sont une demande additionnelle, n'ont pas mis en place de procédure optimisée de contrôle. Les contrôles a posteriori sont revenus négatifs.

- **Défaut de manipulation** (2 déclarations)

Les 2 déclarations concernées font état d'erreur de procédure, pour l'une pendant le prélèvement et pour l'autre, pendant l'administration du greffon, avec perte d'une quantité importante du greffon. Il s'agissait d'autogreffe à chaque fois. A ce jour, il n'a été prévu de nouveau prélèvement pour aucun des patients.

- **Information post don** (4 déclarations)

Ces déclarations concernent la découverte d'un cancer chez un donneur survenu après un don de CSH et ont entraîné des prises en charge adaptées pour chacun des receveurs :

- Découverte d'un cancer testiculaire chez un donneur 4 mois après don de CSH périphériques : le receveur sera surveillé en regard des marqueurs tumoraux testiculaires. Par ailleurs, ce receveur ne pourra pas bénéficier d'un second don.
- Découverte d'une leucémie aigüe myéloblastique chez le donneur deux ans après don de CSH périphériques : les caractéristiques de la leucémie ont été transmises au centre greffe afin de servir de référence et de base de comparaison si nécessaire. A ce jour, l'évolution clinique du receveur était favorable et ses résultats normaux.
- Découverte d'un cancer rénal chez le donneur un an après don de CSH périphériques : le receveur sera surveillé spécifiquement. A ce jour, l'évolution clinique du receveur était favorable et ses résultats normaux.
- Découverte d'un sarcome chez un donneur dix ans après don de CSH médullaires : il n'y a pas eu de surveillance particulière mise en place.

A chacun de ces incidents correspond une déclaration EI donneur (cf. III.3.2.1 Effets indésirables donneurs).

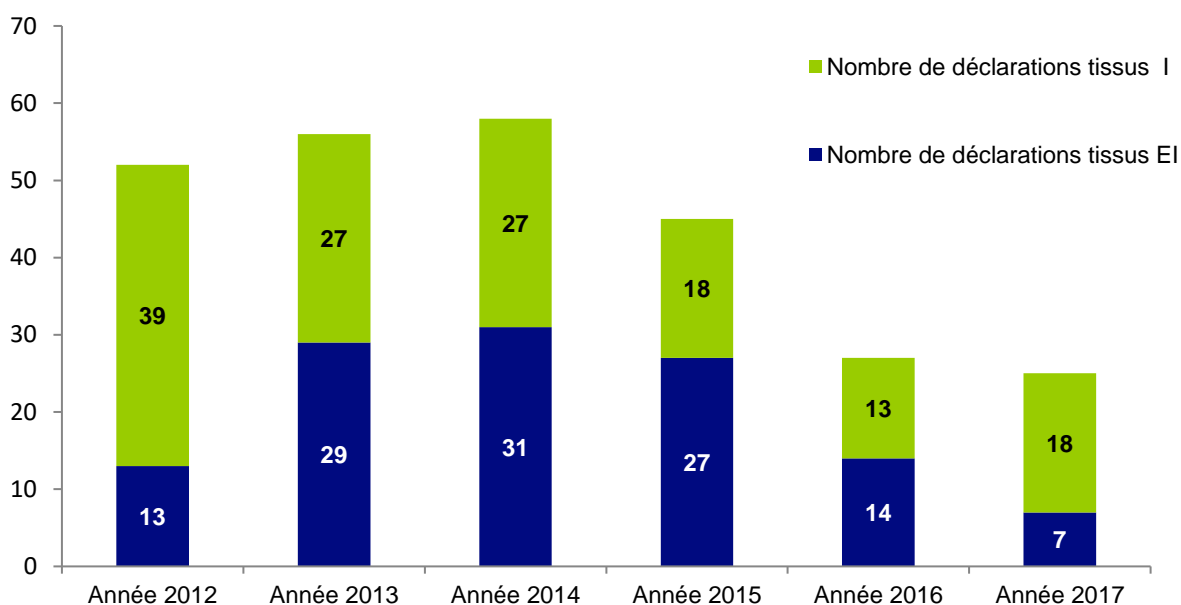
III.4 Biovigilance Tissus

III.4.1 Les déclarations tissus

Le nombre de déclarations d'évènements indésirables concernant les tissus reste particulièrement faible (25 déclarations) au regard du nombre de produits greffés ; par ailleurs, en 2017 ce nombre est en discrète baisse par rapport aux années précédentes.

