



Biovigilance

Rapport annuel 2021 sur le dispositif de biovigilance

Organes, Tissus, Cellules
et Lait maternel à usage thérapeutique

RAPPORT DE BIOVIGILANCE

2021

Direction générale médicale et scientifique

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie Dieterlé pour le

Pôle sécurité qualité

Cyril Astrugue, Nisrine Joubrayel, Gaëlle Lemardeley, Marina Roche
Assistante du Pôle Sylvie Gob

Avec la contribution de

Pôle qualité des données

Direction prélèvement organes tissus

Direction prélèvement greffe cellules souches hématopoïétiques

Sommaire

I. Introduction	4
II. Chiffres clés d'activités	5
III. Méthodologie	7
IV. Bilan des déclarations de biovigilance	8
IV.1 Données générales	8
IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations	8
IV.1.2 Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés	8
IV.1.3 Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables	10
IV.1.4 Imputabilité des déclarations d'effets indésirables	10
IV.1.5 Typage des déclarations d'effets indésirables	10
IV.1.6 Le délai de déclaration	11
IV.1.7 les déclarations « hors champ »	12
IV.1.8 La biovigilance au sein des établissements	13
IV.2 Biovigilance organes	13
IV.2.1 Les déclarations organes	13
IV.2.2 Les effets indésirables organes	13
IV.2.3 Les incidents organes	33
IV.3 Biovigilance cellules	43
IV.3.1 Les déclarations cellules	43
IV.3.2 Les effets indésirables cellules	43
IV.3.3 Les incidents cellules	48
IV.4 Biovigilance tissus	61
IV.4.1 Les déclarations cornées	63
IV.4.2 Les autres déclarations tissus	64
IV.5 Biovigilance lait	66
V. Bilan des actions	68
V.1 Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues	68
V.2 Etude pilote sur le référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH	70
V.3 Infoservices	71
V.4 Les pertes de greffons	71
V.5 L'appui aux équipes de prélèvement et de greffe	72
V.6 Actions de formation – information	73
V.7 Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique	74
V.8 Cartographie des alertes	75
V.9 BIOVigie : évolutions	76
V.10 Participation aux actions européennes	76
VI. Perspectives pour l'année 2022 et 2023	77
VII. Glossaire	79
VIII. Annexes	81
Annexe 1 Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant	81
Annexe 2 Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant	84
Annexe 3 Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant	86
Annexe 4 Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant	87

I. Introduction

Le dispositif de biovigilance, détaillé dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016, repose sur la collecte des déclarations, d'évènements graves et inattendus, adressées à l'Agence de la biomédecine par l'application de télédéclaration BIOVigie et sur un dispositif de surveillance d'évènements attendus.

Ainsi, la déclaration des évènements graves et inattendus par les professionnels, au fur et à mesure qu'ils constatent ces évènements (effets indésirables ou incidents), doit s'accompagner d'une analyse locale des conditions de leurs survenues et le cas échéant de la mise en place de mesures correctives visant à éviter la récurrence de tels évènements. Selon la typologie et l'impact en terme de santé publique de ces évènements, nous envisageons désormais de réaliser régulièrement des enquêtes nationales pour objectiver et analyser plus finement ces signaux.

La surveillance des évènements attendus par les professionnels fait partie intégrante de leurs pratiques. En effet, les effets indésirables, ou complications de la prise en charge des patients, sont enregistrés dans le système national des données de santé (SNDS) en lien avec le financement des actes. Ces complications ne sont pas notifiées dans le dispositif de vigilance, ce qui ne permet pas une évaluation nationale du contexte de leur survenue. Hors une exploitation globale et nationale de ces effets est à même de fournir des données d'intérêt dans le cadre de la vigilance et d'apporter ainsi aux professionnels une analyse nationale de ces complications. Cette analyse partagée avec les professionnels des sociétés savantes concernées pourrait permettre d'identifier des axes d'amélioration des prises en charge des patients.

Ce travail de surveillance s'inscrit dans une démarche d'amélioration du dispositif de Biovigilance. Les premiers travaux du Pôle Sécurité Qualité sur le SNDS ont porté sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques et seront prochainement étendus à la greffe d'organes.

Pour ce qui concerne la surveillance d'incidents, deux enquêtes menées d'une part auprès des Unités de thérapie cellulaire, sur les faibles rendements de décongélation des cellules souches hématopoïétiques autologues et d'autre part auprès des professionnels de la greffe de reins, sur les pertes des greffons rénaux, ont fourni une vision nationale de la fréquence de survenue de ces évènements. Nous travaillons maintenant sur les modalités de diffusion de ces résultats auprès de chaque centre afin qu'ils puissent en prendre connaissance et les analyser au regard d'une possible amélioration de leurs pratiques.

Ainsi, le dispositif de vigilance, tel que prévu par le décret de 2016 est en place, ce qui devrait maintenant nous permettre de mieux analyser et exploiter ces signaux de vigilance.

En parallèle, le Pôle Sécurité Qualité continuera l'animation de formations pour les professionnels du réseau de biovigilance, soit par le biais de classes virtuelles ou présentiels, soit par la diffusion de newsletters illustrées d'exemples détaillés et de méthodologies d'analyses de ces évènements. En effet, la formation et l'adhésion des professionnels à ce dispositif est un élément fondamental de l'amélioration des pratiques des professionnels et de la prise en charge des patients.

II. Chiffres clés d'activités

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2021*

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, distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés**	Nombre de produits biologiques exportés**
Organes	Cœur	415	415		409	4	4
	Cœur-Poumon	6	6		6	0	0
	Foie	1215	1274		1225	0	8
	Intestin	1	1		1	0	0
	Pancréas / Ilots	83	83		67	0	0
	Poumon	329	349		316	2	1
	Rein	2007	3458		2595	1	1
	Total	4056	5586		4619	7	14
Cellules	CSH périphériques - allogéniques	1047	ND	ND	1556	801	70
	CSH périphériques - autologues	5216	ND	ND	2921		
	CSH médullaires - allogéniques	287	ND	ND	395	119	9
	CSH médullaires - autologues	3	ND	ND	0		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	ND	ND	ND	ND		
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	0	0	0	6		
	CSH placentaires non apparentées	5079	ND	ND	99	82	58
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	188	ND	ND	342	126	5
	CSM issues de tissu adipeux	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSM médullaires	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	2580	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules mononucléées autologues (pour CAR T cell,...)	832	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules triées (TIL...)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Ilots pancréatiques	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total	15230***	ND	ND	5319***	1128***	142***	

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2021* (suite)

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 distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés**	Nombre de produits biologiques exportés**
Tissus	Artère	377	1009	664	536	33	63
	Cornée	5674	11090	5372	5166	0	70
	Placenta pour membranes amniotiques	375	375				
	Membrane amniotique		4017	6405	5572	0	867
	Ménisque/cartilage		37	42	41	13	0
	Os massif	90	273	326	297	72	0
	Peau	302	58 M ²	37,8 M ²	191	0	6,5 M ²
	Tendon/ligament		362	636	476	329	0
	Tête fémorale	ND	33619	87201	62558	2582	13058
	Tête fémorale cryoconservée		24	1102	1012	1348	0
	Os spongieux viro-inactivé		3257	86075	61546	1234	13058
	Cœur pour Valve	256	256			0	76
	Valve	250	507	229	229	63	0
	Veine	6434	6607	2722	1676	28	33
	Volet crânien ou côte autologue	ND	362	200	200	0	0
Total	NA	NA	NA	76941***	NA	NA	

Tableau BIOV1bis : Résumé de l'activité 2021*

Nature du produit biologique		Quantité totale de lait collecté (en litre)	Quantité totale de lait pasteurisé (en litre)	Quantité totale de lait distribué (en litre)	Nombre d'enfants ayant reçu du lait d'un lactarium
Lait	Lait pasteurisé	NA	74339	33978	ND
	Lait cru	88232	NA	NA	ND
	Lait lyophilisé	NA	NA	ND	ND
	Total	88232	74339	33978***	5258*

* Données non consolidées

** S'entend de et vers les pays européens et les pays tiers

*** hors produits ND.

ND : données non disponible

NA : non applicable

III.Méthodologie

- Contrôle qualité des données

Selon des critères définis a priori dans un plan de validation des données au sein de l'Agence de la biomédecine, des contrôles de cohérences et de données manquantes sont effectués pour les déclarations enregistrées dans l'application BIOVigie. Ce plan de validation, adapté chaque année si besoin, permet de dresser la liste des données à contrôler et le type de contrôles à effectuer.

Les données considérées comme incomplètes ou ambiguës sont signalées aux entités de biovigilance, des compléments d'information leur sont demandés et le Pôle Sécurité Qualité effectue directement dans l'application BIOVigie.

- Révision des données

Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 28/06/2022 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2021

Ainsi, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2021 (ou les années précédentes) mais intervenues au-delà de la date du « gel » de la base, ne sont pas prises en compte dans le présent rapport. Par contre, elles seront présentes dans le rapport 2023 ce qui explique que les données chiffrées sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre et sont considérées comme consolidées au bout de 2 ans.

- Estimation des indicateurs

Les chiffres clés relatifs aux activités de prélèvement/collecte et d'administration/greffe pour l'année 2021 sont présentés dans le tableau BIOV1 dans le chapitre précédent (cf. Chiffres clés d'activités).

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 les incidents, nous ne disposons pas des indicateurs « produits » au moment de la rédaction du rapport.

IV. Bilan des déclarations de biovigilance

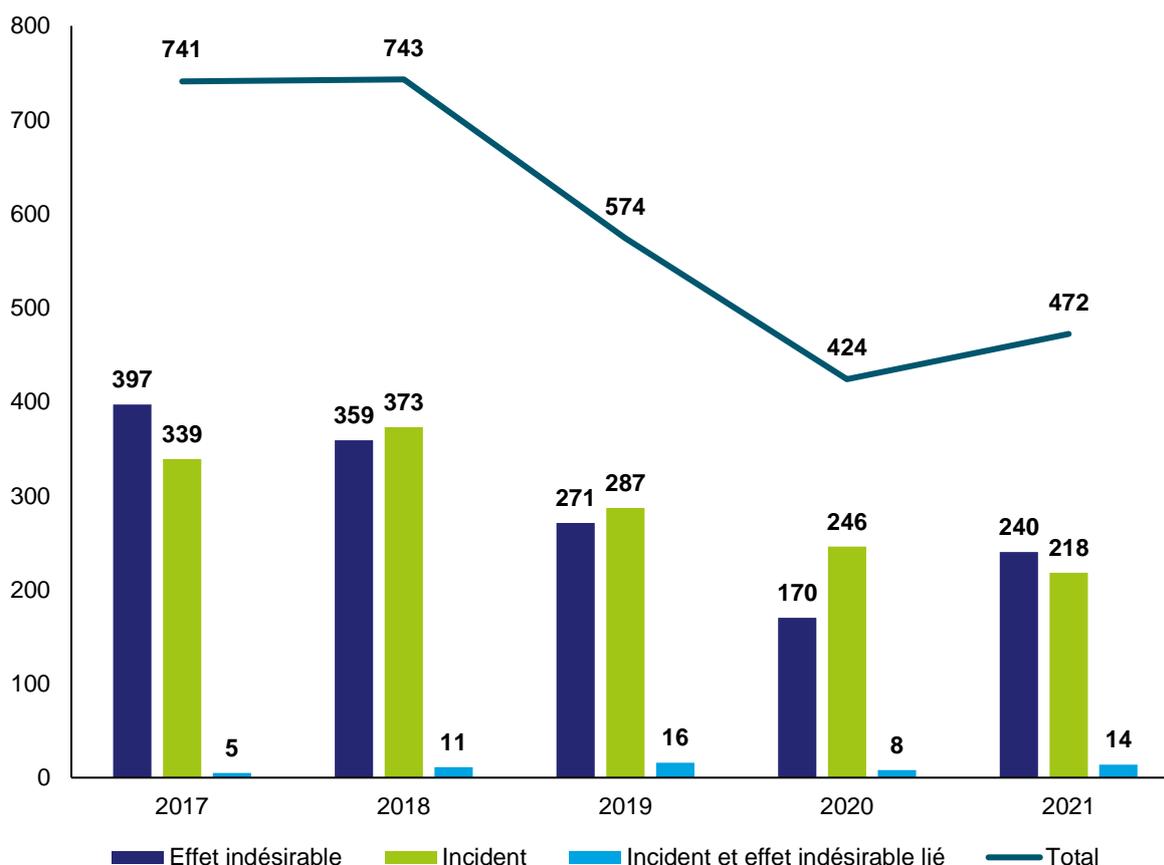
IV.1 Données générales

IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 décembre 2021, l'Agence de la biomédecine a reçu 488 déclarations de biovigilance, dont 16 déclarations hors champ de la biovigilance. Ces déclarations sont exclues du reste de ce rapport.

L'évolution du nombre de déclarations de biovigilance est présentée ci-dessous.

Histogramme BIOV1 : Evolution du nombre total de déclarations entre 2017 et 2021

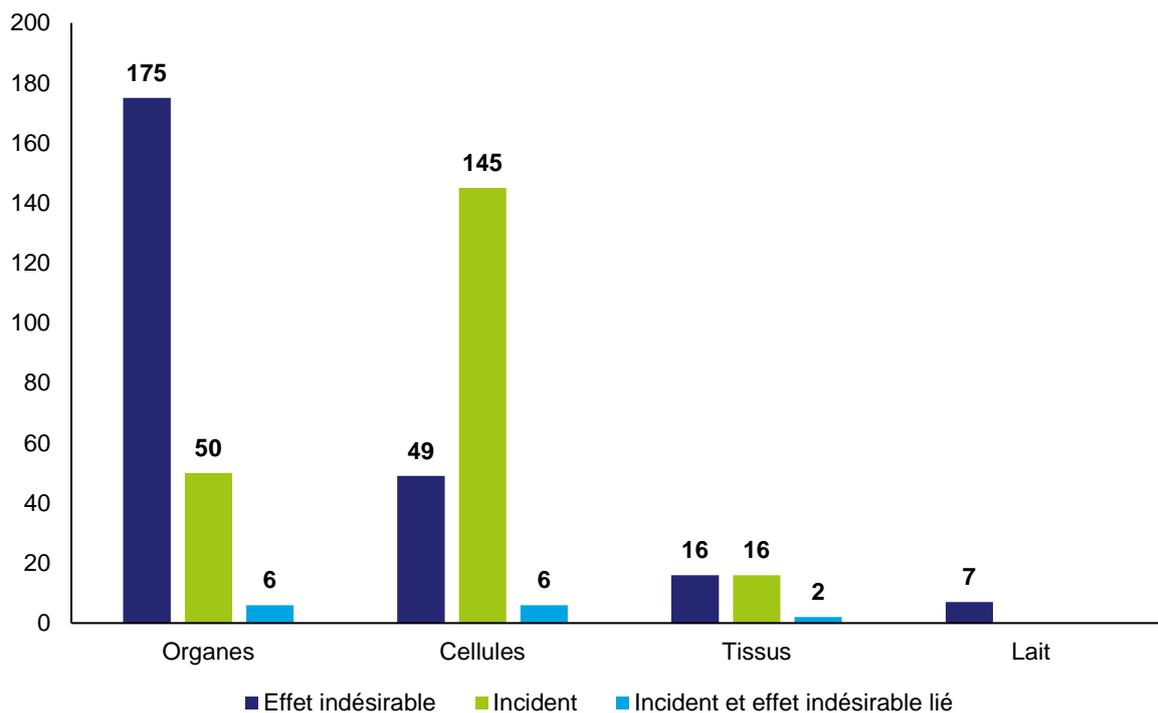


IV.1.2 Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés

Les 488 déclarations de biovigilance sont réparties en 240 effets indésirables, 218 incidents et 14 incidents et effets indésirables liés.

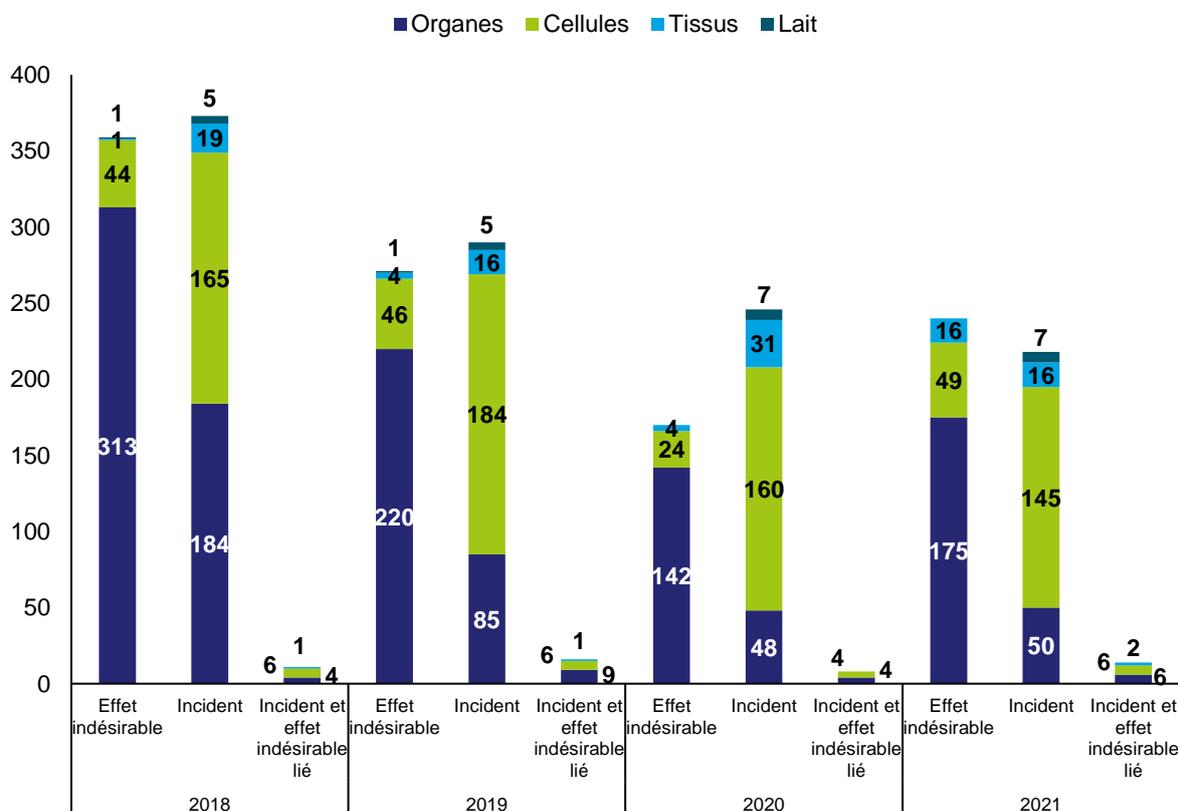
Leur répartition en fonction des domaines concernés est représentée dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV2 : Répartition des déclarations 2021 par domaine concerné



L'évolution de la répartition des déclarations par type d'évènements et selon les domaines d'activités (organes, cellules, tissus, lait) de 2017 à 2021 est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV3 : Evolution de la répartition des déclarations de 2017 et 2021 par domaine d'activité et par type d'évènements



IV.1.3 Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables

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.

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.

Lors de l'envoi des déclarations des effets indésirables, le CLB doit aussi signaler la conséquence de l'effet indésirable envisagé. Les conséquences les plus significatives à renseigner sont différentes selon les domaines envisagés :

- Pour les organes : détransplantation, arrêt fonctionnel du greffon, autres ;
- Pour les cellules : échec de la greffe, autres ;
- Pour les tissus : échec de la greffe, autres.

Ces informations ont essentiellement du sens pour la greffe d'organes et plus particulièrement pour les greffes rénales, hépatiques et pancréatiques et pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il convient par ailleurs de noter que le décès (qui est une conséquence potentielle d'un effet indésirable) est précisé par l'utilisation de l'échelle de gravité via la cotation G5.

IV.1.4 Imputabilité des déclarations d'effets indésirables

Le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable selon une échelle proposée par l'Agence de la biomédecine.

Il s'agit d'une estimation individuelle, pour une déclaration donnée, du lien entre le processus de greffe ou le greffon et la survenue de l'effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus de greffe ou d'administration, la qualité et la sécurité des produits et des greffons, ainsi que leur environnement doivent être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'événement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une estimation initiale qui est réévaluée et modifiée si besoin par le CLB dans la partie B de la fiche de déclaration.

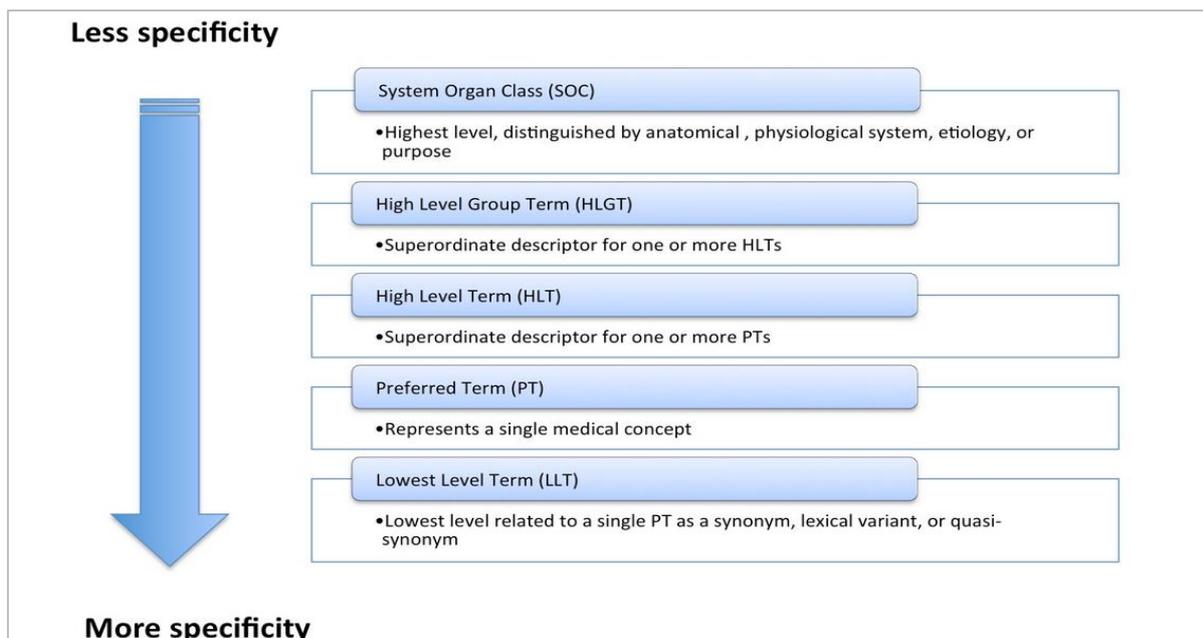
Après réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

IV.1.5 Typage des déclarations d'effets indésirables

Comme pour les années précédentes, 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 qui sont rappelés ci-dessous.