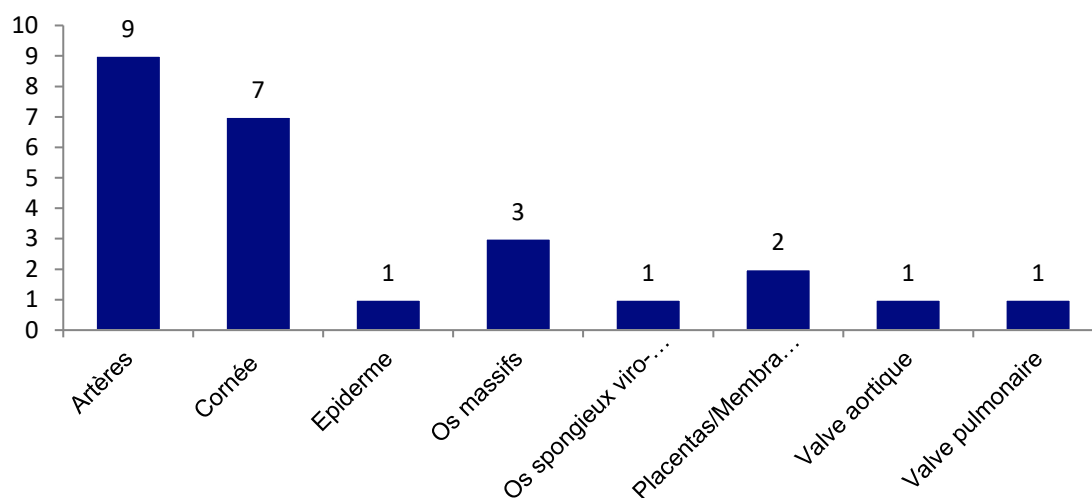
Cette faible activité témoigne vraisemblablement, d'une part, d'une relative bonne sécurité des greffons et, d'autre part, d'une sous notification des effets indésirables attendus dans le cadre de la prise en charge des patients.

Histogramme BIOV18 : Evolution des déclarations « tissus » depuis 2012



En 2017, les déclarations concernent essentiellement les greffes de cornée (7 déclarations) et les greffes d'artères (9 déclarations) comme le montre l'historgramme ci-dessous.

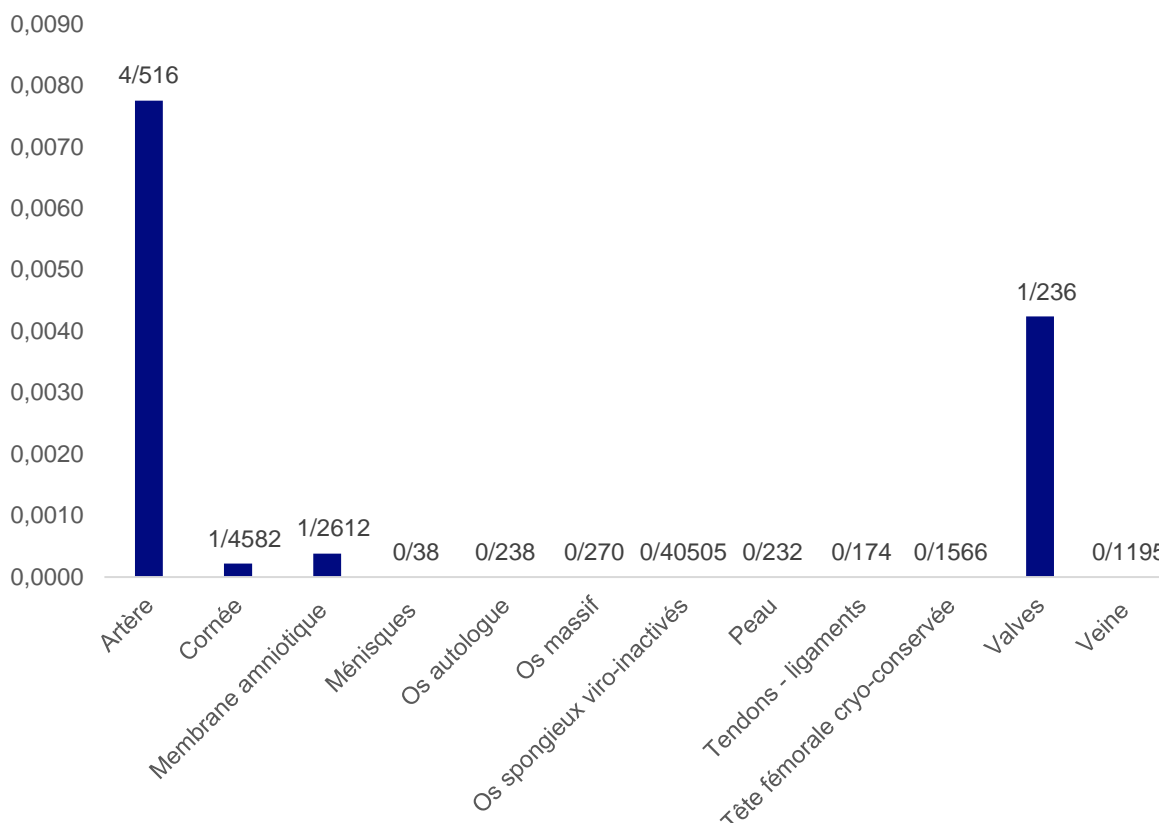
Histogramme BIOV19 : Répartition des déclarations par type de tissu



La figure ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés. Ce taux est très bas ; la problématique des EI est différente selon les tissus pris en compte ; en effet, une greffe de cornée n'entraîne pas les mêmes risques qu'une greffe d'os spongieux viro inactivés.

Pour les cornées en particulier, ce taux global reste bas et préjuge vraisemblablement d'une sous notification. C'est pourquoi, lors du comité de vigilance tissus, l'élaboration d'un référentiel spécifique aux EI post greffe de cornée a été validé pour les actions à venir.

HistogrammeBIOV20: Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)



III.4.2 Les déclarations « artères »

Les incidents « artères » (5 déclarations) ont concerné :

- Des contaminations bactériennes (3 déclarations) : ces contaminations sont le fait de germes commensaux de la flore cutanée ; les résultats bactériologiques ont été obtenus après la greffe. Il n'a pas été signalé d'effet indésirable en rapport avec ces incidents ;
- Un défaut de qualité du greffon détecté au moment de la greffe et rendant son utilisation impossible ;
- Un problème survenu durant le transport et ayant conduit à la destruction du greffon avant distribution ; bien qu'il ne s'agisse pas de la perte d'un greffon « greffable », cet évènement a initialement été enregistré en biovigilance.

Les effets indésirables artères (4 déclarations) ont été typés comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Tableau BIOV12 : EI receveurs artères

EI Typo BIOVigie SOC PT	Gravité (EI) finale	Nombre de déclarations
Affections cardiaques		1
Insuffisance cardiaque	G5	1
Affections vasculaires		2
Hémorragie	G5	1
Ischémie périphérique	G4	1
Infections et infestations		1
Sepsis à Klebsiella	G5	1

On constate une hétérogénéité des effets qui sont surtout le fait de la pathologie initiale des receveurs.

III.4.3 Les déclarations « cornées »

Les incidents « cornées » (6 déclarations) ont concerné :

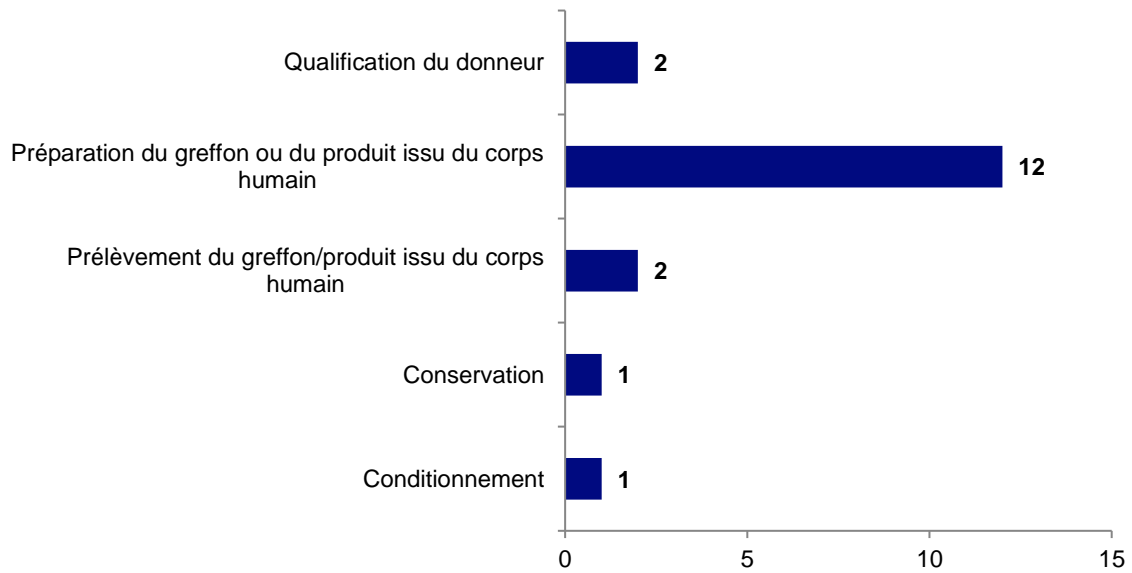
- Des contaminations bactériennes et fongiques (4 déclarations) dont les résultats ont été obtenus après la greffe ; il n'a pas été signalé d'effet indésirable en rapport avec ces incidents.
- Des défauts de qualification du greffon : en août 2017, le fabricant d'une trousse d'amplification génomique du VIH-1 a adressé à l'ensemble de ses clients utilisateurs deux informations de sécurité visées par l'ANSM et concernant 11 lots de son réactif (dont 8 commercialisés en France). Le défaut de qualité constaté pouvait occasionner une remontée du seuil de détection dont l'impact dépendait du lot utilisé. Par mesure de précaution, l'Agence de la biomédecine a demandé la mise en quarantaine des greffons en stock validés avec l'un des lots défectueux ainsi que le recontrôle de tous les échantillons de donneurs initialement testés avec l'un de ces lots. Lorsque des recontrôles ont été nécessaires, il a été demandé aux banques d'établir une déclaration de biovigilance. Aucune des nouvelles analyses n'a mis en évidence de PCR positive.