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 2021 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 il a été décidé de ne prendre en compte qu'un seul 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.

IV.1.6 Le délai de déclaration

Concernant les délais de déclaration, le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif à la biovigilance prévoit que les correspondants locaux de biovigilance (CLB) déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine ce qui, en pratique, se traduit par un délai de déclaration ne devant pas excéder 48 heures pour les événements graves.

Le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2021 et la date de constatation de l'événement indésirable est de 57 jours [extrêmes 0 - 744] ± 101 jours et une médiane à 19 jours.

Bien que la biovigilance ait une temporalité distincte de l'alerte et ne nécessite pas une réactivité 24h/24 et 7j/7, il convient de déclarer rapidement les événements entrant dans le champ de la vigilance afin de disposer d'informations précises décrivant les circonstances de survenue de l'événement (contenues dans la partie A de l'application) et réunir tous les éléments nécessaires aux investigations à mener, le cas échéant, pour la mise en œuvre de mesures correctives (partie B).

La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2016 sont présentées dans les tableau ci-dessous.

Tableau BIOV2 : Evolution du délai entre la constatation et la déclaration des évènements indésirables de biovigilance entre 2017 et 2021

Année de la déclaration	Délai*				Total
	<= 1 mois**]1 mois - 6 mois]]6 mois - 12 mois]	> 12 mois	
	%	%	%	%	N
2019	61.7%	25.4%	11.1%	1.7%	574
2020	58.5%	31.3%	8.1%	2.1%	422
2021	66.8%	24.3%	4.3%	4.7%	470

* Délai en jours mesuré entre la date à laquelle l'évènement indésirable est constaté et la date de la déclaration de cet évènement à l'Agence de la biomédecine

** 31 jours

IV.1.7 les déclarations « hors champ »

16 évènements ont été requalifiés comme étant « hors champ » après évaluation par le Pôle Sécurité Qualité des déclarations émises via l'application BIOVigie :

- 11 dans le domaine des organes ;
- 3 dans le domaine des cellules ;
- 2 dans le domaine des tissus.

Pour rappel les définitions des évènements de biovigilance sont les suivantes.

Incident

Un incident grave de biovigilance est le fait d'un **accident ou une erreur liés aux activités** portant sur les organes, les tissus, les cellules et le lait maternel à usage thérapeutique et qui est susceptible d'entraîner :

- Un effet indésirable grave ou inattendu chez les personnes concernées par les activités décrites précédemment ;
- Une perte de greffons.

Deux autres types d'évènements répondent également à la définition d'un incident grave de biovigilance :

- La fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ;
- Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des receveurs.

Effet indésirable

Dans le cadre de la biovigilance, un effet indésirable est une réaction nocive survenant chez les personnes concernées par la biovigilance (donneur(se)s, patient(e)s autologues et receveurs) liée ou susceptible d'être liée aux organes, aux tissus, aux cellules ou au lait maternel à usage thérapeutique.

Un effet indésirable grave est un effet indésirable ayant entraîné la mort ou ayant mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité, ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide.

Un effet indésirable inattendu est effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé des personnes concernées.

IV.1.8 La biovigilance au sein des établissements

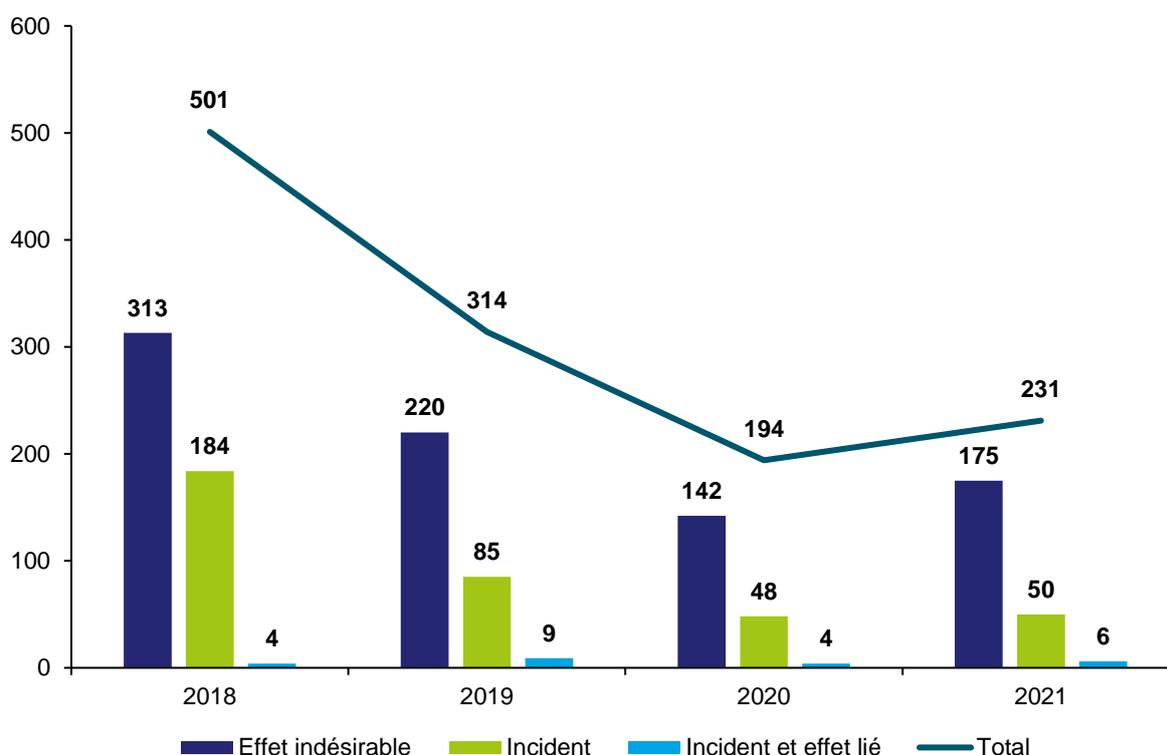
Le nombre de déclarations par centre est présenté dans les tableaux en annexe 1. Les résultats y sont reportés par domaine (organes, tissus, cellules et lait) car les données d'activités sont très hétérogènes selon le type de greffe ou d'administration pour le domaine envisagé.

IV.2 Biovigilance organes

IV.2.1 Les déclarations organes

Le nombre total d'événements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2021 est de 231 déclarations (soient 50 déclarations incidents, 175 déclarations d'effets indésirables et 6 déclarations incidents et effets liés).

Histogramme BIOV4 : Evolution du nombre de déclarations « organes » de 2017 à 2021

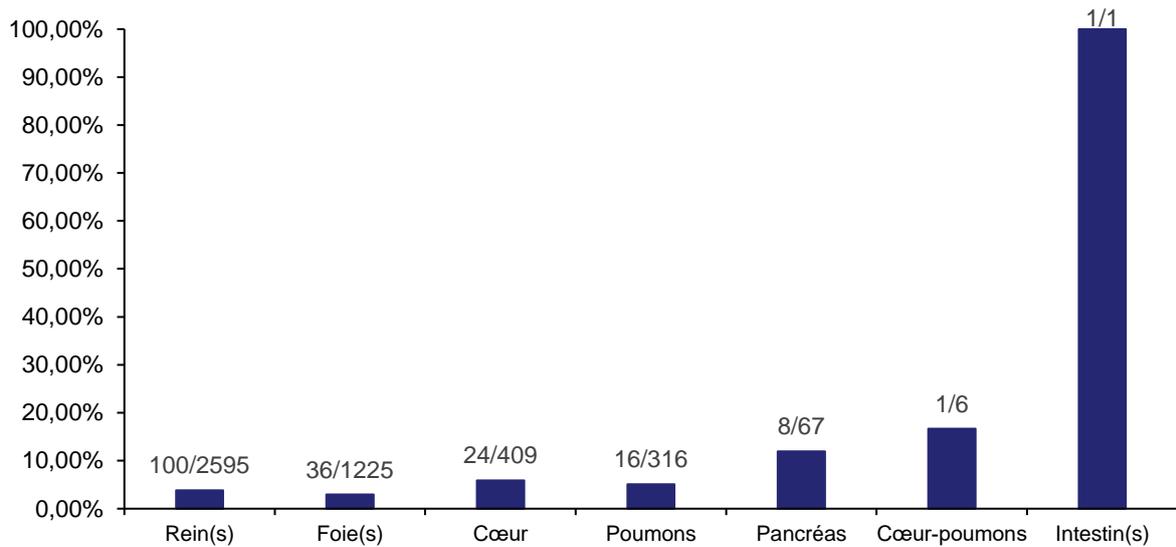


IV.2.2 Les effets indésirables organes

IV.2.2.1 Chiffres clés

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 4,6% (soit 1 effet indésirable toutes les 25 greffes).

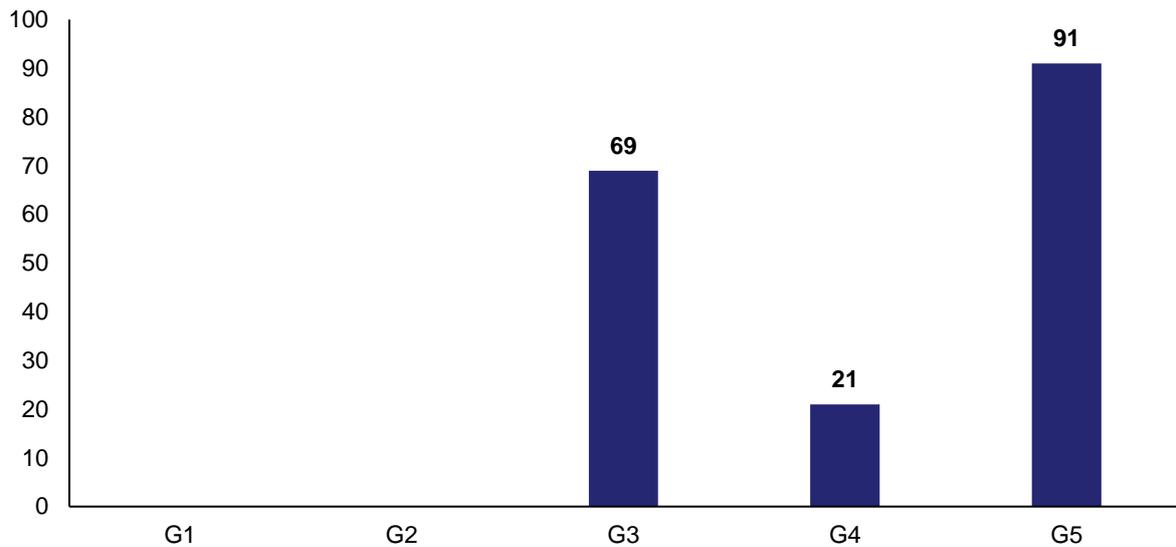
Histogramme BIOV5 : Répartition des EI déclarés par nombre de greffes et par type d'organes en 2021



Gravité

La répartition des effets indésirables organes en fonction de la gravité est présentée ci-dessous.

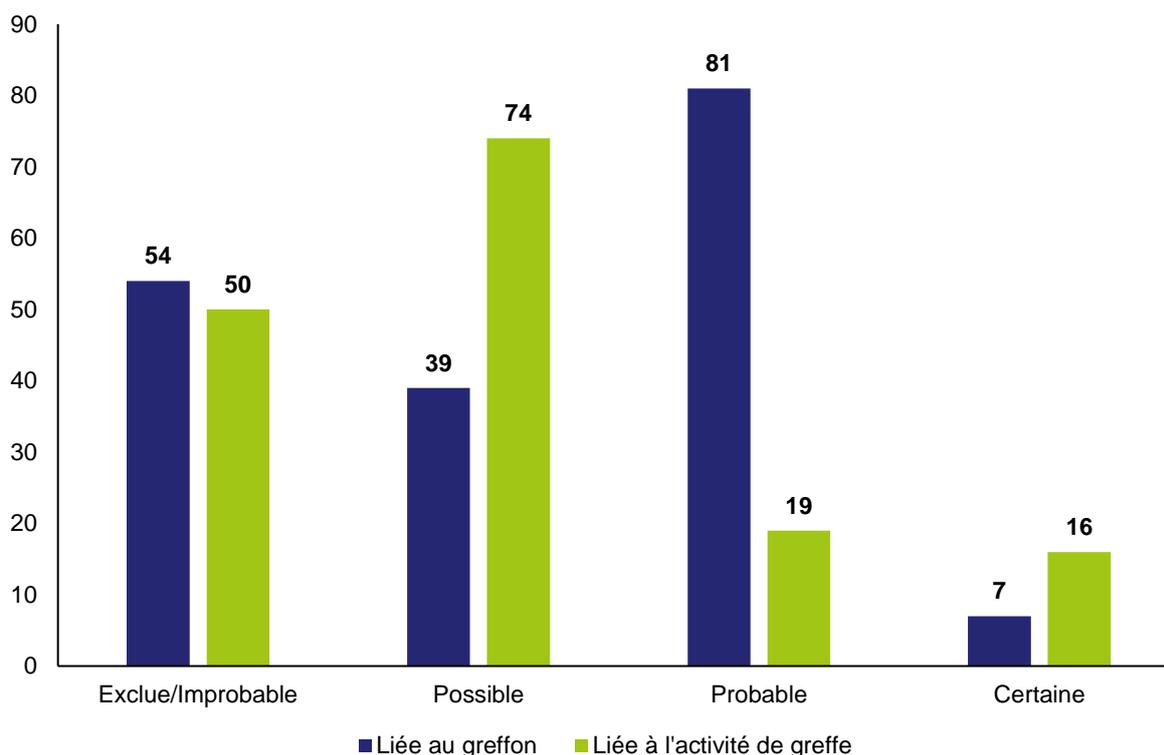
Figure BIOV6 : Répartition des effets indésirables organes selon le niveau de gravité en 2021



Imputabilité

La répartition des effets indésirables organes en fonction de l'imputabilité à la greffe et au greffon est présentée ci-dessous.

Figure BIOV7 : Répartition des effets indésirables « organes » selon le niveau d'imputabilité lié à l'activité et au produit en 2021



Les déclarations d'EI vont être détaillées dans les chapitres suivants par organes greffés.

Toutefois, concernant le groupe typologique MedDRA des « tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) », il peut être intéressant de les regrouper quel que soit le type d'organes.

Les voici détaillées ci-dessous ; à noter que l'imputabilité de leur survenue à la greffe ou au greffon n'a pu être établie pour aucun de ces événements.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (inclus kystes et polypes)	8 décl.
Grefe rein	
Carcinome rénal	2
Découverte à 5 ans post greffe rénale de multiples adénomes tubulo-papillaires de type I, de bas grade sur le greffon rénal ; cet examen est pratiqué sur le greffon détransplanté pour rejet chronique. A noter que ce receveur a eu une 2 ^{ème} greffe d'évolution favorable. Autre(s) receveur(s) <ul style="list-style-type: none"> • Rein droit : évolution favorable post greffe • Foie : pas de nouvelle 	
Découverte à 13 ans post greffe rénale d'un carcinome papillaire sur le greffon au décours d'une biopsie exploratrice pour insuffisance rénale aiguë compliquant une insuffisance rénale chronique. Autre(s) receveur(s) <ul style="list-style-type: none"> • Rein gauche : surveillance régulière par échographie. Pas de suspicion de carcinome à ce stade. 	

Carcinome urothélial	2
Découverte à 7 ans post greffe rénale d'un cancer urothélial au niveau de l'uretère du greffon au décours d'une biopsie exploratrice pour insuffisance rénale aiguë obstructive sur sténose de son anastomose urinaire. Autre(s) receveur(s) <ul style="list-style-type: none"> Rein droit : détransplantation au décours immédiat de la greffe ; nouvelle greffe 2 ans plus tard, évolution favorable. 	
Décès à 1 an post greffe du receveur de rein dans un contexte de carcinome indifférencié urothélial. Autre(s) receveur(s) <ul style="list-style-type: none"> Foie : évolution favorable post greffe. 	
Lymphome	1
Découverte à 6 ans post greffe rénale d'un lymphome B indolent EBV-. Autre(s) receveur(s) <ul style="list-style-type: none"> Rein droit } évolution favorable post greffe Pancréas } Foie : évolution favorable post greffe. Bi-poumons : aucune complication tumorale. 	
Greffe cœur	
Adénocarcinome du poumon	1
Décès à 3 ans post greffe du receveur cardiaque dans un contexte de cancer broncho-pulmonaire; patient toujours sous corticothérapie, Certican® et Cellcept®. Autre(s) receveur(s) <ul style="list-style-type: none"> Rein droit : décès dans un contexte de choc septique sur pneumopathie post AVC hémorragique. Rein gauche : décès sans étiologie retrouvée, pas de notion de cancer lors des visites de suivi. Bi poumons : probable début de bronchiolite oblitérante post-transplantation Foie : évolution favorable post greffe. 	
Greffe foie	
Leucémie/lymphome T chez l'adulte	1
Découverte à 3 mois post greffe hépatique d'un lymphome T. Les examens complémentaires montrent les résultats suivants : infiltration par le lymphome T à grandes cellules de type plutôt T périphérique non spécifique, non associé à l'EBV, lié à l'hôte (XX) et non au greffon. Autre(s) receveur(s) <ul style="list-style-type: none"> Rein gauche : évolution favorable post greffe Rein droit : pas de retour du CLB. 	

Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	1
Découverte à 8 mois post greffe hépatique d'une lymphoprolifération associant un lymphome à grandes cellules B et un lymphome plasmoblastique.	
Autre(s) receveur(s)	
<ul style="list-style-type: none"> • Rein droit : évolution favorable post greffe. Le dossier est présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire : il est décidé <ul style="list-style-type: none"> - La réalisation d'un scanner injecté tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel pendant 3 ans ; - La réalisation d'un dosage de la charge virale EBV et des chaînes légères libres plasmatiques tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans. • Rein gauche : évolution favorable post greffe. 	

IV.2.2.2 Receveurs rein(s)

Les déclarations EI « organes reins » concernent 97 déclarations dont 44 pour le rein droit, 56 pour le rein gauche et 0 pour les greffes rénales de type mono bloc.

Typage

Les EI « organes reins » déclarés en 2021 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV3 : EI receveurs rein(s) par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Rein Droit	Rein Gauche	Rein Mono-Bloc ou Bi-Greffe	Nombre de décl.
Affections vasculaires	52	Thrombose du greffon	17	19	0	36
		Choc hémorragique	1	4	0	5
		Embolie pulmonaire	2	1	0	3
		Choc	0	1	0	1
		Dissection artérielle	1	0	0	1
		Dissection de l'artère rénale	0	1	0	1
		Hématome du rein	1	0	0	1
		Rupture veineuse	1	0	0	1
		Sténose de l'artère rénale	1	0	0	1
		Thrombose artérielle	0	1	0	1
Thrombose veineuse	1	0	0	1		
Infections et infestations	21	Choc septique	3	3	0	6
		Infection à coronavirus	1	2	0	3
		Anévrisme mycotique	0	2	0	2
		Bartonellose	1	1	0	2
		Pneumonie bactérienne	1	1	0	2
		Sarcome de Kaposi	0	2	0	2
		Dengue	1	0	0	1
		Infection à Aspergillus	1	0	0	1
		Infection à VHS (virus Herpès simplex)	1	0	0	1
Pneumocystose	0	1	0	1		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	6	Dysfonctionnement primaire du greffon	3	2	0	5
		Embolie gazeuse	0	1	0	1
	6	Infarctus du myocarde	1	1	0	2

Affections cardiaques		Arythmie cardiaque	1	0	0	1
		Asystolie	0	1	0	1
		Insuffisance cardiaque	0	1	0	1
		Syndrome coronaire aigu	0	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	5	Carcinome rénal	1	1	0	2
		Carcinome urothélial	1	1	0	2
		Lymphome	0	1	0	1
Affections du système immunitaire	4	Rejet humoral	0	2	0	2
		Amylose	1	0	0	1
		Choc anaphylactique	0	1	0	1
ND	2	Septicémie	0	2	0	2
Affections du rein et des voies urinaires	2	Glomérulonéphrite aiguë	1	0	0	1
		Insuffisance rénale aiguë	0	1	0	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	1	Cystinurie	0	1	0	1
Affections gastro-intestinales	1	Ulcère duodénal	1	0	0	1
Total	100		44	56	0	100

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

A 3 mois post greffe, un receveur rénal présente un syndrome inflammatoire. Sur le TDM thoraco-abdomino pelvien, il est par ailleurs découvert des lésions hépatiques et une lame d'épanchement pleural. Le bilan infectieux met en évidence une infection à *Bartonella quintana*.

A 4 mois post greffe, il est pratiqué chez le receveur du rein adelphe, qui présente un syndrome douloureux abdominal, un TDM abdominal qui met également en évidence des lésions hépatiques. Un bilan infectieux est pratiqué et il met en évidence une infection à *Bartonella quintana*.

Le donneur présentait des facteurs de risque de portage d'une infection à *Bartonella* (sans domicile fixe, incurie, gale hyperkératosique) mais les examens complémentaires pratiqués (sérologie et PCR) sont négatifs.

En conclusion, l'hypothèse de la transmission de l'infection *Bartonella quintana* du donneur aux receveurs par les greffes rénales ne peut pas être exclue, elle a donc été qualifiée comme « possible ».

A un mois post greffe, il est constaté la présence de pseudo anévrysmes mycotiques de l'artère iliaque chez le receveur rénal, sans amélioration sous traitement, le greffon est détransplanté. Au moment du prélèvement, le liquide de conservation de ce greffon est positif à *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella oxytoca*. Par ailleurs, les examens bactériologiques réalisés sur le liquide péritonéal du donneur en fin de bloc sont également positifs à *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella oxytoca*.

Les liquide de conservation des autres greffons (rein adelphe et foie) sont également positifs à *Klebsiella oxytoca*, mais il n'a été déclaré aucun effet chez les receveurs.

Pour cette déclaration concernant un incident (contamination du liquide de transport du greffon) et un effet indésirable (pseudo anévrysme mycotique) liés, l'imputabilité au greffon et à la greffe est certaine.