Un seul effet indésirable « cornées » a été déclaré en 2017 ; il s'agit de la découverte d'une opacité cornéenne dont l'évolution a été favorable.

III.4.3 Autres déclarations « tissus »

Il s'agit essentiellement de déclarations « incident » ; elles sont le plus souvent le fait de la découverte de contaminations bactériennes en post greffe ; pour le reste des déclarations il s'agit d'évènements variés et pour lesquels il n'est pas possible de distinguer une tendance.

Histogramme BIOV21 : Typologie par étape de survenue des autres évènements tissus



III.5 Biovigilance Lait

III.5.1 Les déclarations Lait :

Seules 6 déclarations d'incidents et d'effets indésirables en lien avec les activités liées au lait maternel à usage thérapeutique ont été adressées en biovigilance durant l'année 2017. Il s'agit d'un nombre restant faible au regard des activités de délivrance de lait maternel sur le territoire national.

Bien que le processus de pasteurisation du lait soit relativement robuste (pour rappel, la délivrance de lait maternel cru par les lactariums pour un usage thérapeutique n'est pas autorisée en France) et limite le risque d'incidents, il est fort probable que le dispositif de biovigilance dans ce domaine ne reflète pas les incidents et les effets indésirables observés sur le terrain : ce constat peut être le reflet d'une méconnaissance du dispositif de biovigilance par les professionnels impliqués malgré les échanges réguliers avec l'Agence de la biomédecine.

A chaque rencontre, les professionnels font part de leurs interrogations sur les événements à déclarer en biovigilance ou à gérer exclusivement dans le champ du management de la qualité propre à leur établissement.

Ce constat a conduit l'Agence de la biomédecine à mettre en place un groupe de travail spécifiquement dédié à illustrer les problématiques devant faire l'objet de déclarations (cf. Bilan des autres actions 2017). L'efficacité du document qui en sera issu et des actions de formation qui en découleront devront faire l'objet d'une évaluation dans les années à venir.

Néanmoins, il faut rappeler ici que les déclarations de biovigilance doivent être effectuées dès que le lait maternel est suspecté comme pouvant être à l'origine d'un événement indésirable observé chez un nourrisson receveur (et non pas après la fin des investigations qui confirmeront (ou excluront) son imputabilité finale) et dès qu'un accident ou une erreur sur le processus de préparation du lait allant de la validation du lot jusqu'à l'administration chez un nourrisson ont pu occasionner un risque d'effet indésirable, une perte importante du lait maternel, ou que leur fréquence de survenue semble anormalement élevée.

III.5.2 Les effets indésirables et les incidents Lait :

Parmi les 6 déclarations reçues, on retrouve 4 incidents et 2 effets indésirables résumés ci-après :

- Une déclaration d'incident survenu dans le cadre de l'utilisation du lait pasteurisé issu de dons personnalisés :
Erreur d'attribution d'un biberon de lait maternel pasteurisé issu d'un don personnalisé. Un nouveau-né a reçu du lait maternel issu de la maman d'un autre enfant hospitalisé dans le même service. Aucun effet indésirable n'a été identifié et une absence de risque de transmission viral a été contrôlée (sérologies et PCR négatives). Les investigations ont montré qu'il s'agissait d'une erreur humaine malgré un personnel bien formé aux procédures existantes. La probabilité de récurrence de cet incident semble faible compte tenu des mesures barrières décrites dans la procédure existante. Néanmoins, un retour d'expérience a été effectué au sein de l'équipe sur la vigilance requise concernant la vérification de l'identité des biberons et des nourrissons.
- Trois déclarations d'incidents survenus dans le cadre de l'utilisation du lait pasteurisé issu de dons anonymes :
 - a) Découverte d'un biberon de lait non conforme (présence de germes après pasteurisation) dans la commande reçue au service de néonatalogie. Les investigations montrent qu'il

s'agit d'un biberon ayant été délivré à tort par le lactarium. Celui-ci n'a pas été détruit selon la procédure suite à une erreur humaine. Plusieurs mesures correctives ont été mises en place telles la révision des procédures existantes et la sensibilisation du personnel.