Les recommandations sur la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes sont accessibles sur le site des professionnels de l'Agence de la biomédecine, <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/prevention-de-la-transmission-de-bacteries-et-d-agents-fongiques-aux-receveurs-d-organes-texte-long.pdf>

Un receveur de rein décède à 1 jour post greffe dans un contexte d'embolie pulmonaire massive. Il s'agit d'une deuxième transplantation rénale. Le patient présente dans ses antécédents une néphropathie à IgA et une coronaropathie sévère ayant nécessité la pose de stents.

Cet événement fait l'objet d'une revue de morbi-mortalité, les hypothèses pouvant expliquer cet effet ont été discutées :

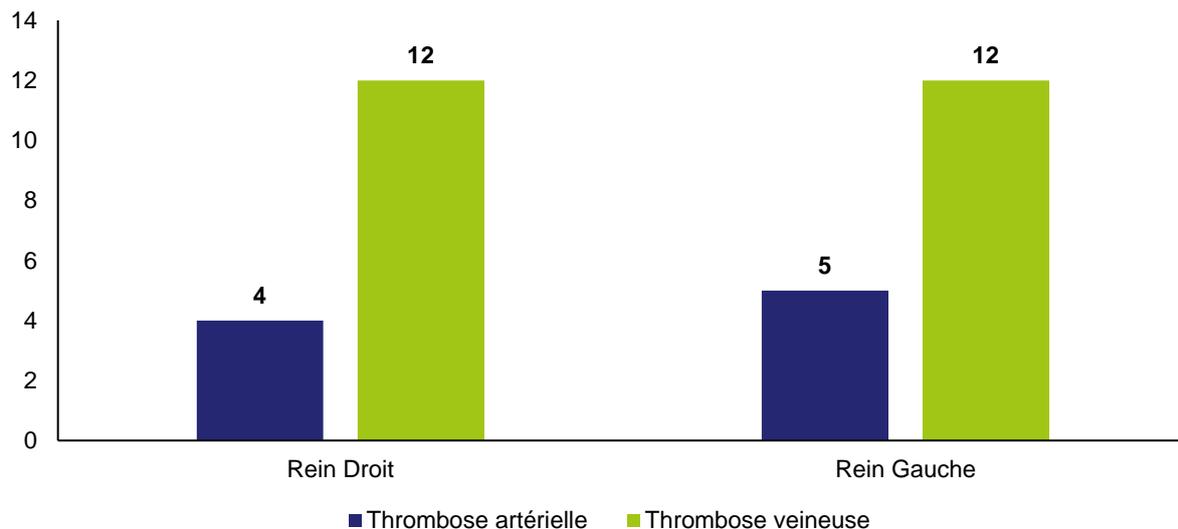
- Embolie pulmonaire par migration d'un caillot formé dans la veine rénale du greffon pendant la période de clampage ;
- Libération de métabolites post ischémie –reperfusion : relargage de protéases, activation plaquettaire, altération des cellules endothéliales avec occlusion capillaire, vasoplégie réfractaire ;
- Infarctus du myocarde per opératoire ;
- Hyperkaliémie qui a pu être favorisée par un écart diététique la veille au soir de la greffe.

Un des facteurs aggravants identifié est le fait que le patient a été greffé le jour prévu pour sa dialyse avec un bilan de la veille et sans connaissance de ses prises alimentaires et médicamenteuses. La famille refuse l'autopsie, l'étiologie formelle du décès ne peut être posée. A souligner que le parcours de soins de ce patient était « atypique », notamment aucune traçabilité des événements de vie rapportés dans les 24h précédant la greffe (patient greffé sans connaissance de ses prises alimentaires et médicamenteuses).

Les thromboses des greffons rénaux

Ce type d'évènement représente une part importante des déclarations de biovigilance en greffe rénale.

Histogramme BIOV8 : Origine vasculaire des thromboses des greffons rénaux en 2021



Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un receveur de rein décède à J6 post greffe dans un contexte de thrombose du greffon suivi de choc septique sur probable translocation digestive.

Le patient présente dans ses antécédents un athérome diffus important, il est alors en dialyse depuis 5 ans.

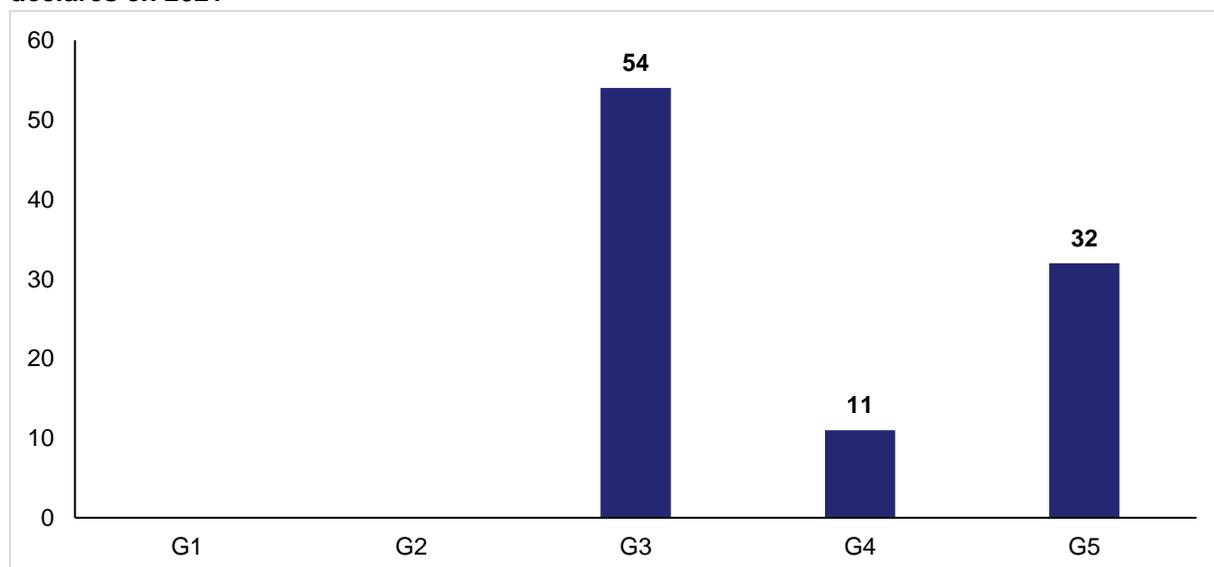
Cet événement fait l'objet d'une revue de morbi-mortalité, les axes d'amélioration identifiés sont les suivants :

- Décision de demander aux radiologues un écho doppler quotidien dans les premiers jours de greffe en cas d'anurie inexplicée ou inattendue par le contexte (en cas de faible risque de retard de reprise de fonction) et/ou en cas de difficulté peropératoire sur le plan vasculaire avec retard de reprise de fonction ;
- Décision que toute greffe doit faire l'objet d'une décision collégiale lors du staff de greffe concernant les modalités de reprises du traitement anticoagulant ou antiagrégant, selon la balance bénéfice / risque ;
- Décision que tous les dossiers des patients de plus de 65 ans doivent faire l'objet d'une évaluation systématique tous les deux ans au staff uro-néphrologique jusqu'à la greffe.

Gravité

L'histogramme BIOV9 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes reins » en fonction de leur gravité finale.

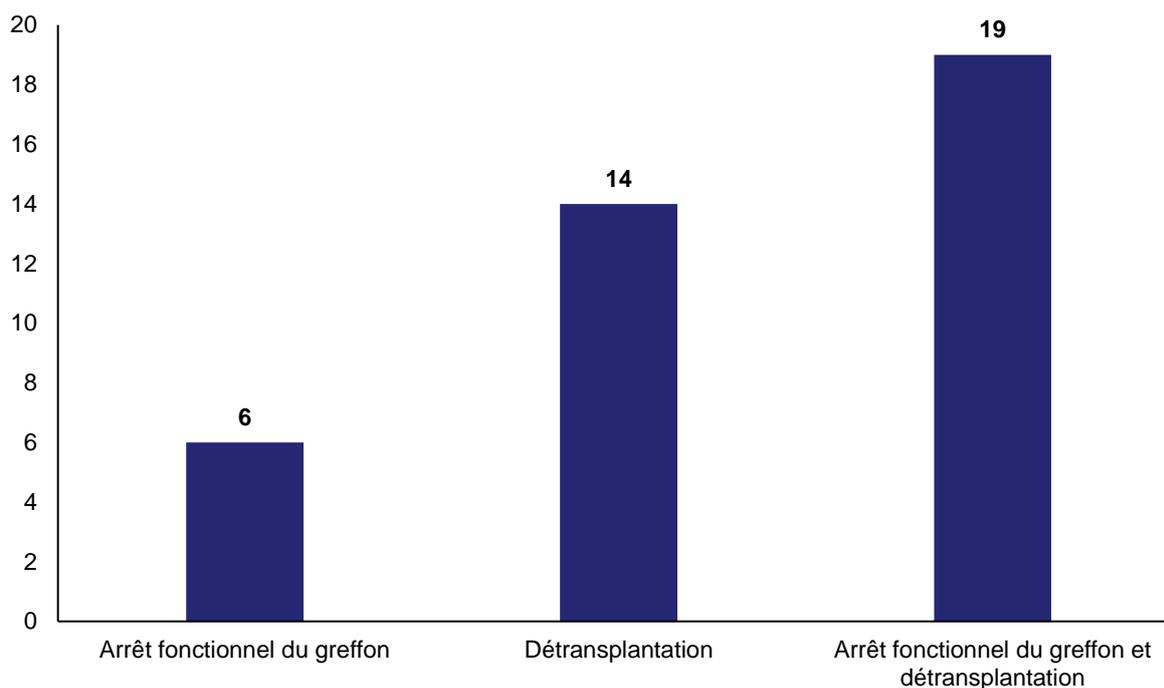
Histogramme BIOV9 : Répartition des effets indésirables « reins » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



Conséquences

Pour les déclarations effets indésirables receveurs reins, il a été déclaré les conséquences reportées dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV10 : Conséquences des effets indésirables « reins » déclarés en 2021



IV.2.2.3 Receveurs foie

Les déclarations EI « organes foie » concernent 36 déclarations dont 36 déclarations pour les greffons « foie total ou entier », 0 déclarations pour les greffons « foie gauche » et 0 déclarations pour les greffons « foie droit ».

Typage

Les EI « organes foie » déclarés en 2021 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV4 : EI receveurs foie par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

EI Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Foie total ou réduit	Foie gauche	Nombre de décl.
Affections vasculaires	12	Choc hémorragique	6	0	6
		Thrombose du greffon	2	0	2
		Hémorragie	1	0	1
		Hémorragie intraventriculaire	1	0	1
		Ischémie mésentérique	1	0	1
		Thrombose veineuse	1	0	1
Infections et infestations	8	Choc septique	3	0	3
		Infection par CMV	1	0	1
		Infection à Nocardia	1	0	1
		Infection à virus de l'herpès humain 8	1	0	1
		Pyélonéphrite aiguë	1	0	1
		Péritonite	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	7	Dysfonctionnement primaire du greffon	4	0	4
		Fracture de vertèbre thoracique	1	0	1
		Nécrose de greffon par lésion de préservation	1	0	1
		Échec de greffe	1	0	1

Affections cardiaques	4	Arythmie cardiaque	1	0	1
		Asystolie	1	0	1
		Choc cardiogénique	1	0	1
		Insuffisance cardiaque	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	2	0	2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2	Leucémie/lymphome T chez l'adulte	1	0	1
		Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Cause de décès inconnue	1	0	1
Total	36		36	0	36

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un receveur de foie décède à 6 mois post greffe dans un contexte initial de thrombose veineuse du greffon compliquée d'un hématome puis de rupture de faux anévrisme de l'artère hépatique.

Cet événement fait l'objet d'une revue de morbi-mortalité.

L'analyse permet de souligner l'absence de réalisation d'une angiographie lors de la constitution de l'hématome péri hilare compressif chez le patient. Elle retrouve plusieurs éléments sur différentes étapes du processus :

- Au niveau du prélèvement : la thrombose des veines sus-hépatiques semble être très probablement d'origine chirurgicale sur des problèmes de longueur du segment de la Veine Cave Inférieure post prélèvement.
- Au niveau de la préparation du receveur : l'anticoagulation curative pour la thrombose des Veines Sus Hépatique aurait probablement participé à l'hématome spontané du hile.
- Au niveau de la greffe : l'artériographie pour exploration de saignement spontané possiblement à l'origine de l'anévrisme de l'artère hépatique est retenue.
- En post greffe : la rupture de l'anévrisme a été responsable d'une cholangite ischémique très grave, elle même source de complications infectieuses qui ont abouti au décès du patient au 6ème mois post greffe.

Les axes d'amélioration identifiés sont les suivants :

- Mise en place ou modification de procédures pour inclure une étape de discussion entre chirurgiens en amont du prélèvement multiple d'organes (PMO) sur la back-table concernant le niveau et les modalités de dissection sus hépatique.
- Mise en place d'une anticoagulation post opératoire ainsi qu'un monitoring sur l'héparinémie en cas de thrombose des veines sus hépatiques non complètes (plutôt que sur le temps de céphaline activée (TCA) qui peut être perturbé en post greffe).

Un receveur de foie décède à J2 post greffe dans un contexte de choc hémorragique et d'absence de reprise de fonction du greffon. Dans ses antécédents, le patient présente une première greffe hépatique 3 ans auparavant pour une cirrhose Nash compliquée de CHC. Il s'agit alors d'une greffe VHB dérogatoire compliquée d'une cholangite ischémique évoluant vers une abcédation hépatique chronicisée pour laquelle la décision est prise d'inscrire le patient pour une nouvelle greffe.

Cet événement fait l'objet d'une revue de morbi-mortalité.

Les axes d'amélioration identifiés sont les suivants :

- Implication des personnels d'anesthésie :
 - Transmission des conclusions de cette RMM ;
 - Point d'attention sur le fait qu'une CEC (circulation extra corporelle) préopératoire ne doit pas être décoagulée ;
- Formation des anesthésistes impliqués dans la transplantation à adapter en prenant notamment en compte l'augmentation du recours à une CEC per greffe. Mise en place d'une réunion entre équipe cardiaque et équipe de chirurgie digestive afin de revenir sur la stratégie spécifique au CEC veino-veineuses per opératoires.

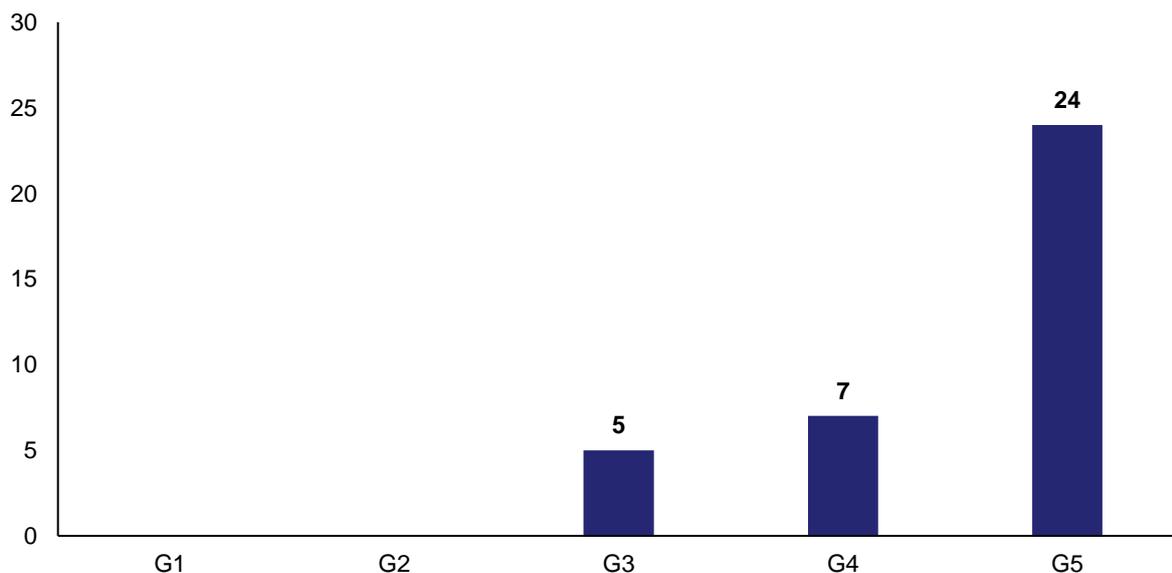
Il y aura donc l'organisation :

- De réunions entre les nouveaux entrants sur les pôles de garde un par un et les médecins anesthésistes réanimateurs référents ;
- D'une session de formation à l'occasion de la mise en activité du nouveau protocole de transplantation hépatique ;
- Les médecins anesthésistes référents (MAR) sont disponibles et demanderont à être sollicités par les nouveaux entrants pour leurs premières transplantations hépatiques complexes, notamment impliquant des CEC veino-veineuses peropératoires.

Gravité

La répartition des déclarations d'EI « organes foie » en fonction de leur gravité finale est présentée ci-dessous.

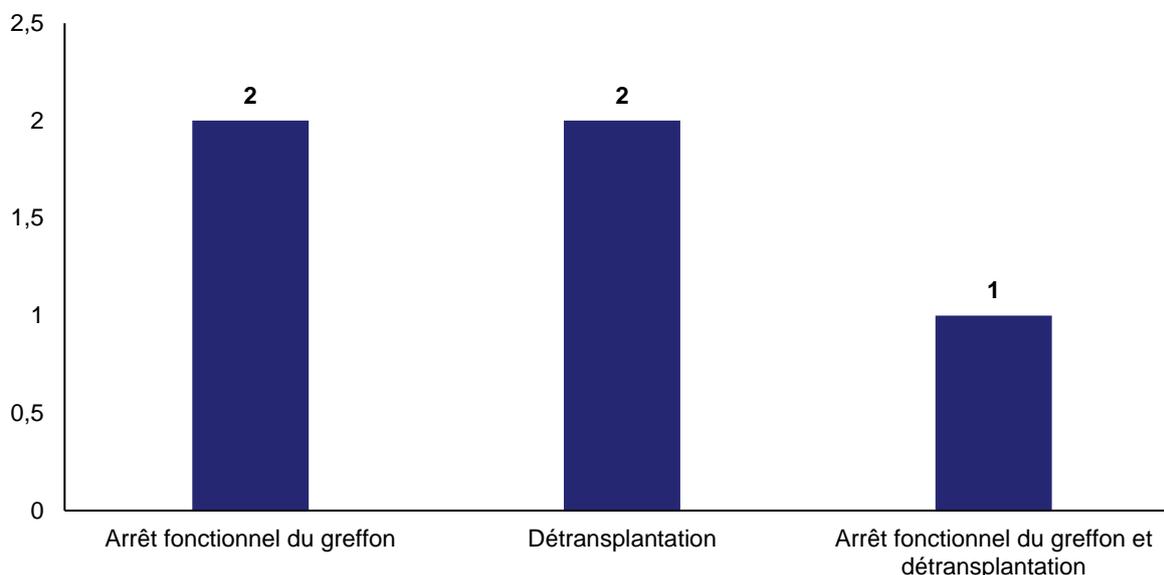
Histogramme BIOV11 : Répartition des effets indésirables « foie » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



Conséquences

Pour les déclarations effets indésirables receveurs foies, il a été déclaré les conséquences reportées dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV12 : Conséquences des effets indésirables « foie » déclarés en 2021



IV.2.2.4 Receveurs cœur

Les déclarations EI « organes cœur » concernent 24 déclarations.

Typage

Les EI « organes cœur » déclarés en 2021 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV5 : EI receveurs cœur par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

EI Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	9	Dysfonctionnement primaire du greffon	9
Affections vasculaires	9	Choc hémorragique	4
		Accident vasculaire cérébral hémorragique	1
		Dissection aortique	1
		Hémorragie	1
		Hémorragie sous-arachnoïde	1
		Syndrome de réponse systémique inflammatoire	1
Affections cardiaques	2	Choc cardiogénique	1
		Tamponnade	1
Affections du système immunitaire	1	Rejet cellulaire aigu	1
Infections et infestations	1	Infection à Aspergillus	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Cause de décès inconnue	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1	Adénocarcinome du poumon	1
Total	24		24

La catégorie « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Dysfonctionnement primaire du greffon » (9 déclarations).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Plusieurs décès de receveurs cardiaques sont déclarés par le même service de greffe.

- Décès à 87 jours post greffe dans un contexte d'accident vasculaire hémorragique massif ;
- Décès à 18 jours post greffe dans un contexte de choc hémorragique ;
- Décès à 3 jours post greffe dans un contexte de dysfonction primaire du greffon et de choc ;
- Décès à 2 jours post greffe dans un contexte de dysfonction primaire du greffon et d'ischémie mésentérique étendue ;
- Décès à 2 jours post greffe d'un patient de 2 ans dans un contexte de syndrome de réponse systémique inflammatoire et d'accident vasculaire cérébral ischémique.

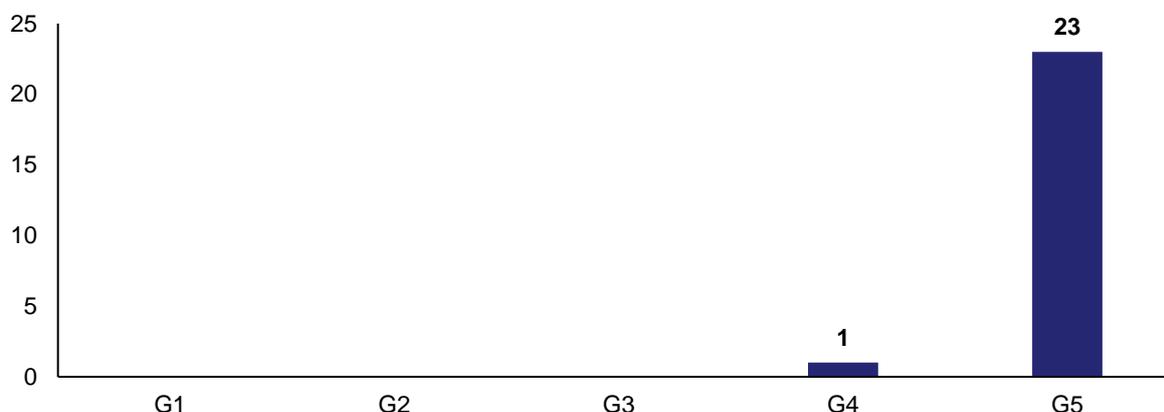
Ces effets indésirables font l'objet d'une revue de morbi-mortalité. Les axes d'amélioration proposés sont les suivants :

- Discuter avec le radiologue l'indication d'une artériographie après un scanner injecté, en cas de reprise chirurgicale pour hémostase à plus de 7 jours de la transplantation ;
- Mise en place d'une formation des IDE, à la détection précoce d'un état de choc en particulier avant un transfert ;
- Suivre le protocole de maintien d'une DO2 optimale per circulation extracorporelle (CEC) ;
- Mise en place d'un protocole de base post opératoire pour le maintien/sevrage des inotropes/vasoconstricteurs/vasodilatateurs ;
- Si présence d'un cathéter péritonéal, faire un drainage de l'ascite avant la chirurgie avec prélèvement pour analyse microbiologique et perfusion compensatoire d'albumine ;
- Evaluation musculaire et nutritionnelle avant l'inscription sur liste de greffe, chez patient avec désadaptation importante, sans rééducation cardiaque possible ;
- Définir les critères hémodynamiques de l'ECMO post Bi-VAD (biventricular assist devices) ;
- Personnaliser le protocole de transplantation pédiatrique en particulier concernant, l'immunosuppression et l'antibiothérapie.

Gravité

La répartition des déclarations d'EI « organes cœur » en fonction de leur gravité finale est présentée ci-dessous.

Histogramme BIOV13 : Répartition des effets indésirables « cœur » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



IV.2.2.5 Receveurs poumons

Les déclarations EI « organes poumons » concernent 16 déclarations.

Typage

Les EI « organes poumons » déclarés en 2021 sont classés selon MedDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV6 : EI receveurs poumons par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

EI Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Poumons	Poumon Droit	Poumon Gauche	Bi-Poumons	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	7	Choc hémorragique	0	0	0	3	3
		Accident vasculaire cérébral ischémique	0	0	0	1	1
		Embolie pulmonaire	0	0	0	1	1
		Hématome cérébral	0	0	0	1	1
		Syndrome de réponse systémique inflammatoire	0	0	0	1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	5	Dysfonctionnement primaire du greffon	0	1	0	2	3
		Embolie gazeuse	0	0	0	1	1
		Lésion vasculaire	0	1	0	0	1
Infections et infestations	2	Pneumonie bactérienne	0	0	1	0	1
		Pneumonie à légionnelle	0	0	0	1	1
Affections cardiaques	1	Insuffisance ventriculaire droite aiguë	0	1	0	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	Pleurésie	0	0	0	1	1
Total	16		0	3	1	12	16

La catégorie « Affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Choc hémorragique » (3 déclarations).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Plusieurs décès de receveurs de poumons sont déclarés par le même service de greffe pulmonaire.

- Décès à 10 jours post greffe dans un contexte de fibrose évoluée ;
- Décès à 9 jours post greffe dans un contexte de choc septique puis cardiogénique ;
- Décès à 40 jours post greffe dans un contexte de choc septique ;
- Décès à 3 jours post greffe dans un contexte de choc vasoplégique réfractaire ;
- Décès à 36 jours dans un contexte de choc cardiogénique ;
- Décès à 96 jours post greffe dans un contexte de choc hémorragique, de choc cardiogénique et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) sur surdosage en Tacrolimus® et Cefepime compliqué d'état de mal épileptique.

Ces effets indésirables font l'objet d'une revue de morbi-mortalité. Les axes d'amélioration proposés sont les suivants :

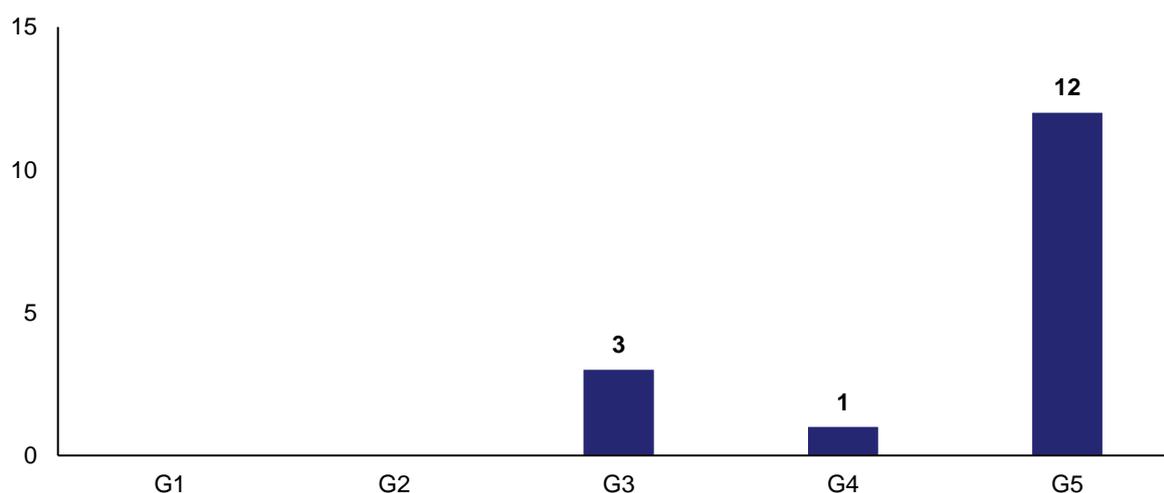
- Afin d'améliorer les pratiques en cas de complications non comprises, l'autopsie sera évoquée systématiquement aux patients au moment de la greffe ;

- En cas de signes neurologiques, penser à évoquer le PRES ;
- En cas d'hépatite, penser à évoquer les hépatites à l'amiodarone ;
- Concernant l'utilisation du Tacrolimus® en traitement immunosuppresseur, un modèle pharmacocinétique pour limiter le surdosage sera proposé et la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale sera adaptée ;
- Concernant la gestion de l'hypocalcémie sous citrate lors des dialyses, des simulations sont prévues avec les IDE de réanimation pour en améliorer le dépistage et la prise en charge ;
- Concernant les patients sous ECMO VV ou ECMO VA : il est envisagé de réaliser systématiquement un scanner à la fin du bloc opératoire et de rediscuter conjointement avec les chirurgiens des critères de pose d'ECMO VA per opératoire ;
- Concernant les critères d'inscription en super urgence : il est envisagé de ne plus inscrire en SU les patients dépassant les âges limites et de prévoir une réévaluation quotidienne multidisciplinaire systématique au moment de la prolongation de la SU à partir de J7.

Gravité

L'histogramme BIOV14 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes poumons » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

Histogramme BIOV14 : Répartition des effets indésirables « poumons » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



IV.2.2.6 Receveurs cœur-poumons

Les déclarations EI « organes cœur -poumons » concernent 1 déclaration.

Typage

Les EI « organes cœur-poumons » déclarés en 2021 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV7 : EI receveurs cœur-poumons par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	1	Choc hémorragique	1
Total	1		1

La catégorie « Affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Choc hémorragique » (1 déclaration).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une patiente porteuse d'une cardiopathie congénitale complexe comprenant notamment des anastomoses systémico-pulmonaires chirurgicales est inscrite pour une greffe cardio-pulmonaire en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques.

La patiente décède sur table d'un shunt systémico-pulmonaire massif et persistant pendant la greffe au démarrage de la CEC.

Une RMM est organisée dans le service pour discussion de cet événement et du contexte plus général de la greffe cardio-pulmonaire.

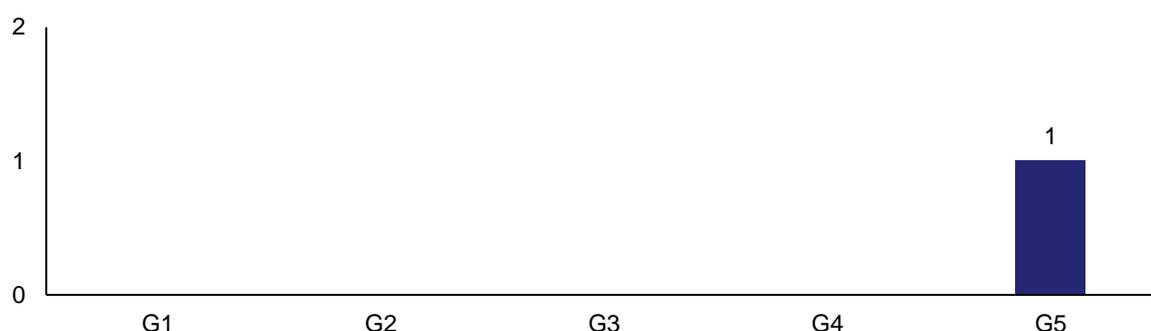
Des axes d'amélioration sont envisagés :

- Pour tous les patients déjà inscrits sur liste et tous les patients prochainement inscrits, il est décidé de réaliser une discussion collégiale comprenant à la fois l'équipe de chirurgie thoracique, qui détient l'expertise en greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire, et l'équipe de chirurgie cardiaque congénitale, qui détient l'expertise dans la gestion peropératoire des patients cardiopathes congénitaux, ainsi que les équipes d'anesthésie-réanimation adulte et pédiatrique afin de définir une stratégie de prise en charge peropératoire précise. Les conclusions de cette discussion seront tracées dans le dossier médical.
- Le jour de l'intervention, selon la complexité de la cardiopathie, il est convenu que soient présents en salle d'intervention une double équipe d'anesthésie (adulte et pédiatrique) et une double équipe de chirurgie (thoracique et cardiaque congénitale), comme établi au préalable lors de la discussion collégiale.

Gravité

L'histogramme BIOV15 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes cœur-poumons » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

Histogramme BIOV15 : Répartition des effets indésirables « cœur poumons » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



IV.2.2.7 Receveurs pancréas

Les déclarations EI « organes pancréas » dans le cadre d'une greffe simple concernent 8 déclarations.

Typage

Les EI « organes pancréas » déclarés en 2021 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV8 : EI receveurs pancréas par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	7	Thrombose du greffon	5
		Ischémie de la greffe	1
		Thrombose artérielle	1
Infections et infestations	1	Péritonite	1
Total	8		8

La catégorie « Affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Thrombose du greffon » (5 déclarations).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Plusieurs déclarations de détransplantations de pancréas sont effectuées par le même service.

- Détransplantation du pancréas à 23 jours post greffe dans un contexte de fistule digestive liée à une ischémie du greffon duodénal ;
- Détransplantation du pancréas à 20 jours post greffe rein-pancréas dans un contexte de fistule digestive et de péritonite ;
- Détransplantation du pancréas à 11 jours post greffe dans un contexte de péritonite stercorale sur fistule au niveau du greffon duodénal.

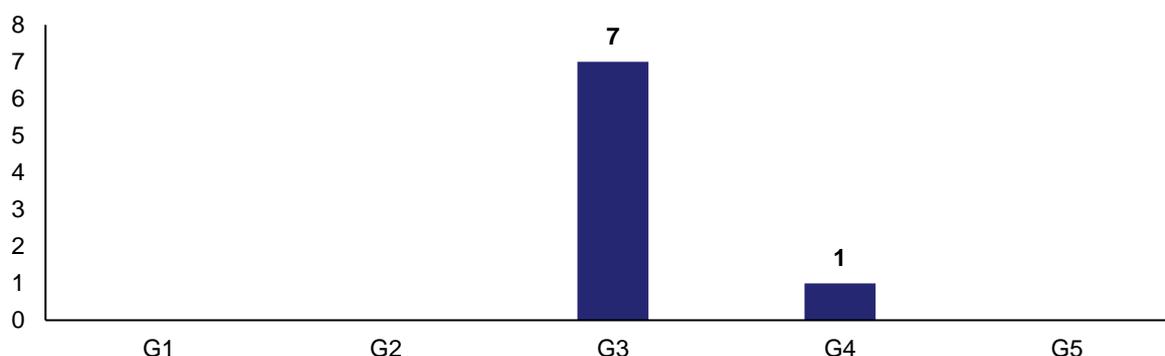
Ces effets indésirables font l'objet d'une revue de morbi-mortalité. Les axes d'amélioration proposés sont les suivants :

- Une révision de la technique de fermeture duodénale lors de la préparation du greffon pancréatique. Cette fermeture devra être réalisée avec un soin particulier en évitant toute fermeture ischémisante ;
- Une étude de la vascularisation du greffon au déclantage du greffon pancréatique dans la limite de l'accessibilité à l'outil au bloc d'urgence à des horaires non prévisibles ;
- De pratiquer un test à la fluorescéine au déclantage pour mieux repérer la fistule digestive ;
- De modifier les posologies de stéroïdes et de faire un bilan des dossiers faisant état de fistules digestives.

Gravité

L'histogramme BIOV16 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes pancréas » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

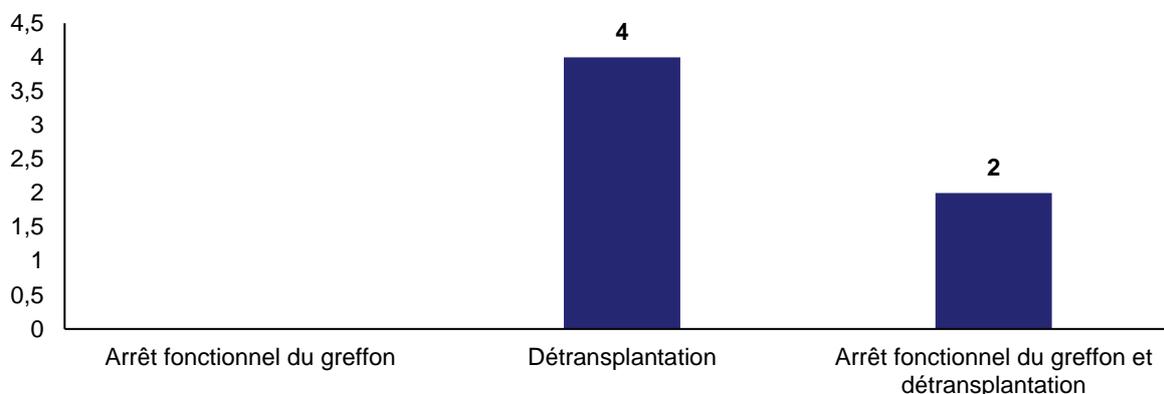
Histogramme BIOV16 : Répartition des effets indésirables « pancréas » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



Conséquences

Pour les déclarations effets indésirables receveurs pancréas, il a été déclaré les conséquences reportées dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV17 : Conséquences des effets indésirables « pancréas » déclarés en 2021



IV.2.2.8 Receveurs multigreffes

Les déclarations EI de receveurs bénéficiant d'une multigreffe concernent 24 déclarations.

Typage

Les EI multigreffes déclarés en 2021 sont classés selon MEEdra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV9 : EI receveurs multigreffes par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

Organes	EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	Nombre de déclarations	
Cœur-Rein	Infections et infestations	Choc septique	1	
Foie-Intestin	Affections vasculaires	Hémorragie	1	
Foie-Rein	Affections cardiaques	Asystolie	1	
		Insuffisance ventriculaire droite aiguë	1	
	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1	
	Infections et infestations	Infection à Aspergillus	1	
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion vasculaire		1
Pancréas-Rein	Affections cardiaques	Choc cardiogénique	1	
	Affections du système immunitaire	Rejet cellulaire aigu	1	
	Affections gastro-intestinales	Ulcère duodéal	1	
	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	6	
		Choc hémorragique	2	
		Accident vasculaire cérébral hémorragique	1	
		Hémorragie sous-arachnoïde	1	
		Ischémie de la greffe	1	
		Thrombose artérielle	1	
		Infections et infestations	Péritonite	1
	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Lymphome	1	
Total		24		

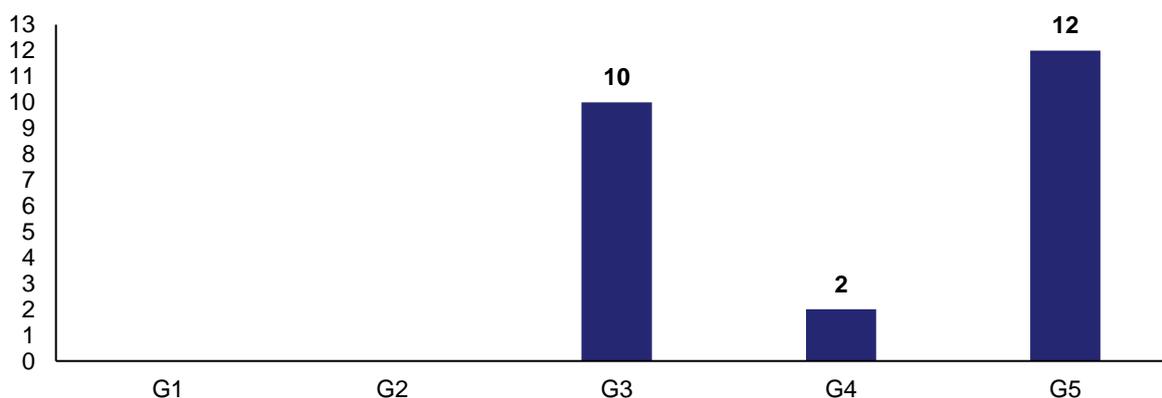
Pour les déclarations ci-dessus, deux cas de figures sont possibles :

- Soit l'EI ne s'est manifesté que sur un seul des organes greffés, par exemple, thrombose du greffon pancréatique uniquement dans le cadre d'une bi-greffe pancréas-rein et dans ce cas-là ; l'organe atteint est celui de la colonne 1 ;
- Soit l'EI est plus général, par exemple choc hémorragique et concerne les deux organes greffés qui ont été reportés sans ordre particulier dans les 2 colonnes des greffons concernés.

Gravité

L'histogramme BIOV18 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI multigreffes en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

Histogramme BIOV18 : Répartition des effets indésirables « multigreffes » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



IV.2.2.9 Autres greffes

Une déclaration concerne un autre type de greffon (intestin) et est survenu en post greffe multiple (foie et intestins).

Typage

Les EI « autres greffes » déclarés en 2021 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV10 : EI receveurs autres greffes par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2021

Organes	El Typo BIOVigie SOC	El Typo BIOVigie PT	Nombre de déclarations
Intestin	Affections vasculaires	Hémorragie	1
	Total		1

Gravité

En 2021, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 100% (n= 13) des effets rapportés.

IV.2.2.10 Donneurs vivants

Il n'y pas eu de déclaration d'effet indésirable concernant les donneurs vivants d'organes (foie et reins) via le dispositif de biovigilance en 2021. Toutefois, certains événements indésirables peuvent être colligés dans la base de données « Cristal Donneur Vivant » de l'Agence de la biomédecine.

Le recueil des données 2021 est en cours et celles-ci ne sont pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport 2021 mais la Direction Prélèvement Greffes Organes Tissus (DPGOT) a transmis ci-après les données de 2004 à 2020.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre de donneurs	122	197	246	235	221	223	283	301	356	401	514	547	576	611	540	509	390
Nombre de donneurs avec au moins une complication	40	58	70	75	70	81	106	115	143	169	216	208	139	107	210	218	157
Réhospitalisations	3	7	7	5	7	4	13	14	13	13	21	28	31	18	16	13	16
dont réinterventions	3	1	2	2	4	0	4	4	6	9	7	4	4	2	2	4	6
Saignements	3	1	4	2	8	2	5	8	9	9	10	5	1	0	12	5	8
Complications réno-vasculaires	5	15	14	16	5	7	6	13	15	13	13	10	0	0	8	3	5
dont complications urologiques	0	1	1	0	1	2	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
dont hypertension artérielle (jusqu'en 2016)	3	4	5	9	2	2	1	8	7	4	5	7	0	0	0	0	0
dont insuffisance rénale aiguë	3	10	8	7	2	3	3	4	9	6	8	5	0	0	8	3	5
dont dialyse	0	0	0	0	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Complications thrombo-emboliques	0	4	0	1	0	3	4	3	4	4	10	2	5	3	2	0	1
dont embolie pulmonaire	0	2	0	1	0	1	1	1	1	2	3	2	3	3	0	0	1
Infections	12	8	14	10	10	13	28	25	38	43	41	39	33	36	30	25	20
dont infections urinaires	6	4	4	7	5	6	13	11	19	21	15	18	13	7	7	12	9
dont infections de paroi	4	2	7	2	3	5	11	6	16	15	15	14	11	15	16	10	10
dont septicémie	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
Complications pulmonaires (sauf infection et embolie)	3	3	5	5	4	3	7	8	7	13	10	13	18	8	18	7	7
Douleurs post-opératoires	24	35	39	49	53	60	78	76	87	108	149	135	35	20	133	149	114
Autres complications	5	2	3	5	9	5	9	6	18	16	30	22	24	13	40	38	44

Les saignements incluent hématome de la loge rénale et hémorragie.

Les complications pulmonaires incluent bronchospasme, pneumopathie, atélectasie, pneumopéritoine et autres complications pulmonaires.

Les infections incluent infections urinaires, pyélonéphrites, infection de la paroi, septicémies et autres infections.

Les infections urinaires incluent infections urinaires et pyélonéphrite.

Les complications thromboemboliques incluent phlébites, embolies et complications thromboemboliques autres

Changement dans les formulaires Cristal entre février 2016 et juin 2018. Résultats à prendre avec précaution pendant cette période

Données extraites de la base CRISTAL le 02/03/2022

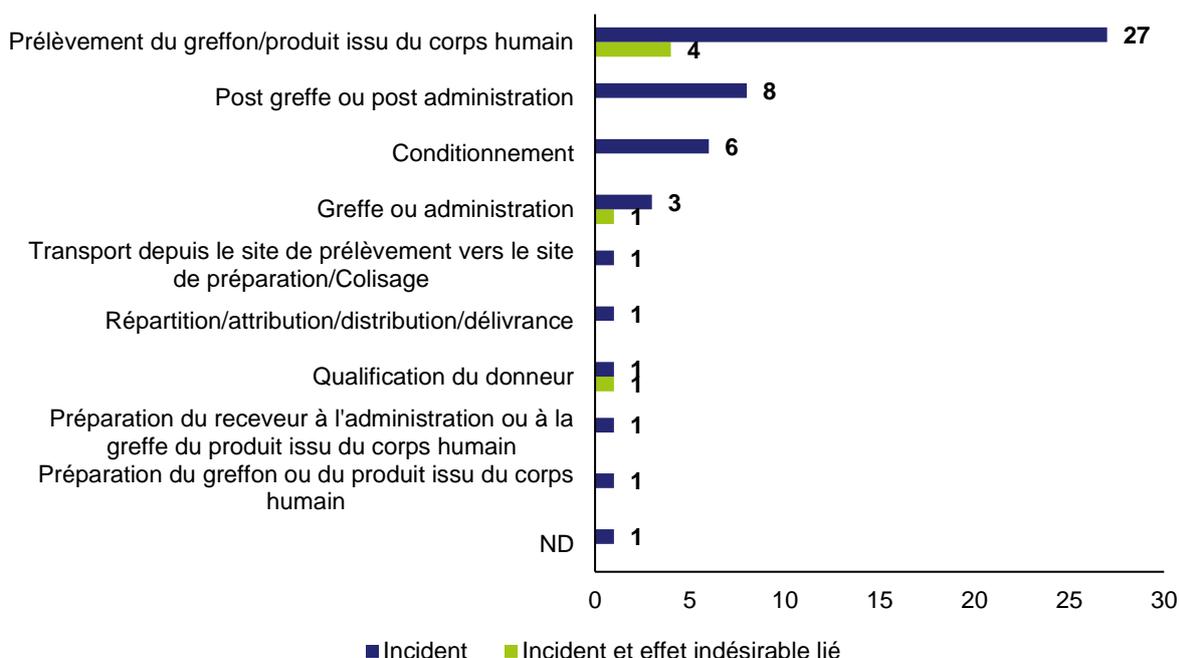
IV.2.3 Les incidents organes

IV.2.3.1 Chiffres clé incidents organes

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « organes » déclarés au cours de l'année 2021 est de 56 déclarations (soient 50 déclarations incidents et 6 déclarations incidents et effets liés).