- b) Perte importante de lait maternel à usage thérapeutique (excédentaire et nominatif) suite à une ouverture accidentelle prolongée de la porte du congélateur. Les flacons de lait maternel décongelés ont dû être jetés. Les investigations montrent qu'il s'agit d'une erreur humaine mais également d'un problème de matériel. Le congélateur, inadapté, ne permettait aucune surveillance de la température et donc aucune alarme ne s'est déclenchée. Suite à de nombreuses sollicitations du correspondant local de biovigilance vers sa direction, un nouveau congélateur a été commandé (comprenant un écran d'affichage, une alarme de température et une alarme d'ouverture de porte).
 - c) Défaut d'étanchéité au niveau du bouchon de flacons de lait maternel à usage thérapeutique constaté à plusieurs reprises. Ces fuites ont conduit à la destruction répétée de flacons de lait maternel issu de dons anonymes. Le lactarium dont provenaient ces flacons a été contacté pour tenter de déterminer l'origine de cette fuite (mésusage des flacons, défaut de qualité des flacons, ...). Les investigations sont encore en cours.
- Deux déclarations d'effets indésirables :
- a) Le décès d'un nouveau-né prématuré dans un contexte de choc septique avec bactériémie à *Bacillus cereus*. Plusieurs pistes ont été explorées afin de retrouver l'origine de cette infection (le lait maternel issu du lactarium, l'alimentation parentérale sur cathéter veineux central ou une autre source environnementale). Les investigations effectuées (contrôle des échantillons des lots de lait suspectés et conservés au lactarium) ont permis d'exclure l'imputabilité du lait de lactarium dans la survenue de cette infection grave.
 - b) Cas groupés de sepsis à *Bacillus cereus* en néonatalogie observés chez quatre prématurés ayant reçu du lait maternel à usage thérapeutique. Les investigations réalisées sont les suivantes :
 - les contrôles bactériologiques de l'environnement (prélèvement d'air et de surfaces, de gel d'échographie, d'incubateurs, d'armoire à linge...);
 - les contrôles microbiologiques effectués sur des échantillons de poches de nutrition fabriquées en pharmacie centrale ;
 - les contrôles microbiologiques sur les flacons d'alimentation parentérale ;
 - les contrôles microbiologiques des échantillons de biberons de lait maternel à usage thérapeutique issu de lactarium ;Elles se sont toutes révélées négatives et non pas permis d'isoler la source de la contamination à *Bacillus cereus*.

Ainsi l'imputabilité du lait maternel à usage thérapeutique a été exclue quant à cet effet indésirable observé chez ces prématurés.

IV. Bilan des actions 2017

IV.1 Mise en place des comités de vigilance (COVI)

Suite au transfert de la biovigilance à l'Agence de la biomédecine, il a été décidé de mettre en place des comités de vigilance (COVI) pour aider l'Agence dans ses missions d'évaluation et dans ses choix stratégiques pour les domaines suivants : organes, tissus, cellules et lait.

Lors de ces COVI, il est prévu l'analyse de certaines déclarations complexes, la mise en place d'un programme de travail (priorisation des référentiels de risques), la préparation d'enquêtes ou d'études, la diffusion, le cas échéant des recommandations en découlant, la proposition de thématiques de minimisation de risques, déterminée soit selon les déclarations de biovigilance reçues à l'Agence, soit selon les publications récentes.

En ce qui concerne les organes, les points suivants ont été évoqués et retenus :

- La nécessité d'élaboration de référentiel de risques pour la greffe rénale (indication de greffe d'organes la plus fréquente) ;
- L'utilisation et l'exploitation des données de la base CRISTAL (notamment pour les décès et les détransplantations) afin de pallier la sous déclaration des EI.

En ce qui concerne les cellules, les points suivants ont été évoqués et retenus :

- Il existe à la fois une sous-notification et une hétérogénéité des EI déclarés sans cohérence avec la réalité observée (1 seule microangiopathie thrombotique côté receveur, par exemple) ;
- Il est nécessaire de faciliter le signalement ou la déclaration des événements de biovigilance par les cliniciens ;
- Il est aussi nécessaire de proposer un retour d'information simple des remontées des déclarations, par exemple, par la diffusion d'une newsletter ;
- Il faut poursuivre la mise en œuvre d'un premier référentiel de risques concernant la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte. Le groupe de travail référentiel EI cellules devrait débuter en 2018.

En ce qui concerne les tissus, les points suivants ont été évoqués et retenus:

- La mise en place d'une cartographie des risques a été évoquée comme une possible aide à la déclaration. Cette piste de travail sera évaluée avec la responsable du sous-pôle « qualité des pratiques » ;
- Le premier référentiel de risques concernant les tissus aura pour thématique la greffe de cornée et la fiche de signalement établie par l'ANSM servira de base à la réflexion.

En ce qui concerne le lait maternel, les points suivants ont été évoqués et retenus :

- Les données quantitatives concernant la lactovigilance (nombre de donneuses pour le lait personnalisé, nombre de donneuses pour le lait anonyme, volume de lait prélevé validé – personnalisé et anonyme, volume de lait délivré – pour usage personnalisé et pour usage

- anonyme) pourraient être fournies par l'ADLF ;
- Un groupe de travail spécifique (cf. chapitre IV.5) dont un des objectifs est d'illustrer les différentes situations d'incidents devant faire l'objet d'une déclaration afin de pallier la sous-notification sera constitué.

IV.2 Mise en place de l'outil de télédéclaration BioVigie

En 2017, L'Agence de la biomédecine a poursuivi avec un prestataire informatique le développement du système de télédéclarations BIOVigie afin de permettre aux correspondants locaux de biovigilance (CLB) d'effectuer des déclarations et d'y renseigner les mesures correctives mises en œuvre. Il permettra aussi les échanges entre l'Agence et les CLB lors des investigations et la gestion de leurs déclarations.