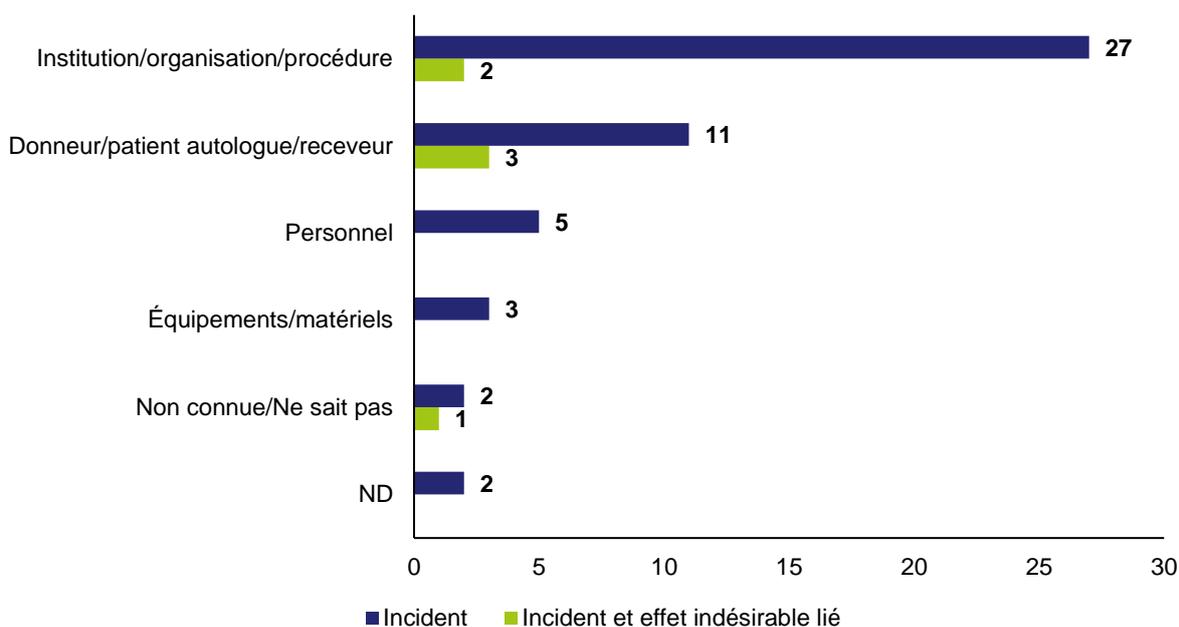
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée ci-dessous.

BIOV19 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2021



La répartition des incidents par cause représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV20 : Répartition des incidents par cause en 2021



IV.2.3.2 Répartition des incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques identifiées dans les déclarations organes de biovigilance a été mis en place en 2021.

La répartition des incidents déclarés en 2021 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV11 : Répartition des incidents « organes » par thématiques en 2021

Thématiques Organe	Nombre de déclarations
Information post don	11
Lésions vasculaires du greffon	10
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement, du transport ou de la greffe	9
Contamination à agents infectieux du liquide de transport du greffon *	7
Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)	6
Conditionnement inapproprié des greffons	5
Autres	3
Incidents relatifs à l'installation de la CRN	3
Anomalie(s) lors du process d'identification	1
Autres lésions chirurgicales	1

a. Contamination du liquide de transport du greffon

Les contaminations infectieuses des liquides de conservation (à agents bactériens seuls, à agents fongiques seuls ou à agents bactériens et fongiques) ne sont pas enregistrées dans la base de biovigilance. Elles sont colligées dans une autre application opérationnelle de l'Agence, CRISTAL Green. C'est pourquoi bien que répondant à la définition d'un incident de biovigilance elles ne sont pas reportées au total des incidents.

La plupart de ces incidents n'ont pas entraîné d'effet indésirable ; dans le cas contraire les déclarations seront détaillées dans le chapitre « effet indésirable » et doivent absolument, dans ce cas précis, faire l'objet d'une déclaration de biovigilance.

Tableau BIOV11 bis : 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.

Organes	Liquide de conservation positif à bactéries	Liquide de conservation positif à agents fongiques	Liquide de conservation positif à agents fongiques et bactéries	Total
Cœur	91	1	0	92
Cœur poumons	6	0	0	6
Foie	819	23	48	890
Intestin	3	0	0	3
Pancréas	32	2	26	60
Poumon	185	12	70	267
Rein	698	31	41	770
Total	1834	69	185	2088

Il arrive cependant que des déclarations soient émises directement par les CLB.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un patient présente un choc septique en post-transplantation hépatique. Le liquide de conservation du greffon hépatique est positif à *Klebsiella aerogenes* et *Candida albicans*.

L'évolution clinique du patient est favorable.

A noter que le receveur pulmonaire droit du même donneur présente également une manifestation infectieuse, une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à *Klebsiella aerogenes*. Les autres receveurs n'ont pas présenté d'effet indésirable lié à un problème infectieux sur le liquide de transport.

b. Résultat(s) erronés du bilan donneur

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

c. Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis (sérologies ou PCR non faites, résultats reçus en retard, extemporané ou examens d'anatomopathologie non disponibles, contrôle ultime impossible, ...)

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

d. Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement (retards, ...)

Cette catégorie d'incident est le fait de 9 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une ARS informe l'Agence de la biomédecine de la perte d'un greffon rénal qui lui a été signalé lors d'une déclaration d'EIGS. Une déclaration de biovigilance est émise par l'ABM ; les CLB concernés sont invités à la compléter.

L'évènement survient pendant un prélèvement multi-organes (les 2 reins et le foie). Après la sortie de l'équipe de prélèvement des reins du bloc opératoire, le greffon rénal droit n'est pas « localisé » ; il est finalement retrouvé par l'infirmière du bloc opératoire dans le container DASRI. L'équipe de greffe est informée, des consignes de décontamination sont données par le chirurgien mais finalement il est décidé de ne pas greffer ce rein droit qui est envoyé en anatomopathologie pour destruction.

Dans les suites de cet évènement, une RMM est mise en place.

Une chronologie de l'évènement est effectuée, les causes immédiates de survenue et les causes profondes sont identifiées.

Un plan d'action est mis en place :

- Réalisation d'un « tryptique » sous forme de fiches reprenant les points essentiels pour le bon déroulement d'un prélèvement multi-organes au bloc opératoire ;
- Harmonisation, validation et mise en place d'une check liste de prise en charge d'un donneur au bloc opératoire ;
- Mise en place de formations destinées et adaptées aux infirmiers de bloc opératoire diplômés d'Etat (IBODE) de l'établissement ;
- Installation d'une machine à glace au bloc opératoire ;
- Check liste du matériel de prélèvement et du matériel apporté par l'équipe du site de greffe ;
- Rappel des règles de bonnes pratiques de conditionnement de l'organe.

e. Anomalies du déroulement opératoire (chute d'objets, ...)

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

f. Lésions vasculaires du greffon

Cette catégorie d'incident est le fait de 9 déclarations en 2021.

La plupart des incidents faisant état de lésions vasculaires du greffon sont le fait de lésions sur les greffons rénaux et aboutissent à la non utilisation des greffons concernés. La mise en place d'enquêtes dans les suites de ces incidents n'est pas toujours facile car elle implique plusieurs acteurs, l'équipe de l'établissement de prélèvement, l'équipe de prélèvement effective et l'équipe de greffe. Il est important de préciser que la biovigilance n'est pas la recherche de la faute mais la recherche d'une solution qui évitera que l'évènement ne se reproduise.

Par ailleurs, du fait des nombreuses déclarations de biovigilance rapportant des pertes de greffons, l'Agence de la biomédecine a mené une réflexion (cf. chapitre V.4 Les pertes de greffons) dans le but de :

- Clarifier le périmètre des événements répondant à la définition d'un incident grave de biovigilance impliquant la perte de greffon ;
- Améliorer la gestion et l'analyse de ces incidents avec, notamment, la possibilité de mettre en place des actions au niveau local (revue de l'organisation et des procédures) ou national (rédaction de recommandations à destination des professionnels).

g. Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)

Cette catégorie d'incident est le fait de 6 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

A l'arrivée du rein au centre de greffe, il est constaté des lésions importantes de l'uretère du greffon ; celui-ci est pelé jusqu'au niveau du pyélon et est complètement dévascularisé. De plus, il est également constaté une décapsulation du pôle inférieur et un patch artériel abimé par une fixation non conventionnelle sur les canules droites de la LifePort® (fils de Vicryl noués de façon circulaire, avec fragilisation de l'intima).

Il est décidé de ne pas continuer le processus de greffe car le risque de nécrose urétérale imposerait une anastomose pyélo-urétérale qui pour le receveur initialement envisagé risquerait d'entraîner un risque de complication urinaire.

L'équipe de prélèvement est sollicitée ; il n'a été identifié aucune difficulté particulière pendant le prélèvement qui a été assuré par l'équipe sénior en place habituellement.

L'incident va cependant être discuté en réunion de service.

h. Autres lésions chirurgicales

Cette catégorie d'incident est le fait d'une déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Avant le prélèvement, le médecin de la coordination de l'établissement échange avec le chirurgien thoracique transplantateur et signale chez le donneur, la présence d'un pacemaker ainsi qu'une cicatrice de sternotomie.

Du fait de ces caractéristiques, le chirurgien préleveur thoracique débute une dissection prudente ; l'abord xiphoidien se passe sans problème particulier, puis la dissection douce au doigt en rétro-sternal est réalisée. À ce moment-là, il est constaté la présence d'un saignement anormal, qui se majore et n'est pas contrôlé au doigt. La tension du donneur baisse brutalement et devant le choc, un remplissage massif est débuté.

Malgré plusieurs tentatives pour stopper le saignement, celui-ci se majore et une sternotomie est réalisée en urgence. Le chirurgien préleveur décide de réaliser un clampage aortique et une canulation aortique pour assurer la protection des organes abdominaux.

À noter que dès le début du temps opératoire, seul le chirurgien digestif (rein pancréas) était habillé et présent. Il s'écoule environ 13 minutes entre la constatation du bas débit et la décision de clampage aortique et environ 20 minutes entre la constatation du bas débit majeur et la canulation avec vascularisation des organes abdominaux.

À la demande du chirurgien préleveur digestif, la canulation aortique est rapidement réalisée et les prélèvements s'enchaînent ensuite rapidement, le chirurgien ayant demandé de prévenir le chirurgien urologique qui n'était pas en tenue opératoire (mais présent et disponible immédiatement à côté du bloc) au moment de la sternotomie. Les greffons rein et pancréas (pour une double greffe), le greffon pulmonaire et le greffon rénal adelphe sont greffés ; au jour de la RMM, la reprise de fonction des greffons est satisfaisante. La décision de ne pas greffer le foie est prise du fait de la notion d'un foie histologiquement non parfait (élément connu avant le prélèvement : légère fibrose, anomalie de la microvascularisation), du bas débit et de l'ischémie chaude à plus de 15 minutes ainsi que de la mauvaise décoloration du greffon au lavage.

Dans les suites de cet événement, une RMM est réalisée pendant laquelle il est identifié 3 axes principaux pour la mise en place de mesures correctives.

Concernant les ATCD donneur

- Etre vigilant sur leur recueil dans le dossier Cristal et être précis sur leur description.
- Etablir une check liste des éléments à recueillir dans le dossier, check liste à vérifier avec les chirurgiens préleveurs avant de débiter le PMO.
- Si donneur suivi dans l'établissement, la coordination des prélèvements doit consulter le dossier du CHU pour le recueil le plus exhaustif possible des ATCD.
- Rappel également de la nécessité de recourir rapidement à une canulation de l'aorte en cas de PMO avec un prélèvement thoracique si notion d'antécédent de chirurgie cardiaque ou possible difficulté signalée par le chirurgien thoracique.

Concernant les problématiques de communication

- Etre clair sur l'information donnée et ses conséquences et s'assurer que l'information est comprise ;
- En cas d'ATCD de chirurgie cardiaque chez le donneur ou de sternotomie, il est proposé de réaliser une canulation « à l'avance » de l'aorte en cas de prélèvement thoracique. Ceci permettrait de protéger les organes abdominaux s'il y a un problème de bas débit lors du prélèvement des organes thoraciques ;
- L'infirmier de coordination des prélèvements présent au bloc opératoire peut s'assurer de la mise en place précoce d'une canule aortique en cas de survenue de saignement majeur lors de prélèvement thoracique.

Concernant la disponibilité des chirurgiens au moment du prélèvement

Pendant toute la durée du prélèvement, et dès le début un chirurgien thoracique et un chirurgien abdominal doivent être présents et en tenue opératoire.

i. Découverte d'une anomalie du greffon (tumeurs malignes)

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

j. Découverte d'une anomalie du greffon (à l'exception des cancers)

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

k. Conditionnement inapproprié des greffons

Cette catégorie d'incident est le fait de 5 déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Lors de l'arrivée au bloc de néphrologie pour la greffe, l'équipe s'interroge sur l'absence de glace dans le Vital Pack et sur le fait que le greffon semble à température ambiante. La coordination de l'établissement de prélèvement est contactée et précise que, comme il s'agit d'un Vital pack Evo, il n'y a pas de glace mais des plaques réfrigérées. Une nouvelle vérification est effectuée ; les plaques sont bien présentes dans le Vital Pack, mais la température ne semble toujours pas conforme (à noter que celle-ci est appréciée subjectivement sans mesure). L'équipe de greffe décide de ne pas utiliser le greffon.

Dans les suites de cet événement, des mesures correctrices mises en place et notamment du côté de l'établissement de greffe, le guide de conditionnement des organes a été revu par l'équipe et les procédures locales ont été mises à jour.

l. Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

m. Incidents relatifs à l'installation de la circulation extracorporelle régionale (CRN)

Cette catégorie d'incident est le fait de 3 déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Dans le cadre de la procédure de prélèvement d'organes Maastricht III, une circulation régionale Normothermique (CRN) est mise en place. Les premiers bilans prélevés à la mise en route de la CRN montrent une cinétique hépatique perturbée. Les bilans suivants confirment cette cinétique ascendante et une cytolyse hépatique. Le foie est alors récusé par décision du médecin régulateur de l'ABM, la procédure est poursuivie pour explantation des reins.

A l'incision, il est constaté des signes inhabituels (pas de saignement, aspect anormalement cadavérique de la partie abdominale), le grêle à un aspect ischémié. Le médecin régulateur de l'ABM est immédiatement informé par le médecin de coordination.

Dans le même temps, le chirurgien urologue constate l'absence de canule de CRN dans l'aorte, la circulation dans la CRN est veino-veineuse. Les reins sont récusés.

Lors du prélèvement de tissus artériels par le chirurgien vasculaire, il est constaté la présence d'une plaie transfixiante de l'artère fémorale droite.

Dans les suites de cet événement, une RMM est réalisée.

L'enquête met en évidence les facteurs favorisant suivants :

- L'équipe de chirurgie vasculaire a bien été pré alertée par la coordination mais n'est pas présente sur place ;
- Cette décision a été prise car le délai semble trop court.

Des actions correctives et préventives sont mises en place :

- Maintien de la mise en alerte des chirurgiens vasculaires à J-1 et J0, mais en demandant leur présence sur site, lors de la canulation, afin de pouvoir intervenir par abord chirurgical en cas d'échec d'une canulation par abord percutané (conformément à la procédure) ;
- Mise à disposition d'un scalytique, d'un bistouri électrique, du matériel spécifique à la pose des canules (« chariot ECMO de chirurgie vasculaire »), devant la chambre où est réalisée la pose de la CRN ;

- En cas de défaut d'opérateur de chirurgie vasculaire (effectif réduit, vacances, urgences...), la procédure M3 sera maintenue et l'abord se fera par l'équipe de réanimation, en percutané ;
- Repérage systématique des vaisseaux (artères et veines) avant la pose des désilets à J-1 ;
- Vérification systématique du positionnement des désilets à J-1, par contrôle échographique et/ou lors du TDM prévu pour la qualification des greffons, si cet examen intervient après la pose des désilets ;
- Contrôle systématique du positionnement en artériel droit et gauche par pose de capteurs de pression sanglante.

n. Information post don

Cette catégorie d'incident est le fait de 11 déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le bilan de thrombophilie pratiqué chez une donneuse décédée d'une embolie pulmonaire proximale bilatérale revient positif alors que les organes prélevés (foie, deux reins) ont été greffés.

La donneuse était âgée de 17 ans et ne présentait pas d'antécédent particulier en dehors d'une infection à Sars-CoV-2 quatre mois plus tôt au décours de laquelle elle a présenté une symptomatologie chronique avec asthénie, anorexie et un syndrome dépressif. Sur le plan familial, il n'y a pas d'antécédent particulier en dehors d'une probable sclérodermie chez la mère. La donneuse ne prend aucun traitement en dehors du contraceptif oestro progestatif TRIAFEMI® (norgestimate, éthinylestradiol) prescrit dans un contexte d'acné et de dysménorrhée.

Le bilan d'hémostase conclut ceci, il existe un facteur de thrombophilie à savoir la mutation sur le gène de la prothrombine à l'état hétérozygote et un déficit marqué en protéine S, qui peut s'expliquer par le foie de choc, la prise d'une contraception œstroprogestative et le tableau inflammatoire, mais il convient d'éliminer un éventuel déficit constitutionnel avec la mise en place d'une enquête familiale ». Il est également mentionné que « la mutation sur le gène de la prothrombine est connue pour être associée à un risque thromboembolique veineux, classé comme modéré et en particulier dans les contextes hormonodépendants.

En parallèle, une enquête de pharmacovigilance est réalisée par le CRPV qui conclut qu'une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, a été observée chez les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés. Ces effets indésirables sont rares selon le résumé des caractéristiques du produit TRIAFEMI®. Le CRPV a également transmis le cas de cette jeune patiente ayant présenté une embolie pulmonaire proximale bilatérale sous contraceptif oestroprogestatif sur terrain de thrombophilie et dans les suites d'une infection COVID-19, sous forme anonymisée, à l'ANSM via la base nationale de Pharmacovigilance.

Le receveur rein droit et le receveur foie n'ont pas manifesté de symptomatologie en rapport avec cette information. Nous n'avons pas eu de retour du CLB du receveur rein gauche.

Dans les suites de cet événement, une RMM est réalisée :

- La question des bilans biologiques d'hémostase systématiques avant prise d'OEP chez les jeunes femmes a été à nouveau discutée mais n'a pas permis d'envisager de changer les pratiques aux vues de la littérature récente.
- La recherche de thrombose veineuse systématique chez une jeune femme sous OEP et présentant une gêne respiratoire n'a pas permis de conclure sur une attitude différente à adopter mais va être étudiée surtout dans un contexte de Covid récent. Il a été rappelé que

les admissions de jeunes patientes venant pour dyspnée dans un contexte d'angoisse sont très fréquentes, que le dosage des DDimères présente peu d'intérêt et que le TDM injecté systématique est difficilement envisageable systématiquement.

Résumé des autres déclarations d'information post don

Information post don (résumé)	Evolution au jour de la déclaration
Découverte d'une sérologie positive qui correspond à une infection récente par le virus TBE chez le donneur.	Rein gauche : pas de retour CLB
A posteriori du prélèvement, le médecin traitant signale que la donneuse a été traitée pour un polype cancéreux de type carcinome bas grade en 2018 par résection endoscopique.	Rein gauche : évolution favorable post greffe Rein droit : évolution favorable post greffe Bi poumons : évolution favorable post greffe Foie : décès à J1 post greffe
Bilan de thrombophilie positif chez donneuse décédée d'une embolie pulmonaire proximale bilatérale.	Cf. description cas précédent
Information d'un antécédent de mélanome 30 ans auparavant retransmise à l'ABM pendant le bloc après le départ des équipes de chirurgie thoracique et hépatique.	Bi poumons Foie → Compte tenu de l'ancienneté de l'ATCD pas de suivi spécifique envisagé par les équipes de greffe
Information lors de l'appel du médecin traitant par la coordination de l'exérèse d'un mélanome in situ sur mélanose de Dubreuil sur la joue 5 ans auparavant, et d'un carcinome épidermoïde de la paupière 3 ans auparavant.	Foie : évolution favorable post greffe Rein droit : décès à J14 post greffe dans un contexte infectieux Rein gauche : évolution favorable post greffe
Un greffon rénal est envoyé en anatomopathologie du fait d'une dissection de l'artère rénale, il est découvert un carcinome urothélial de bas grade de 3 cm.	Rein droit : évolution favorable post greffe
Information post don lymphome.	Cf. déclaration EI (lymphome EBV)
Au cours du prélèvement hépatique, il est découvert d'une petite lésion < 1 cm sur la petite courbure gastrique. Le résultat définitif a posteriori de la greffe est celle d'un GIST de 0.6 cm, (peu de mitoses, très faible risque de développement selon classification de Mittinen).	Foie : évolution favorable post greffe Surveillance scanner tous les 3 mois pendant 1 an
Il est découvert pendant le prélèvement un nodule encapsulé sur la face postérieure de l'estomac lors de l'exploration par l'équipe digestive. L'examen extemporané est effectué : tumeur à cellules fusiformes sans signe histologique de malignité. Le compte rendu définitif est rendu a posteriori de la greffe est celui d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST). Il n'y a pas d'autres lésions au niveau du cadre duodénal et du pancréas. Le marquage histochimique montre un marquage faible c-kit et DOG-1 et très rares mitoses, malignité intermédiaire.	Cœur : pas de retour CLB Bi poumons : pas de suivi supplémentaire particulier préconisé Foie : pas de suivi supplémentaire particulier préconisé Rein gauche : pas de suivi supplémentaire particulier préconisé Rein droit : évolution ok

<p>Il est découvert pendant le prélèvement une petite lésion calcifiée polaire supérieure de 4mm qui est retirée lors de la préparation du greffon et envoyée en anatomopathologie. Il n'est pas posé de contre-indication à la greffe. Les résultats définitifs mettent en évidence un carcinome papillaire de type I.</p>	<p>Rein droit : évolution favorable post greffe Rein gauche : décès sans étiologie retrouvée à 11 mois post greffe</p>
<p>Il est découvert pendant le prélèvement une lésion sur le greffon rénal droit, il est décidé de ne pas le greffer car la tumorectomie nécessaire serait trop volumineuse ; le greffon rénal est adressé en anatomopathologie. Les résultats définitifs mettent en évidence un carcinome à cellules claires.</p>	<p>Cœur : évolution favorable post greffe Foie : évolution favorable post greffe Rein gauche : Evolution favorable post greffe</p>

o. Anomalie(s) lors du process d'identification

Cette catégorie d'incident est le fait d'une déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

<p>Un greffon rénal est détruit dans les suites de la découverte d'une discordance d'étiquetage du numéro cristal entre le greffon et le tube de contrôle ultime. L'enquête pratiquée dans les suites de l'incident met en évidence une faille dans le tableau qui permet d'éditer toutes les étiquettes inhérentes aux greffons et échantillons biologiques issus d'un donneur. Ce tableau Excel a été mis en place depuis 10 ans pour éviter les erreurs de recopiage. Il avait été modifié récemment par un des membres de l'équipe avec un onglet supplémentaire. Il s'avère que cet onglet ne se réactualise pas pour chaque nouveau donneur.</p>
<p>Dans les suites de cet événement, des actions correctives sont mises en place :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le tableau n'est jamais enregistré afin d'éviter de garder le numéro cristal du donneur précédent. • Les coordonnateurs ont la mission de vérifier à chaque étape la correspondance du numéro cristal avec le donneur pris en charge au bloc opératoire : au moment de l'élaboration des dossiers greffons, lors de l'entrée au bloc, au moment du recueil des échantillons.

p. Fréquence inhabituellement élevée d'incidents

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

q. Autres

Cette catégorie d'incident est le fait de 3 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

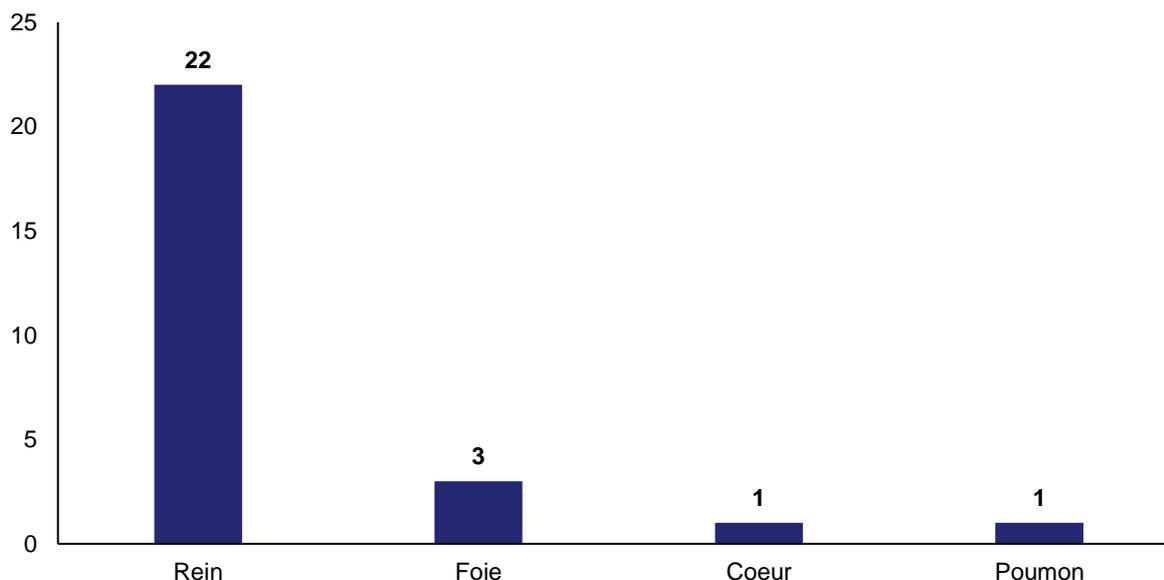
<p>La chute du bocal de transport entraîne la perte du greffon rénal ; en effet, en tombant, le fond du bocal s'est détaché lors de son extraction du dernier sac d'emballage. Le bocal cassé est envoyé au fabricant via le dispositif de matériovigilance du CHU. Un compte rendu d'expertise est adressé au centre. La conclusion indique que l'incident a été reproduit en test, par choc direct du bocal (chute à 80 cm) puis remplissage de solution froide. Il est envisagé par le fabricant un changement de process de fabrication du bocal de transport pour supprimer le point de fragilité.</p>

IV.2.3.3 Conséquences des incidents organes

La notion de perte de greffon a été introduite par le décret de biovigilance de novembre 2016. 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.

La répartition des pertes de greffons survenues dans la suite des incidents organes par type de greffon est présentée ci-dessous.

Histogramme BIOV21 : Nombre de déclarations incidents ayant entraîné une perte de greffons par type de greffon concerné en 2021

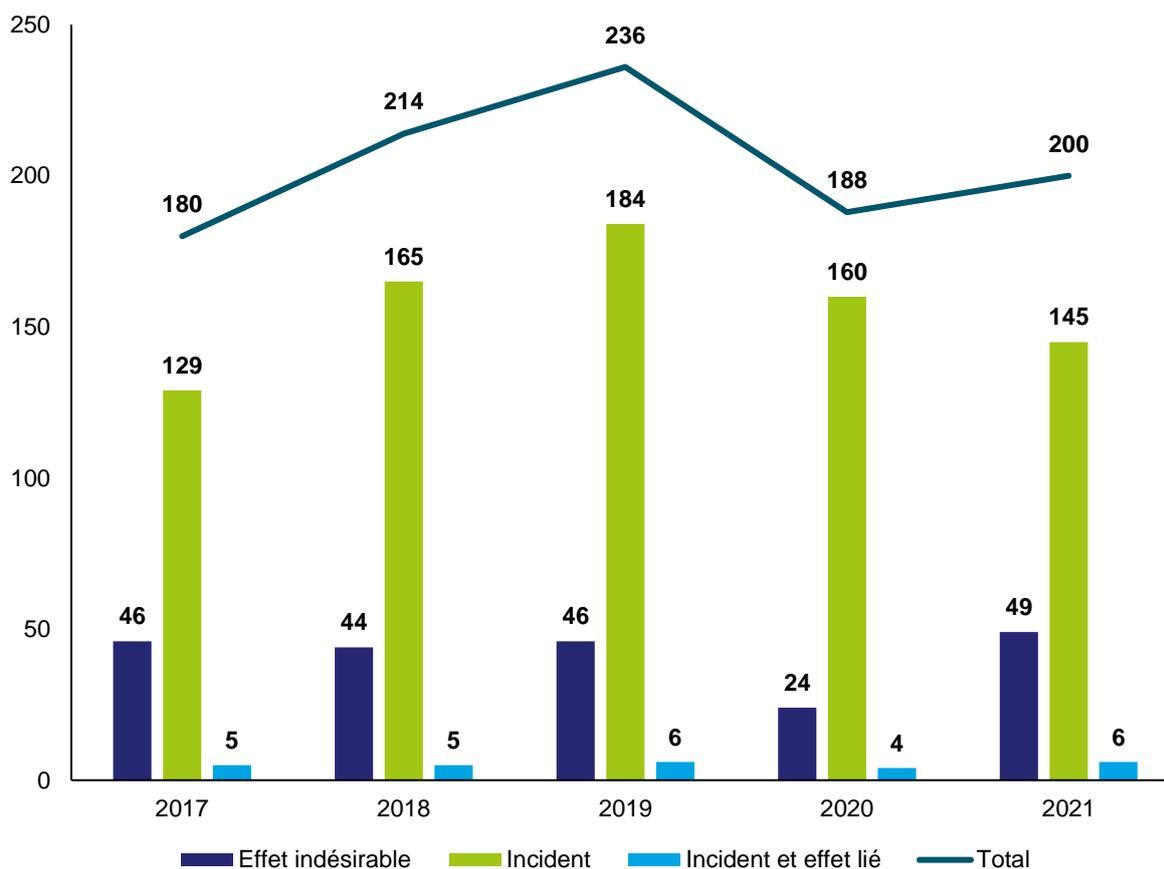


IV.3 Biovigilance cellules

IV.3.1 Les déclarations cellules

En 2021, 200 déclarations de biovigilance « cellules » (49 déclarations d'effets indésirables, 145 déclarations d'incidents et 6 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Histogramme BIOV22 : Evolution du nombre de déclarations « cellules » entre 2016 et 2021



IV.3.2 Les effets indésirables cellules

IV.3.2.1 Chiffres clés

L'historique 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 1% (soit 1 effet indésirable toutes les 100 greffes).

Histogramme BIOV23 : Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)

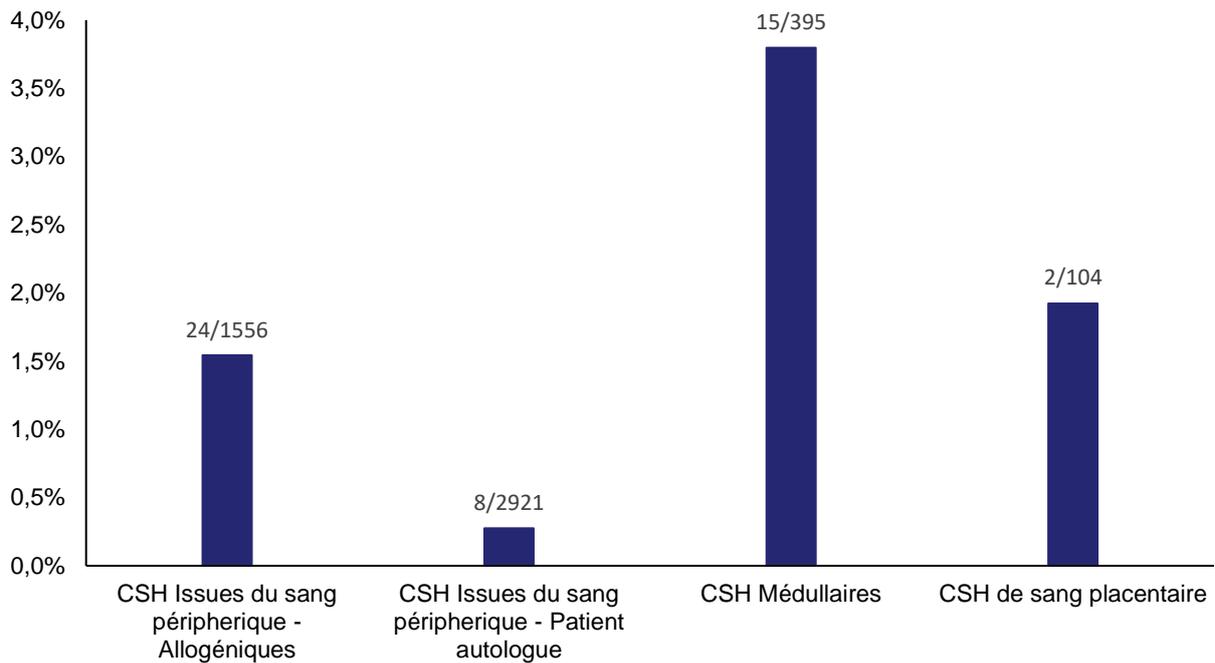
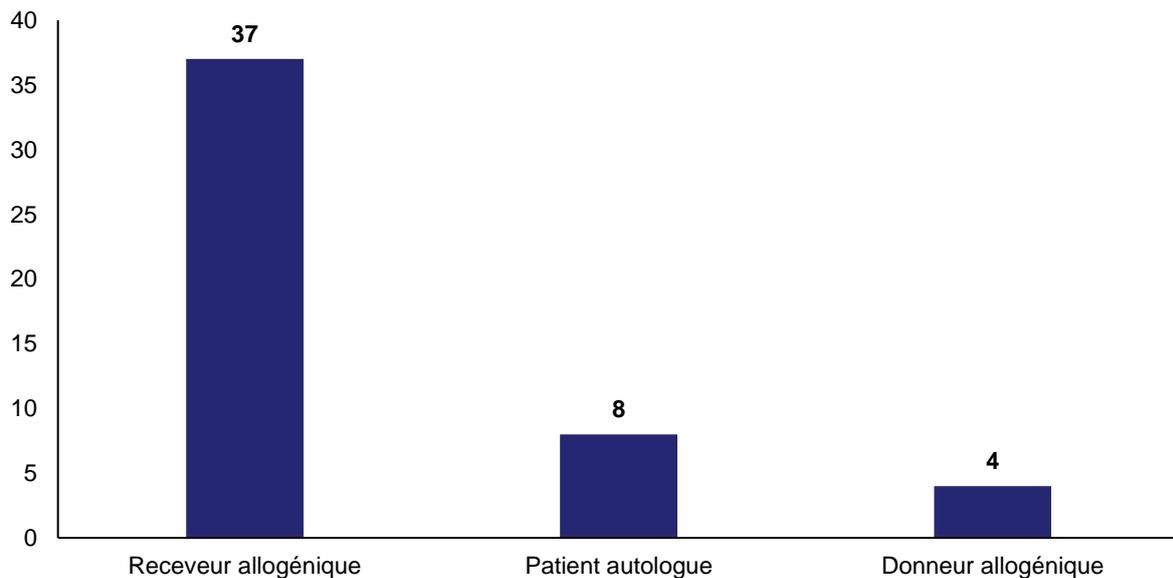


Figure BIOV24 : Répartition des effets indésirables « cellules » par personne concernée en 2021



Comme pour les années précédentes, 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).

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.

IV.3.2.2 Les EI donneurs allogéniques

Typage

Les EI « donneurs » déclarés en 2021 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV12 : EI cellules donneurs par SOC et par PT (MedDRA) et par type de cellules prélevées en 2021

EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	CSP allogénique en non-apparenté	CSP allogénique en intra-familial	CSH Médullaires allogénique en non-apparenté	CSH Médullaires allogénique en intra-familial	CSH de sang placentaire allogénique en non-apparenté	CSH de sang placentaire allogénique en intra-familial	CMN allogénique en non-apparenté	CMN allogénique en intra-familial	Total
Maladie du Système Hémolympatique	Anémie	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur thoracique	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	Hématome au site du cathéter	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Total		0	3	0	1	0	0	0	0	4

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une donneuse de CSH apparentées présente au décours de son don des douleurs lombaires et une anémie. Le cumul de ces effets entraîne une prolongation de son arrêt de travail ; la NFS montre une Hb à 7 g/l et une transfusion est prescrite. Pour expliquer cette anémie, il n'est pas retrouvé d'autres hypothèses que celle du prélèvement de moelle. Cependant, la révision du dossier de la donneuse ne retrouve pas d'éléments particuliers pouvant prévoir la survenue de cet évènement et le volume total du prélèvement a respecté les règles de bonnes pratiques de prélèvement.

Les symptômes lombaires persistent plusieurs mois et à 6 mois post don, il est demandé un avis neurologique. Il n'est pas retrouvé de pathologie spécifique, des séances de kinésithérapie sont prescrites.

A l'issue de cet évènement et suite à l'enquête, il n'a pas été décidé de mettre en place une analyse à postériori par l'équipe de prélèvement.

Une donneuse de CSP apparentées présente pendant le prélèvement des douleurs puis un hématome lié au positionnement extravasculaire du cathéter fémoral.

La donneuse présente un IMC important, cela a été pris en compte par l'équipe qui pour minimiser le risque à décider d'utiliser des cathéters pédiatriques.

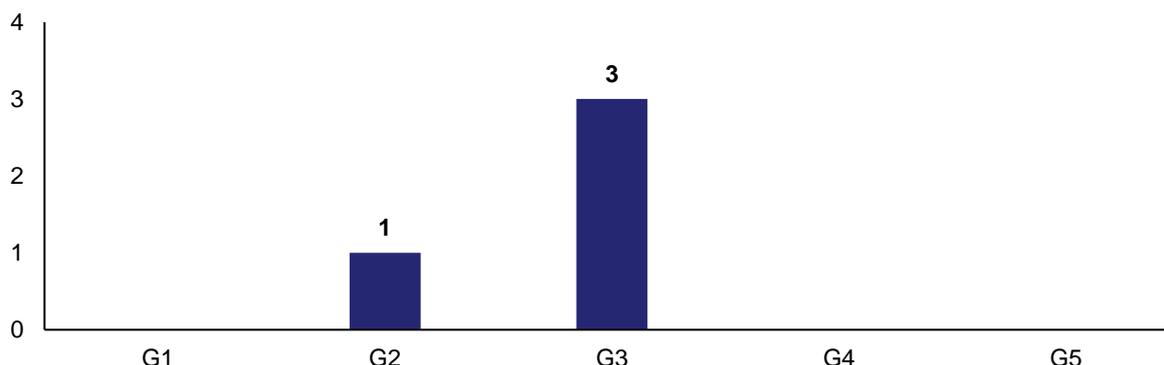
Un greffon de richesse satisfaisante est toutefois obtenu.

Dans les suites de cet évènement, il est décidé de commander et d'utiliser des cathéters de calibres et longueurs différents afin de pouvoir s'adapter aux spécificités de chaque donneur.

Gravité

L'histogramme BIOV25 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « donneurs » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

Histogramme BIOV25 : Répartition des effets indésirables « donneurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



IV.3.2.3 Les EI patients autologues

Typage

Les EI « patients autologues » déclarés en 2021 sont classés selon MedDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV13 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT (MedDRA) en 2021

EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	Total
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hyperthermie	2	0	2
	Cause de décès inconnue	1	0	1
ND	ND	1	0	1
Affections du système immunitaire	Réaction post-transfusionnelle du greffon	1	0	1
Infections et infestations	Infection à coronavirus	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Échec de prise de greffe	0	1	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie	1	0	1
Total		7	1	8

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un patient est prélevé en autologue pour des CAR T Cells suite à la pose d'un cathéter fémoral. Après le prélèvement, il présente des douleurs diffuses importantes au niveau du site de prélèvement sans qu'aucune étiologie ne soit mise en évidence.

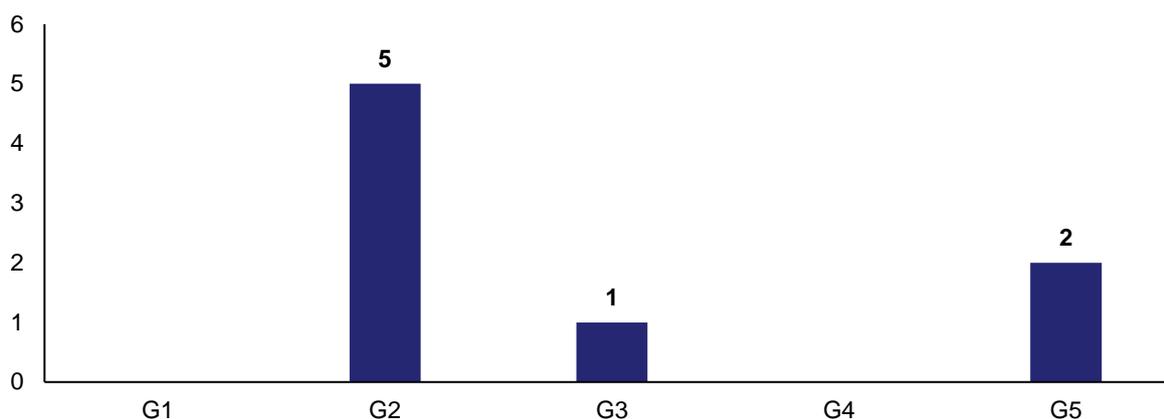
Dans les suites de cet événement, les consignes spécifiques de soins en présence d'un cathéter sont réexpliquées au personnel du service.

Le recours à la pose d'un cathéter fémoral est plus fréquent lors des prélèvements autologues. Cet exemple est essentiellement signalé pour rappeler que les effets indésirables survenus pendant le prélèvement de CAR T Cells relèvent du champ de la biovigilance.

Gravité

L'histogramme BIOV26 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « patients autologues » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

Histogramme BIOV26 : Répartition des effets indésirables « patients autologues » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



IV.3.2.4 Les EI receveurs allogéniques

Typage

Les EI « receveurs allogéniques » déclarés en 2021 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV14 : EI cellules receveurs par SOC et par PT (MedDRA) en 2021

EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	CSH médullaires	CSP	CSH de sang placentaire	CMN	Total
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Prise de greffe retardée	6	4	0	0	10
	Échec de prise de greffe	3	6	1	0	10
Affections du système immunitaire	Réaction post-transfusionnelle du greffon	0	5	0	0	5
	Rejet de greffe de moelle osseuse	3	1	0	0	4
	Maladie du greffon contre l'hôte dans le tractus gastro-intestinal	0	1	0	0	1
Affections cardiaques	Myopéricardite	1	0	0	0	1
Affections vasculaires	Accident vasculaire cérébral ischémique	0	1	0	0	1
	Maladie veino-occlusive	0	0	1	0	1
Infections et infestations	Choc septique	0	1	0	0	1
	Infection à Aspergillus	0	1	0	0	1
	Infection à virus d'Epstein-Barr	1	0	0	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	0	1	0	0	1
Total		14	21	2	0	37

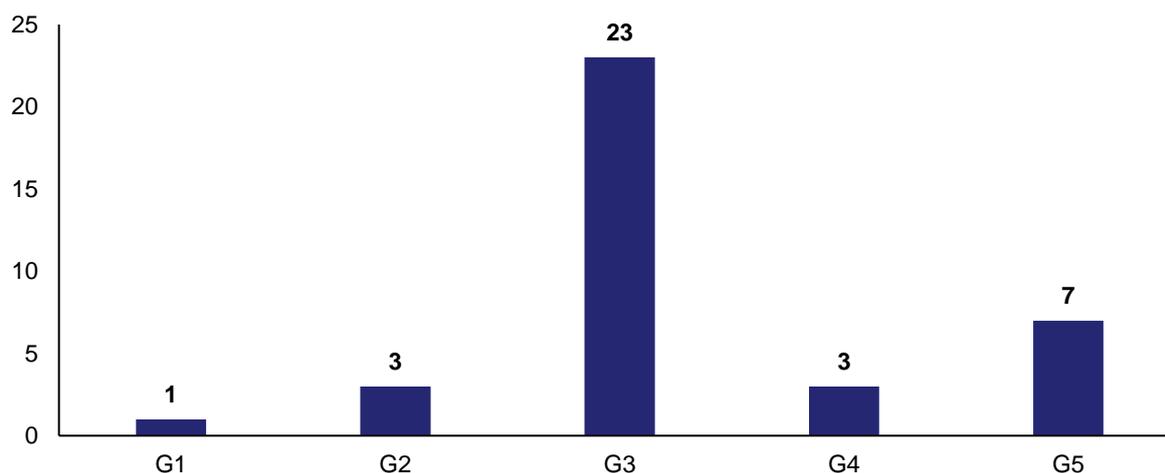
Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une greffe de moelle est prescrite pour un patient en traitement d'une aplasie médullaire post-hépatite auto-immune. Le greffon est composé de CSH médullaires apparentées, le compte cellulaire est satisfaisant. L'administration se passe en 1h15 du fait d'une incompatibilité ABO, aucun effet indésirable ne survient. Le lendemain, le patient est transféré en réanimation pour troubles de la conscience, désaturation et myopéricardite. L'évolution clinique est défavorable et le patient décède à J4 post greffe. Une toxicité de l'Endoxan® est évoquée pour expliquer la survenue de cet effet. Une déclaration conjointe en pharmacovigilance est effectuée. Une RMM associant le service de greffe et de réanimation est prévue. A ce jour, nous n'en avons pas encore reçu les conclusions.