Cette application concerne tous les domaines de la biovigilance, c'est-à-dire les organes, les tissus, les cellules, les préparations de thérapie cellulaire et le lait.

Dans un premier temps, il est prévu que BIOVigie soit en lien avec d'autres outils de traitements des informations de l'Agence comme les bases Cristal donneur et Cristal receveur permettant ainsi de croiser les informations disponibles sur l'ensemble de la chaîne allant du prélèvement à la greffe.

Dans un second temps, il est prévu que BIOVigie soit en lien avec le module Cristal GREEN concernant les alertes relatives aux greffes d'organes et mis en service en 2015. Cristal GREEN est un système d'information couplé à Cristal donneur et receveur qui permet aux services de régulation et d'appui (SRA) de notifier aux équipes de greffes 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24 des informations sur des risques avérés afin de leur permettre de mettre en œuvre rapidement les mesures conservatoires qu'elles jugent nécessaires. En parallèle de l'alerte faite aux équipes, il s'avère que certains de ces événements correspondent à des signalements de biovigilance et il est donc prévu qu'ils puissent basculer sur les tableaux de bord des CLB concernés afin que ceux-ci mettent en œuvre le cas échéant les mesures correctives nécessaires.

IV.3 Donneurs de CSH et risques thromboemboliques

En 2015, une déclaration réceptionnée en biovigilance faisait état de la survenue d'un accident thromboembolique grave diagnostiqué chez une donneuse de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la semaine suivant son don de CSH périphériques.

Suite à cet événement, un groupe de travail a été mis en place. Il a finalement été conclu que la coexistence de plusieurs facteurs de risques chez la donneuse avait contribué à la survenue de l'embolie pulmonaire. Cependant, un facteur de risque a été identifié tout particulièrement car évitable : la pose d'un cathéter veineux fémoral pour la cytophérèse.

Considérant que le donneur volontaire de cellules souches hématopoïétiques (apparenté ou non apparenté) n'a aucun bénéficiaire personnel à s'engager dans cette démarche de don, il doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge la plus sécurisée possible. Il convient donc de maîtriser au mieux les conditions de prélèvement.

Les règles de bonnes pratiques de prélèvement des cellules et des tissus de 1998 n'interdisaient pas formellement la pose d'un cathéter veineux central. C'est pourquoi, la solution de minimisation des risques proposée après cet événement est la modification du texte des Bonnes Pratiques de

prélèvement, actuellement en cours de révision, afin de restreindre cet acte aux seuls cas où il est impossible de changer de source cellulaire du fait d'une contre-indication au don de moelle et lorsque le prélèvement par voie veineuse périphérique s'avère irréalisable.

Des complications thrombotiques graves peuvent survenir, il est fort probable que leur nombre soit d'ailleurs sous-estimé (à titre indicatif notre cas clinique n'a pas été publié dans la littérature) ; il convient donc de s'assurer de toutes les précautions afin de garantir au donneur la prise en charge la plus complète possible par la sollicitation d'avis spécialisés ou la prescription d'examen complémentaires et de limiter, le plus possible, toute intervention pouvant entraîner un risque supplémentaire de thrombose.

IV.4 Maitrise de la phase pré analytique des échantillons de qualification des donneurs

En 2017, un groupe de travail associant des représentants des sociétés savantes (Société française de microbiologie et Société française de biologie clinique), l'établissement français du sang, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a été constitué pour rédiger une mise au point sur la maîtrise de la phase pré-analytique des échantillons destinés à la qualification microbiologique des donneurs (d'organes, de tissus et de cellules). Cette thématique avait été initiée lors de la réception d'une déclaration de biovigilance faisant état d'un résultat faussement positif pour le VIH lors de la qualification d'un donneur (sans impact pour les receveurs).

L'objectif du groupe portait notamment sur :

- L'actualisation des recommandations Afssaps-EFG datant de 2004 ;
- L'élargissement du champ aux donneurs pour prélèvements multi-organes mais également aux donneurs vivants (problématique de l'importation des échantillons) ;
- Les précisions à apporter sur le type d'échantillon, l'évaluation de sa qualité, son prétraitement éventuel, les modalités de transport, les délais à respecter aussi bien pour les spécimens importés que pour les échantillons prélevés chez les donneurs d'organes, de tissus ou de cellules ;
- L'harmonisation de l'évaluation de l'hémodilution des donneurs polytransfusés ou perfusés avec des solutions de colloïdes ou de cristalloïdes.

La finalisation de cette mise au point a été effective fin décembre 2017 et adressée aux professionnels concernés en janvier 2018. Elle est consultable sur le site internet de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr/Maitrise-preanalytique>).

IV.5 Mise en place d'un groupe de travail référentiel lait maternel à usage thérapeutique

L'Agence de la biomédecine a mis en place un groupe de travail « référentiel lait maternel à usage thérapeutique » avec la participation de l'association des lactariums de France (ADLF). Le but de ce groupe de travail est de publier un outil d'aide à la déclaration des incidents concernant le lait maternel préparé par les lactariums.