Gravité

L'histogramme BIOV27 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « patients allogéniques » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

Histogramme BIOV27 : Répartition des effets indésirables « receveurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2021



IV.3.2.5 Conclusion EI cellules

Le nombre de déclarations d'EI cellules reste faible malgré la décision prise avec le groupe de travail « référentiels des EI post greffe de CS » (cf. chapitre V.2 Etude pilote sur le référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH) de déclarer pour une période test les types d'EI qui avaient été validés en réunion.

Une réunion est programmée avec les membres de ce groupe début 2022 et des pistes d'amélioration y sont discutées : exploration du SNDS (système nationale des données de santé) et surveillance des EI identifiés, augmenter les nominations des CLB dans les services cliniques de greffe de CSH, proposer une formation aux CLB, ...

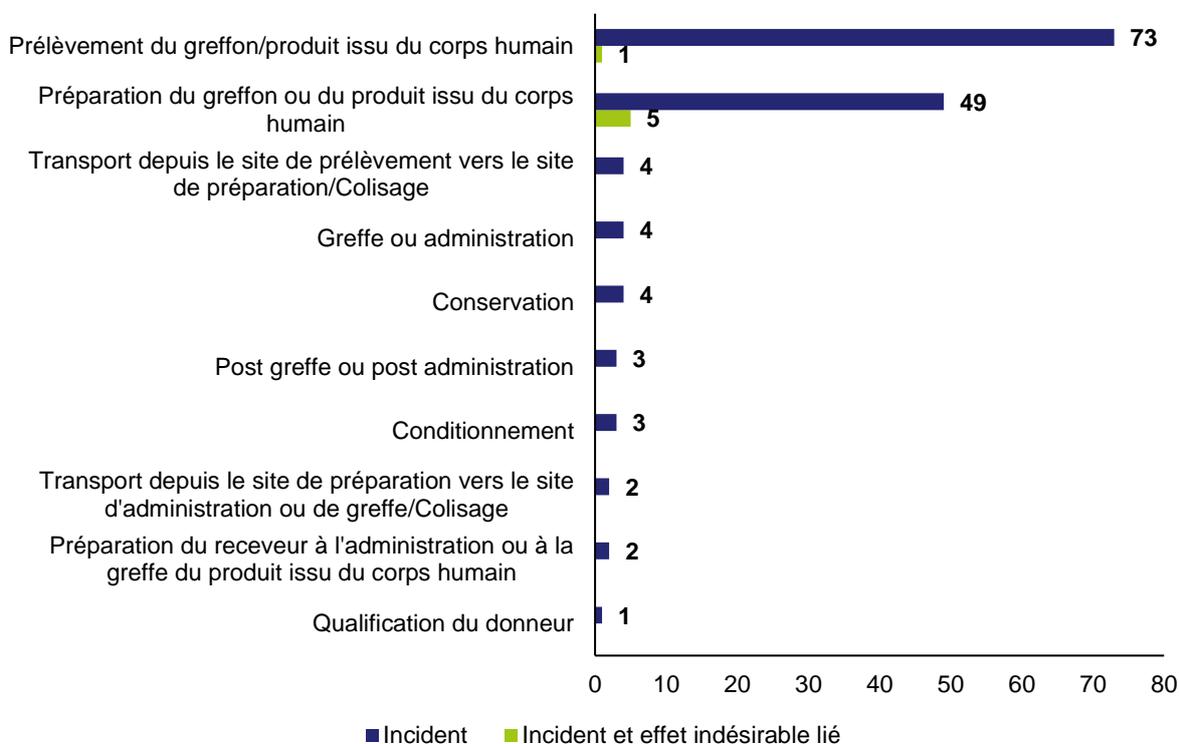
IV.3.3 Les incidents cellules

IV.3.3.1 Données chiffrées

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « Cellules » déclarés au cours de l'année 2021 est de 151 déclarations (soient 145 déclarations incidents et 6 déclarations incidents et effets liés).

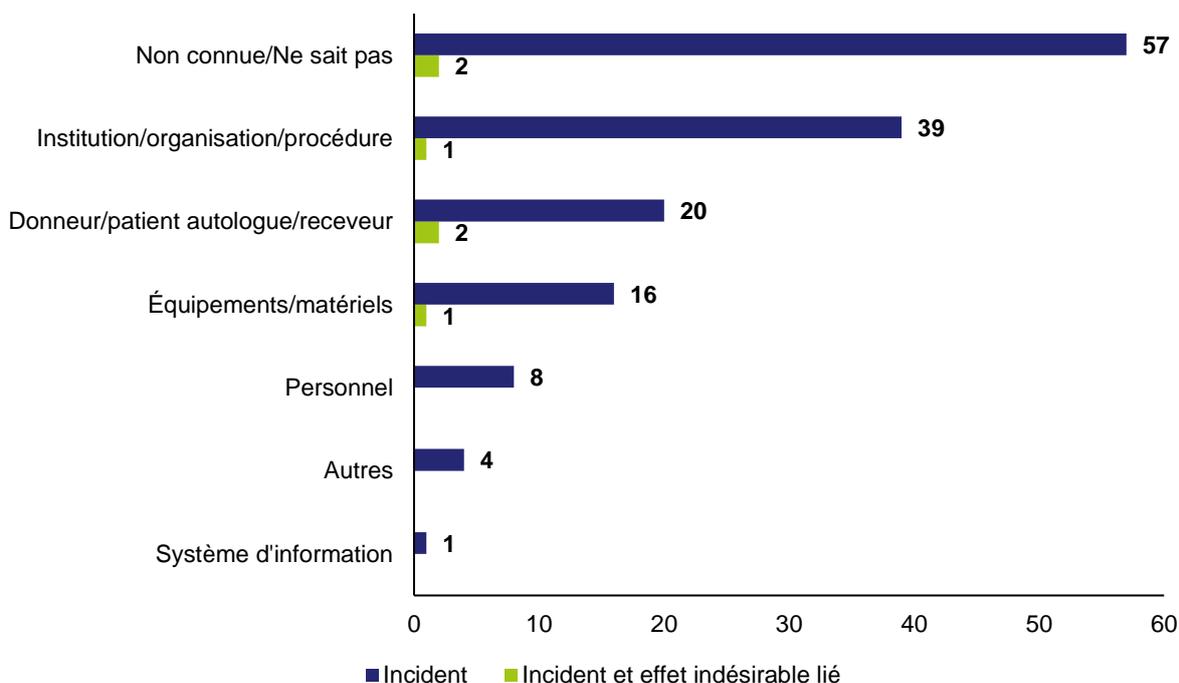
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée sur l'histogramme ci-dessous. Quand l'étape de survenue n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident.

Histogramme BIOV28 : Répartition des incidents « cellules » par étape de survenue en 2021



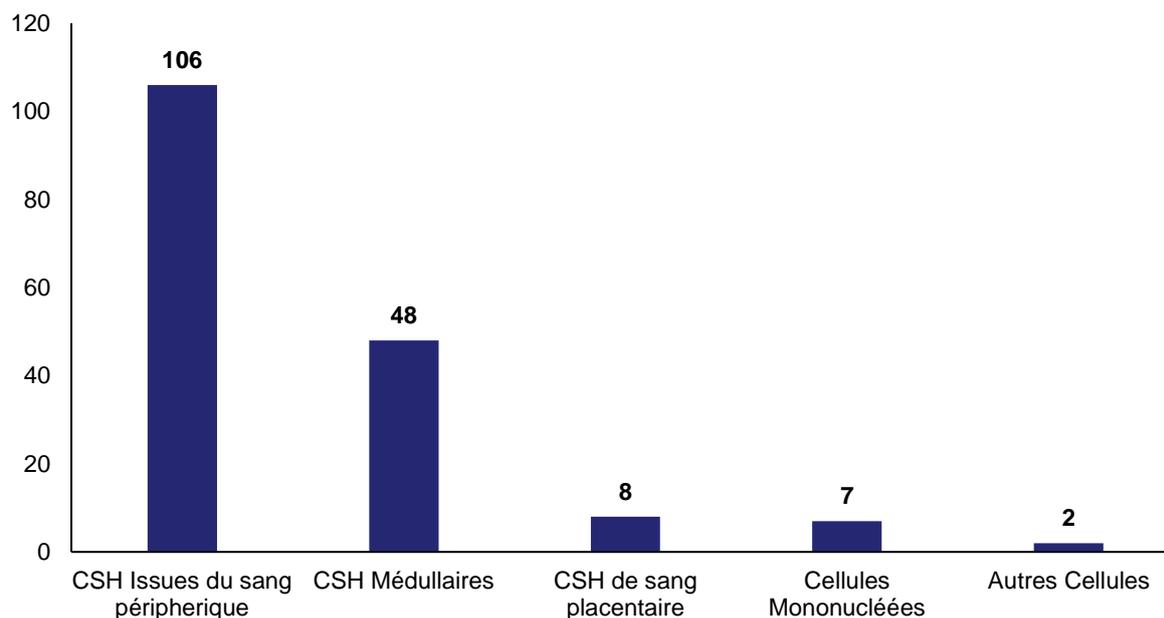
La répartition des incidents par cause représentée sur l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV29 : Répartition des incidents « cellules » par cause en 2021



La répartition des incidents par type de greffons est représentée sur l'histogramme suivant.

Histogramme BIOV30 : Répartition des incidents cellules par type de source cellulaire en 2021



IV.3.3.2 Les incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques identifiées dans les déclarations cellules de biovigilance a été mis en place en 2021.

La répartition des incidents déclarés en 2021 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

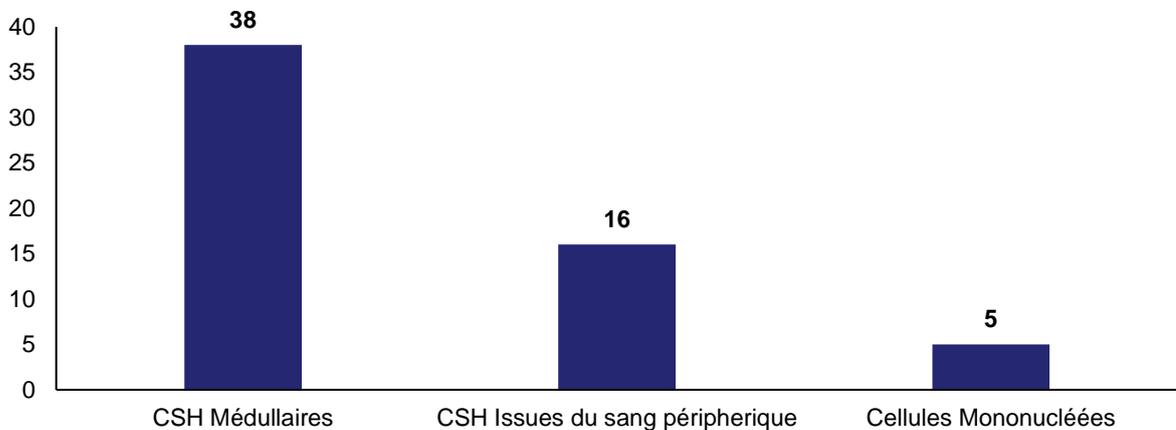
Tableau BIOV15 : Répartition par sous-type des incidents cellules en 2021

Thématique Cellules	Nombre de déclarations
Contamination infectieuse du greffon *	59
Incidents entraînant un mauvais rendement en CD34+/CD3+	43
Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement	8
Rupture du circuit/Fuite d'une poche	8
Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon	7
Incident(s) relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon	4
Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux	4
Anomalie(s) lors du process d'identification	3
Autres	2
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement	2
Incident(s) relatif(s) aux appareils de montée et de descente en température	2
Incident(s) relatif(s) aux équipements de transport	2
Incident(s) relatifs à la mobilisation avant prélèvement	2
Information post don	2
Incident(s) relatif(s) aux appareils de préparation de produits de thérapie cellulaire	1
Incident(s) relatif(s) aux cuves	1
Perturbation(s) environnementale(s)	1
Total	151

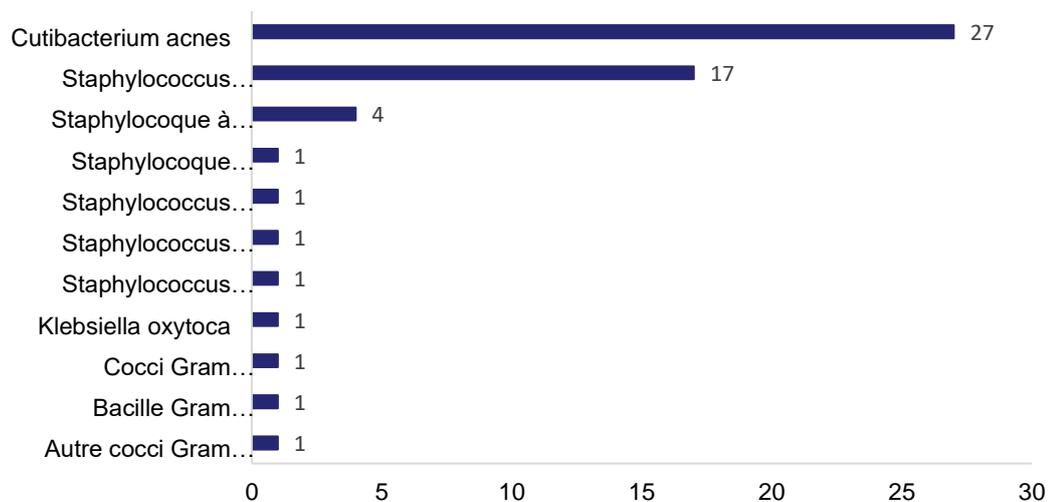
a. Contaminations infectieuses du greffon

Les contrôles bactériologiques positifs constatés (59 déclarations) sur les greffons de CSH concernent essentiellement les greffons de CSH médullaires et sont le plus souvent le fait de germes commensaux de la flore cutanée comme reporté sur les deux diagrammes ci-dessous.

Histogramme BIOV31 : Répartition des contaminations bactériennes par type de greffons



Histogramme BIOV32 : Répartition des germes identifiés dans les déclarations « contaminations bactériennes »



Ces contaminations qui sont constatées régulièrement dans les rapports de biovigilance des années précédentes, reflètent vraisemblablement une problématique persistante en regard des procédures de prélèvement des CSH médullaires. Cependant, à ce jour, il n'a jamais été déclaré d'effet indésirable associé à ce type d'incident.

Il sera intéressant d'envisager une réflexion sur ce groupe d'incidents et notamment, d'envisager, comme pour les problématiques de mauvais rendements des critères de surveillance et de déclarations.

b. Incidents entraînant un mauvais rendement en CD34+ (du fait des caractéristiques du greffon, du fait du lavage, ...)

Parmi les incidents déclarés en biovigilance, les rendements faibles en CD34+ post décongélation des cellules souches périphériques (CSP) représentent une grande partie des déclarations d'incidents (43 déclarations). Les années précédentes, ces déclarations concernaient essentiellement les greffons de CSP autologues qui étaient quasiment les seuls greffons cryoconservés ; toutefois, en 2021, alors que l'épidémie COVID est toujours en cours, de nombreux greffons allogéniques sont congelés. Ces modalités de préparation sont mises en place car il existe encore des difficultés organisationnelles des dons ; notamment, des dons internationaux et le risque de retrouver un donneur positif COVID le jour du don reste important, tout particulièrement, pendant les pics d'incidence maximale.

Incidents entraînant un mauvais rendement en CD34+/CD3+	Incident grave	Incident grave et Effet indésirable	Total
Cellules souches de sang placentaire	3		3
Cellules souches périphériques apparentées	2		2
Cellules souches périphériques non-apparentées	6	3	9
Cellules souches périphériques autologues	27	1	28
Total	38	4	42

Dans la plupart des cas, ces incidents n'ont pas d'impact sur la sortie d'aplasie des patients ; pour quatre de ces déclarations, un effet indésirable associé est déclaré par le CLB : prise de greffe retardée (2 déclarations), rejet de greffe de moelle (1 déclaration), et échec de prise de greffe (1 déclaration).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un greffon de CSP autologues est décongelé ; il est constaté une perte importante des CD34+.

Les résultats du contrôle qualité sont les suivants :

- Leucocytes 242x10E6/ml pour le 1er recueil
147x10E6/ml pour le 2ème recueil
- Plaquettes 2065x10E6/ml pour le 1er recueil
1505x10E6/ml pour le 2ème recueil
- Rendement en CD34+ = 23%
- Viabilité CD34+ : 34%.
- Quantité de CD34+ injectés : 1.28x10E6 CD34+/kg.
- Taux de CFU-GM : conforme

Les 3 poches correspondant à 2 recueils de CSP ont été congelées le jour de leur prélèvement.

Quinze jours après la greffe (pour myélome), le patient décède dans un contexte d'hémorragie cérébrale thrombopénique (PNN à 0.65G/l, plaquettes à 1G/l).

Des informations complémentaires de l'équipe de greffe sont toujours en attente concernant l'imputabilité de cet effet à l'incident initial.

Pour l'enquête, l'UTC met en place une étude à partir des dossiers présentant des incohérences entre la perte en CD34 et en CNT. Il est constaté que ces discordances sont plus souvent constatées avec un des appareils en particulier ; le programme de descente en température est modifié et les anomalies constatées diminuent.

c. Incidents relatif(s) aux modalités de prélèvement

La majorité de ces déclarations est le fait de l'obtention de greffons de cellules souches allogéniques présentant des quantités cellulaires inférieures à celles requises au moment du recrutement. En 2021, cela concerne à part égale les greffons médullaires (4 déclarations) et les greffons de CSP (4 déclarations).

La déclaration ci-dessous relève d'une problématique différente et concerne l'abord vasculaire au moment du prélèvement.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un recueil de CSP autologues est programmé pour une patiente dans le cadre de sa prise en charge thérapeutique pour lymphome.

Avant la cytophérèse, l'état veineux périphérique de la patiente est évalué par son service de suivi et est jugé compatible avec cette procédure.

A son arrivée au centre de prélèvement, le recueil s'avère impossible alors que plusieurs tentatives sont effectuées par différents intervenants.

Finalement, la cytophérèse est annulée, la patiente a reçu G-CSF et du Plerixafor® sans justification puisque le taux de CD34+ circulants était tout à fait satisfaisant.

Dans les suites de cet incident, il est décidé de mettre en place une consultation systématique pré-recueil de CSP une dizaine de jours avant la date programmée de la 1ère aphérèse avec évaluation de l'état veineux périphérique des patients. Cette consultation aura lieu au niveau du centre de collecte.

d. Rupture du circuit/Fuite d'une poche

Les ruptures et fuites de poche ont représenté 8 déclarations en 2021. La fuite a pu être constatée soit au niveau des soudures, soit au niveau de la pliure de la poche. Elle a parfois concerné le suremballage de la poche.

Ces déclarations nécessitent un double signalement, en biovigilance et en matériovigilance, afin de remonter les informations aux différents fabricants.

La plupart de ces incidents n'ont pas eu d'impact sur le greffon (perte minime de produit) et sur l'évolution clinique du receveur.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Pendant la procédure de décongélation d'une unité de sang placentaire, une fuite dans le kit Cobe® entraîne la perte de la totalité du greffon.

En effet, au moment de la demande de "sortie d'air", la commande ne s'exécute pas, à la place, il rentre dans le kit un peu plus de solution de lavage. Une nouvelle demande de "sortie d'air" est effectuée. La suspension cellulaire se déplace alors comme pour sortir du kit par la tubulure principale mais immédiatement repart vers la partie distante du bérêt avec des éclaboussures sur les parois de la chambre de centrifugation. Le kit Cobe cède, les soudures autour de la tubulure principale et du site de prélèvement lâchent, par contre, la soudure extérieure du bérêt tient. Tout le greffon se répand dans la machine sans possibilité de récupération.

Deux USP de secours sont recrutées en urgence, la greffe est retardée de 6 jours, l'évolution clinique du patient est satisfaisante.

Une déclaration en matériovigilance est envoyée à l'ANSM en parallèle.

Suite à cet incident, le protocole de décongélation-lavage est mis à jour et présenté en réunion d'équipe.

e. Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon

En 2021, alors que l'épidémie COVID est toujours en cours, de nombreux greffons allogéniques de CSP sont cryopréservés. Le plus souvent, les greffons sont conservés en plusieurs poches dont le nombre est parfois très élevé. Du fait de la disponibilité d'une réserve importante de CSH, la préparation de DLI à partir de greffons de CSP allogéniques cryoconservés se développe. En effet, elle permet d'éviter de solliciter les donneurs pour lesquels le risque d'infection COVID, notamment pendant les pics d'incidence est très élevé. Ces nouvelles modalités entraînent des incidents de biovigilance spécifiques (7déclarations).