La première réunion de ce groupe s'est tenue le 8 décembre 2017 et le document final qui sera issu des réflexions du groupe sera mis à disposition des professionnels de santé courant 2018.

Ce document doit permettre d'apporter une aide aux professionnels dans l'identification des incidents graves qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate à l'Agence de la biomédecine. Les incidents non graves pourront faire l'objet d'une surveillance locale selon le processus de management de la qualité mis en place dans le lactarium et seule leur fréquence anormalement élevée entrainera une déclaration à l'Agence.

Ce document comportera entre autre une analyse du processus de préparation du lait maternel pasteurisé allant de la collecte à la délivrance qui permettra de mieux distinguer les dysfonctionnements relevant uniquement du management de la qualité de l'établissement et les incidents graves relevant du champ de la biovigilance. Par ailleurs, les incidents illustrant ce document ne pourront être parfaitement exhaustifs et seront toujours à contextualiser et à adapter selon les différentes situations auxquelles pourrait être confronté un professionnel de santé au sein du lactarium.

IV.6 Sécurisation des récipients cryogéniques

En 2017, le travail sur la sécurisation des récipients cryogéniques s'est poursuivi sous l'égide de l'Agence avec des représentants de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de l'établissement français du sang (EFS) et des représentants des sociétés savantes, la Société Française de Bio-ingénierie Cellulaire et Tissulaire (SFBCT) et la Fédération des établissements hospitaliers de tissus cellules (FEHTC). Cette réflexion avait été initiée à la demande du directeur général de la santé, au vu de la récurrence des incidents concernant des pertes de contenu de récipients cryogéniques, afin de disposer d'un avis en opportunité sur l'intérêt d'une vérification du parc et les moyens à mettre en œuvre le cas échéant.

Deux déclarations de biovigilance faisant état de remontées en températures de cuves avec des répercussions potentielles sur la qualité des produits conservés ou des pertes de produits avaient été effectuées en 2015 et en 2016.

Plus largement, ces réunions ont également eu pour objectif de discuter des modalités d'amélioration des pratiques dans les unités de thérapie cellulaire, les banques de tissus et les centres d'assistance médicale à la procréation (AMP), disposant d'une zone de conservation et de récipients cryogéniques à remplissage automatique ou manuel.

Un courrier de sensibilisation sur les principaux écarts et remarques observés lors des inspections sur sites a déjà été adressé aux personnes responsables des banques de tissus et des unités de thérapie cellulaire en insistant sur la nécessité d'un contrôle périodique de l'efficacité de la chaîne d'alarme. Par ailleurs, une vérification du parc des oxymètres OLDHAM CTX300 a été entreprise par le fabricant en lien avec l'Agence de la biomédecine.

Enfin, à l'issue des différentes rencontres, la rédaction d'un guide d'aide à la gestion d'une salle de cryoconservation est en cours à l'Agence de la biomédecine (diffusion courant 2018) ;

IV 7 Actions de formation – information

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2017 :

- Enseignement dans le cadre du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) en janvier 2017 ;
- Présentation des grands axes du nouveau dispositif de biovigilance lors des journées annuelles des coordinations hospitalières du Nord-Ouest à Amiens en avril 2017 et à Nancy en mai 2017 ;
- Présentation des grands axes du nouveau dispositif de biovigilance aux représentants des banques de tissus à l'Agence de la biomédecine en juin 2017 ;
- Présentation « biovigilance et prélèvement » lors des journées de formation annuelles des coordinations hospitalières en juin 2017 ;
- Présentation « biovigilance et lait » lors des journées de l'ADLF (association des lactariums de France) ;
- Présentation du dispositif français de biovigilance aux Tissue & Cells Competent Authority meeting du Conseil de l'Europe en juin 2017 ;
- Présentation du nouveau dispositif de biovigilance aux journées de coordination d'IDF en novembre 2017 ;
- Présentation du nouveau dispositif de biovigilance lors des journées annuelles de la direction prélèvements et greffes d'organes et de tissus en novembre 2017.

Le Pôle sécurité-qualité en lien avec le Pôle formation des Professionnels de Santé de l'Agence de la biomédecine travaille au développement d'une formation en e-learning destinée aux CLB et aux professionnels de santé. Cette formation qui sera mise à disposition via la plateforme de formation de l'ABM a pour vocation d'expliquer le décret de biovigilance à travers des exemples pratiques.

IV.8 Participation à la révision des bonnes pratiques de prélèvement des tissus et des cellules (RBPP)

La révision des RBPP s'est poursuivie en 2017 et le Pôle sécurité qualité a participé à leur réécriture pour renforcer, le cas échéant, les exigences réglementaires au vu des déclarations de biovigilance, notamment en ce qui concerne la sécurité des donneurs vivants et les règles concernant leur prise en charge (monitorage, supplémentation, consignes, suivi ...).

IV.9 Participation aux actions européennes

Dans le cadre de la révision du guide Organes : qualité et Sécurité rédigé par l'EDQM, le Pôle sécurité-qualité a participé à la rédaction du chapitre sur la biovigilance dans lequel il a notamment introduit la notion de surveillance d'événements sentinelles en complément dispositif traditionnel de notification des événements de biovigilance (consultation publique en cours en 2017).

Dans le cadre de la révision du guide Tissus et Cellules : Qualité et Sécurité rédigé par l'EDQM, le Pôle sécurité-qualité a participé à la rédaction du chapitre sur la biovigilance dans lequel il a notamment introduit la notion de surveillance d'événements sentinelles en complément dispositif traditionnel de notification des événements de biovigilance (consultation publique prévue en 2018).

Participation aux travaux européens VISTART : Joint Action Work package 4 Vigilance reporting for blood, tissues and cells.

V. Perspectives pour l'année 2018

Pour les années 2018 et 2019, les perspectives du Pôle sécurité-qualité sont notamment les suivantes :

- Mettre en œuvre la méthodologie des référentiels de risques et éditer un référentiel pour les activités de greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques dans le traitement de la LAM de l'adulte et pour les activités de greffe rénale en situation ABO compatible chez l'insuffisant rénal terminal adulte ;
- Poursuivre l'élaboration de l'outil d'aide à la déclaration des incidents concernant le lait maternel préparé par les lactariums en collaboration avec l'association des lactariums de France (ADLF) ;
- Mettre en place un référentiel concernant les effets indésirables liés à l'administration de lait maternel pasteurisé à usage thérapeutique chez un nouveau-né. Ce travail sera cette fois mené avec la participation de responsables de services de néonatalogie ainsi qu'avec les sociétés savantes de ce domaine ;
- Développer et mettre à disposition des professionnels un dispositif de surveillance en temps quasi-réel des effets indésirables considérés comme attendus et critiques au regard des référentiels de risques ;
- Mettre à disposition des correspondants locaux de biovigilance un module de formation en e-learning sur la vigilance et la surveillance des événements indésirables ;
- Développer et mettre à disposition des CLB un outil de déclaration et de gestion des déclarations en ligne (BIOVigie) ;
- Développer un dispositif d'info-service permettant à chaque CLB d'avoir une vision des principaux effets indésirables et incidents concernant son établissement en comparaison avec les données nationales ;
- Améliorer l'exhaustivité et le contenu des rapports de biovigilance concernant le domaine « lait maternel » en lien avec l'association des lactariums de France (ADLF) ;
- Développer le concept de surveillance des effets indésirables attendus au sein des Etats membres de la communauté européenne et participer à la révision de la Directive européenne 2004/23/CE.

VI Glossaire

Allogreffe vascularisée composite (syn. tissu composite)

Ensemble de tissus, y compris tégumentaires, musculo-squelettiques, nerveux et vasculaires, ne constituant pas un organe et permettant de participer au maintien de l'intégrité anatomique, esthétique ou fonctionnelle. Les tissus composites sont réglementés dans le champ de la directive européenne organes.

Cellules

Des cellules d'origine humaine isolées ou un ensemble de cellules d'origine humaine non reliées entre elles par un tissu conjonctif, devant subir une ou des étapes de préparation ou de conservation.

Cession

Transfert de tissus, de leurs dérivés, de cellules ou de préparation de thérapie cellulaire (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 de l'article L.1243-2 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 produits biologiques

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

Délivrance de lait maternel

Mise à disposition, sur prescription médicale, de lait maternel en vue de l'administration à un nouveau-né.

Distribution de lait maternel

Fourniture de lait par un lactarium à un service de soins d'un établissement de santé ou à un autre lactarium.

Distribution des tissus et des 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.

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendu au regard des référentiels de risques définis par l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé de la personne concernée.

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 autologue, le donneur vivant ou le receveur.

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

Lait maternel

Lait maternel à usage thérapeutique collecté, qualifié, préparé, conservé, délivré ou distribué par un lactarium.

Machine à perfusion (MAP)

Dispositif médical incorporant les éléments et produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme.

Organe

Partie différenciée du corps humain, constituée de différents tissus, qui maintient, de façon largement autonome, sa structure, sa vascularisation et sa capacité à exercer des fonctions physiologiques ; une partie d'organe est également considérée comme un organe si elle est destinée à être utilisée aux mêmes fins que l'organe entier dans le corps humain, les critères de structure et de vascularisation étant maintenus.

Produit thérapeutique annexe (PTA)

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

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

Préparation de thérapie cellulaire (PTC)

Cellules humaines prêtes à être utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de préparation, y compris leurs dérivés, qui ne sont ni des spécialités pharmaceutiques, ni d'autres médicaments fabriqués industriellement. La dénomination « préparation de thérapie cellulaire » correspond à un produit thérapeutique fini.

Tissu

Toute partie constitutive du corps humain constituée de cellules reliées entre elles par une trame conjonctive.

Transport

Acheminement des :

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