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

L'équipe de greffe prescrit des DLI à partir de CSP congelées. Le greffon obtenu après le prélèvement initial est congelé en 5 poches de 50mL (soit 100mL au total avec la solution cryoprotectrice) pour éviter une réduction de volume. La procédure prévoit de congeler le greffon en limitant au maximum les manipulations. Ici le produit faisait 235mL.

La dose prescrite de DLI est de 1×10^6 /Kg en CD3, la dose finalement délivrée est de 10×10^7 /Kg de CD3 dans 300mL.

L'enquête met en évidence les points suivants. Les résultats du contrôle qualité de la 1ère DLI réalisée sur la poche finale qui allait être libérée, soit 3mL de la poche primaire/initiale sont à l'origine de la confusion ; en effet, pour préparer la décongélation de la 2e dose de DLI, ces données sont utilisées, or, elles indiquent une poche finale à 5×10^5 /Kg en CD3, alors que la poche primaire en contient 3.5×10^7 /Kg.

L'erreur est mise en évidence avant administration à la patiente ; le transporteur est appelé et il lui est demandé de ne pas délivrer le produit au service clinique. En parallèle, le service de greffe est contacté. Le produit est réceptionné et reconditionné à la dose de 1×10^6 /Kg, soit 3mL du produit.

Dans les suites de cet événement, une réunion de retour d'expérience est organisée avec l'ensemble du personnel et des mesures correctives sont mises en place.

Les procédures sont revues et mises à jour ; il est notamment demandé que les résultats de contrôle qualité soient comparés aux résultats demandés par les cliniciens.

Par ailleurs, l'UTC informe ses partenaires des services de greffe que cette procédure de préparation ne sera plus possible en routine.

Dans la déclaration ci-dessous, il s'agit d'une problématique uniquement liée à la non compréhension des consignes de préparation des DLI prescrites.

Un prélèvement de lymphocytes allogéniques est prélevé à J0 et arrive à l'UTC à J1. L'équipe de greffe prescrit une dose fraîche de 5×10.5 CD3/Kg et 3 doses à congeler (1×10.6 , 5×10.6 et 1×10.7 CD3/kg).

Lors de la préparation de la dose fraîche, les consignes de dilution sont erronées et lors du contrôle du dossier pour la validation finale, il est découvert une erreur de dose : 1.8×10^6 CD3/kg.

Le greffon a déjà été greffé au patient sans retentissement clinique.

Dans les suites de cet événement, une fiche guide et d'enregistrement des dilutions est mise en place. Une partie est complétée par le cadre médical, le document est ensuite transmis en ZAC au technicien qui réalise la manipulation et qui enregistre les valeurs de production.

f. Incidents relatifs à la mobilisation avant prélèvement

Les déclarations relatives à ce type d'incident (2 déclarations) sont le plus souvent le fait de l'absence de mobilisation des donneurs ; selon les circonstances, ces événements, peuvent ne pas relever de la biovigilance, en effet, si aucune « erreur » ou « accident » n'en est responsable alors ils ne répondent pas à la définition d'un incident de biovigilance.

C'est le cas d'une des déclarations que nous avons reçues. Toutefois, celle-ci n'est pas requalifiée car cet événement s'est reproduit plusieurs fois (fréquence anormalement élevée d'un événement) et qu'une RMM est prévue pour revoir les dossiers des donneurs concernés. A la suite de cette RMM, il est décidé de faire une analyse rétrospective sur la mobilisation des donneurs sains par les facteurs de croissance pour 30 dossiers avec 1 injection / jour et sur 30 dossiers avec 2 injections / jour. Les conclusions de cette analyse ainsi que les axes d'amélioration proposés ne nous ont pas été transmis à la date de rédaction de ce rapport.

g. Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement/de la greffe

Cette catégorie d'incident est le fait de 2 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Il est découvert, à l'arrivée au centre de greffe, une discordance entre le nombre de poches de CSH envoyées (3 poches) et le nombre de poches réceptionnées (2 poches).

Une enquête est réalisée :

- Auprès du centre donneur : la traçabilité pour les 3 poches expédiées (dont 1 petite poche de 23ml) est retrouvée ;
- Auprès du coursier ayant réalisé le transport : 3 poches sont emballées et mises en container par le transporteur, il semble que la petite poche ait été considérée par le transporteur, comme une poche de plasma. En effet, celui-ci note sur la fiche de traçabilité, « 2 poches de CSP et 1 poche de plasma » ;
- Auprès du centre receveur : seules 2 poches sont notées comme réceptionnées, traitées et validées.

L'enquête ne permet pas d'identifier la localisation de la poche de 23mL.

Suite à cet incident, des actions correctives sont mises en place :

- Au niveau du centre donneur : ajout de la prise de photos des poches étiquetées, des tubes étiquetés, et du conditionnement, avant tout départ.
- Au niveau du centre receveur :
 - Le nombre de poche, de tube et de plasma réceptionné devra être noté sur le formulaire d'envoi ;
 - La concordance de l'ensemble des informations documentaires transmises avec le ou les produits réceptionnés devra être vérifiée.

Un groupe de travail est initié pour harmonisation des pratiques de plusieurs UTC. Entre les UTC de ce même établissement.

h. Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

i. Résultat(s) erronés du bilan donneur

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

j. Incident(s) relatif(s) aux appareils de préparation de produits de thérapie cellulaire (panne, débranchement, défaut d'alimentation, ...)

Cette catégorie d'incident est le fait d'une déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un greffon de cellules souches médullaires autologues est réceptionné à l'UTC. Le produit est filtré puis concentré, le rendement de récupération des CNT est conforme.

Ensuite, une procédure de désérythrocytation (Ficoll®) est débutée mais la vitesse sélectionnée initialement est erronée (3000 tr/mn à la place de 1000 tr/mn), la procédure n'aboutit pas, aucune séparation n'est observée. Une deuxième tentative est initiée après lavage du produit récupéré. Celle-ci n'aboutit pas, le buffy coat n'est pas visible. Il est décidé d'extraire le surnageant, d'essayer de récupérer le buffy coat et de conserver le bol avec les globules rouges (GR).

Des contrôles sont effectués sur les différentes fractions :

- Il n'y a aucune cellule dans le surnageant ;
- Il n'y a aucune cellule dans l'anneau cellulaire ;
- Toutes les cellules sont retrouvées dans le bol des GR.

Il est décidé d'essayer de récupérer les cellules contenues dans ce bol, de les laver et de les congeler. Un contrôle qualité est pratiqué : le rendement de récupération en CNT est de 58% et le rendement de récupération en CD34 est de 49% ; par ailleurs le produit est fortement contaminé en GR.

Après avis du comité de greffe, l'équipe de greffe décide de ne pas injecter le greffon (1.18 10E6/kg en CD34 et rendement de récupération à 49%).

Pendant l'enquête, les causes ci-dessous sont envisagées :

- Anomalies morphologiques des globules rouges ?
- Impact de l'erreur de vitesse de centrifugation de la première procédure ?

Anomalie du Ficoll® (lot, ...) ?

Aucune cause formelle n'est retenue.

Dans les suites de cet incident, des mesures correctives sont mises en place :

- Privilégier les concentrations par buffy coat dans le cas des congélations de moelle osseuse ;
- Valider une autre méthode de désérythrocytation des CSH médullaires (Plasmion ®) pour laquelle il est demandé une modification du procédé de préparation auprès de l'ANSM.

k. Incident(s) relatif(s) aux appareils de montée et de descente en température (panne, débranchement, défaut d'alimentation, ...)

Cette catégorie d'incident est le fait de 2 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Alors qu'un greffon de CSP autologues est en cours de congélation, une panne d'électricité survient et comme l'appareil de descente en température n'est pas branché sur un onduleur, le programme est arrêté. Une procédure dégradée est alors utilisée pour terminer le cycle de congélation, les poches de CSP sont transférées en azote gazeux, la panne est survenue alors que la température était déjà de -80°C.

L'équipe de greffe est alertée, le produit est conservé et dans les suites de son injection au patient, celui-ci sort d'aplasie dans les délais habituels.

I. Incident(s) relatif(s) aux cuves (panne, débranchement, défaut d'alimentation, ...)

Cette catégorie d'incident est le fait d'une déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

L'alarme d'une cuve de stockage en vapeur d'azote contenant environ 320 poches (142 patients, majoritairement greffons autologues) se déclenche un dimanche en fin d'après-midi. La personne d'astreinte de l'UTC n'est pas informée de l'alarme.

L'enquête permet de comprendre que lors du changement de logiciel de gestion des températures, l'alarme n'a plus été relayée au service de sécurité de l'hôpital qui n'a pas donc pu prévenir la personne d'astreinte de l'UTC. L'alarme s'est déclenchée car il y avait une fuite due à la présence d'une fissure sur la cuve.

Un contrôle sur des aliquots de 10 poches est réalisé, différents critères sont étudiés : la viabilité des CD34+, la viabilité totale, le rendement CD34+ à la décongélation, la clonogénicité. Ces contrôles ne montrent pas d'altération ; à noter que pour les greffes réalisées après l'incident, il n'a pas été relevé d'effet indésirable en relation avec cet incident.

Dans les suites de cet incident, des mesures correctives sont mises en place :

- Formation du personnel du service sécurité au nouveau logiciel,
- Décision de prévoir une analyse de risque avec tous les impacts potentiels lorsqu'un changement de version ou de logiciel doit être réalisée.

m. Anomalie(s) lors du stockage des greffons (rupture de l'intégrité de la poche, de la tubulure, ...)

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

n. Non-respect des modalités de prescription, d'administration du greffon (quantité cellulaire injectée, vitesse d'injection, ...)

Deux déclarations relèvent de cette catégorie en 2021 ; ces incidents (oubli de la mise en place de la tubulure à filtre lors du passage du greffon ; injection du greffon à la seringue du fait d'une anomalie des tubulures) n'ont pas entraîné d'effet indésirable et leur résolution a été rapide.

o. Information post don

Cette catégorie d'incident est le fait de 2 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un centre de greffe reçoit après le don et alors que le patient est déjà conditionné, l'information que le donneur, recruté auprès d'un registre international, présente une résultat hépatite E positif. Ce test qui avait déjà été pratiqué lors du bilan d'aptitude finale dans les 30 jours qui précèdent le don était négatif. Un contrôle systématique pratiqué par le centre donneur le retrouve faiblement positif.

L'équipe de greffe est aussitôt contactée et il est décidé collégialement de greffer ce PTC car il n'y a pas d'autre alternative possible et le patient pédiatrique est déjà conditionné.

Il n'y a pas d'effet indésirable lors de l'injection du greffon.

Un contrôle hépatite E est effectué chez le donneur par le centre donneur : les résultats suggèrent une infection à VHE avec un faible taux viral.

En parallèle, le centre greffeur fait pratiquer une sérologie et une recherche d'ARN VHE sur les échantillons accompagnant le greffon et une recherche d'ARN VHE sur un échantillon de la moelle ; les résultats sont négatifs.

Le patient sort d'aplasie à J21. Des contrôles hépatite E sont régulièrement programmés (PCR sang hépatites E 1X/semaine et recherche virologique dans les selles 1x/semaine pendant 1 mois). A la clôture de la déclaration, tous ces contrôles sont négatifs.

p. Incident(s) relatif(s) aux équipements de transport

Cette catégorie d'incident est le fait de 2 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une USP est expédiée par une banque internationale ; à l'arrivée à l'UTC nationale, il est constaté que la température affichée sur le Dry shipper est de -24°C. Elle est aussitôt contrôlée et est retrouvée à -16°C.

Les données sont récupérées et il s'avère :

- Que le dry shipper a été saturé le 11 du mois courant et expédié le 14 du mois courant et réceptionné à J+11 après le dernier remplissage en azote ;
- La validation du dry shipper effectuée le 13 du mois courant par la banque internationale indique une autonomie de 8 jours ;
- Le transporteur en charge du dry shipper mandaté par le registre international n'a pas fourni d'informations précises et fiables du trajet, et ce depuis le départ du dry shipper (les dernières informations reçues le 18 faisaient état d'une livraison le 21 (date limite de l'autonomie du Dryshipper) alors qu'il a été réceptionné le 22 ;
- Le transporteur n'a pas anticipé les conditions particulières relatives à la densité du fret aérien compte tenu du contexte COVID. Par ailleurs, des conditions météorologiques extrêmes ont contribué au retard.

Un signalement est immédiatement transmis au RFGM pour retour vers la banque d'expédition et une nouvelle USP est recrutée en urgence.

q. Anomalie(s) lors du process d'identification

Cette catégorie d'incident est le fait de 3 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le contrôle de la numération en globules blancs des échantillons de poches de CSP autologues met en évidence une discordance entre les résultats retrouvés au centre de cytophérèse et l'UTC.

Les poches des 2 patients ont été traitées l'une après l'autre. Les tubes utilisés pour les contrôle qualité sont pré-étiquetés avec l'identité de chaque greffon, mais une inversion a eu lieu à la réception des poches, lors de la prise des tubes utilisés pour le contrôle qualité de chaque poche.

Un des patients est greffé avant que l'erreur ne soit détectée mais sans impact clinique. Plusieurs poches de CSP sont utilisées et le nombre de CD34 greffés n'est pas impacté.

Dans les suites de cet incident, des mesures correctives sont mises en place :

Un point de vigilance accrue est demandé à cette étape, il est décidé d'utiliser des étiquettes de couleur différente pour des patients successifs.

Un audit d'observation de l'organisation est organisé.

r. Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (concernant un seul matériel, un lot, une référence, hors incubateurs et cuves...)

Cette catégorie d'incident est le fait de 4 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une UTC s'aperçoit que, pendant 3 mois, du DMSO dont la date de péremption indiquée par le fabricant était dépassée, a été utilisé pour huit transformations de PTC pour six patients.

- Cinq poches de cytophérèse lavées ont été administrées à quatre patients ;
- Deux poches non lavées ont été administrées à un patient qui a présenté une réaction à l'injection du greffon, mais l'imputabilité de cet effet n'est pas corrélée à cet incident, le diagnostic retenu est celui SIADH post Melphalan® ;
- Deux poches de cytophérèse sont encore conservées pour un patient qui n'a pas encore été greffé ;
- Neuf poches sont encore congelées pour les autres patients.

La cause de l'incident est identifiée, la date de péremption a été modifiée sur les boîtes de DMSO et dans les fiches de production sans information de la personne responsable de l'UTC.

Une demande est adressée au fabricant ; celui-ci exclut toute utilisation au-delà des dates de péremption mentionnées dans le certificat d'analyse du produit.

Les poches restantes qui n'ont pas été utilisées sont conservées et leur utilisation sera étudiée en fonction du rapport bénéfice-risque pour chaque patient concerné.

A la suite de cet incident, un CREX est réalisé, des actions correctives sont identifiées :

- Elaboration d'une procédure de gestion des stocks et mise en place d'outils de traçabilité et d'inventaire ;
- Elaboration d'une procédure de gestion des péremptions ;
- Réorganisation du fonctionnement du service, redéfinition des fonctions et de l'organigramme ;
- Formalisation de réunions de services régulières pour échanger les informations ;
- Rappel des bonnes pratiques de signalement des non-conformités, de traçabilité et de vérification des informations (certificat de conformité...) ;
- Révision de la formation des professionnels aux bonnes pratiques de thérapie cellulaire et à la gestion des produits thérapeutiques annexes.

s. Perturbation(s) environnementale(s) (vibrations, fumées, odeurs, incendies, ...)

Cette catégorie d'incident est le fait d'une déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une panne survient à 2 reprises sur la centrale de traitement de l'air d'une UTC pendant la période estivale. La température de la salle blanche atteint 34°C alors que des greffons sont en cours de préparation (4 poches pour 2 patients). Cet incident a concerné 4 produits, 2 greffons de CSP allogéniques infusés, les patients sont sortis d'aplasie et 2 CSP auto lors des étapes de congélation et décongélation.

Pendant l'incident, une prise d'échantillon est effectuée pour la réalisation des contrôles qualité :

Greffon n°1 = 7.38 x10E6 CD34/kg receveur

Greffon n°2 = 5.08 x10E6 CD34/kg receveur

Par ailleurs, les greffons ont été conservés entre des accumulateurs de froid pour maîtriser la température de stockage entre 4 et 10°C.

Un plan de continuité de l'activité existe mais n'a pu être mis en place car le partenaire identifié pour prendre le relais était en sous-effectif du fait de la période estivale.

Le centre de greffe n'est averti de cet incident qu'après l'injection des greffons. Il n'y a pas eu de réaction lors de l'injection et les 2 patients sortent d'aplasie à J25 et J21.

Une discussion doit être engagée pour revoir le PCA.

t. Fréquence inhabituellement élevée d'incidents

Il n'y a pas eu de déclarations relevant de cette catégorie en 2021.

u. Autres

Cette catégorie d'incident est le fait de 2 déclarations en 2021. Il s'agit d'évènements plus atypiques et qui ne rentrent dans aucune des autres catégories identifiées précédemment. Les mesures correctives à envisager, de ce fait, sont plus ponctuelles et sur-mesure pour l'établissement concerné par l'incident.

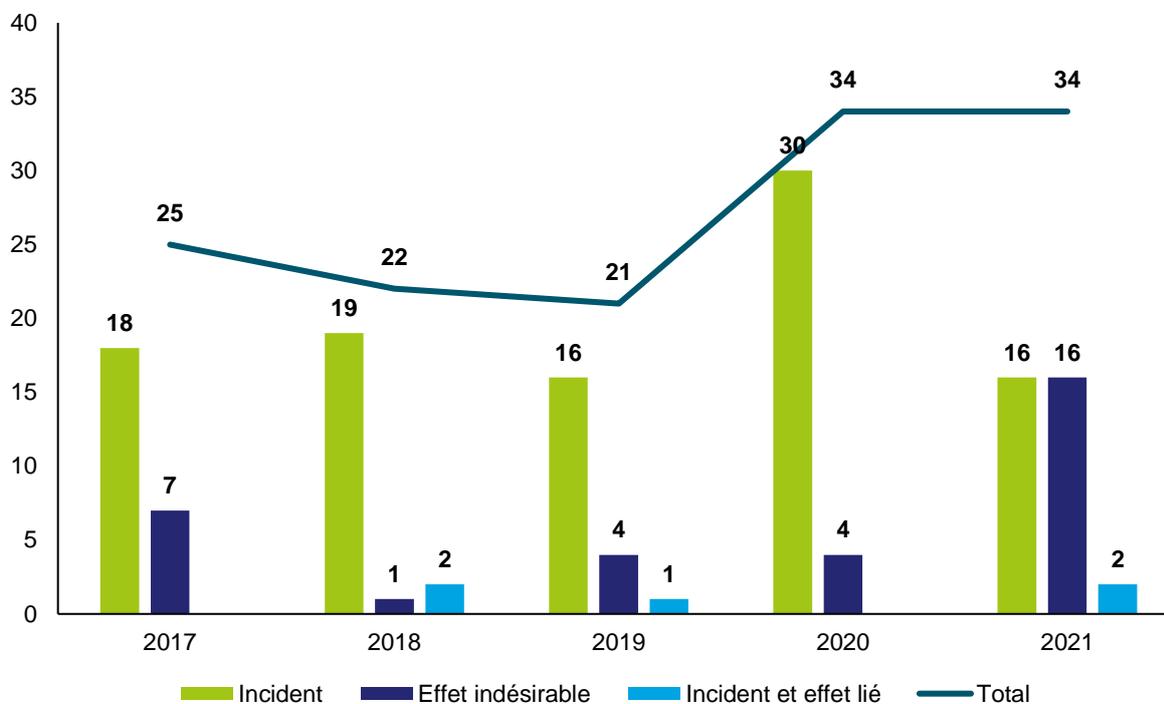
En 2021, ces incidents ont fait état :

- D'une contamination de l'échantillon prélevé pour le contrôle qualité du greffon (tous les autres contrôles sur le greffon étaient négatifs) ;
- Du transport de la mallette isotherme contenant le greffon et des échantillons dans des sacs destinés aux achats en grande surface.

IV.4 Biovigilance tissus

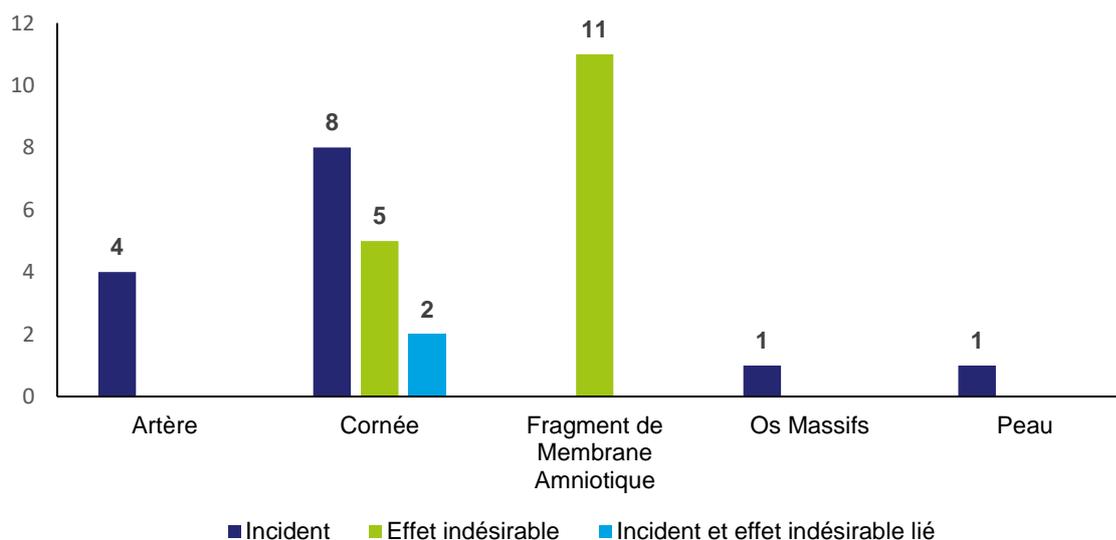
En 2021, 34 déclarations de biovigilance « tissu » (16 déclarations d'effets indésirables, 16 déclarations d'incidents et 2 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Histogramme BIOV33 : Evolution des déclarations « tissus » depuis 2017



L'histogramme BIOV34 montre la répartition des déclarations reçues en 2021 par type de tissu.

Histogramme BIOV34 : Répartition des déclarations par type de tissu en 2021 (légende)



Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « tissus » déclarés au cours de l'année 2021 est de 18 déclarations (soient 16 déclarations incidents et 2 déclarations incidents et effets liés).

La répartition des incidents par étape de survenue est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV37 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2021



La répartition des incidents par cause représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV38 : Répartition des incidents par cause en 2021

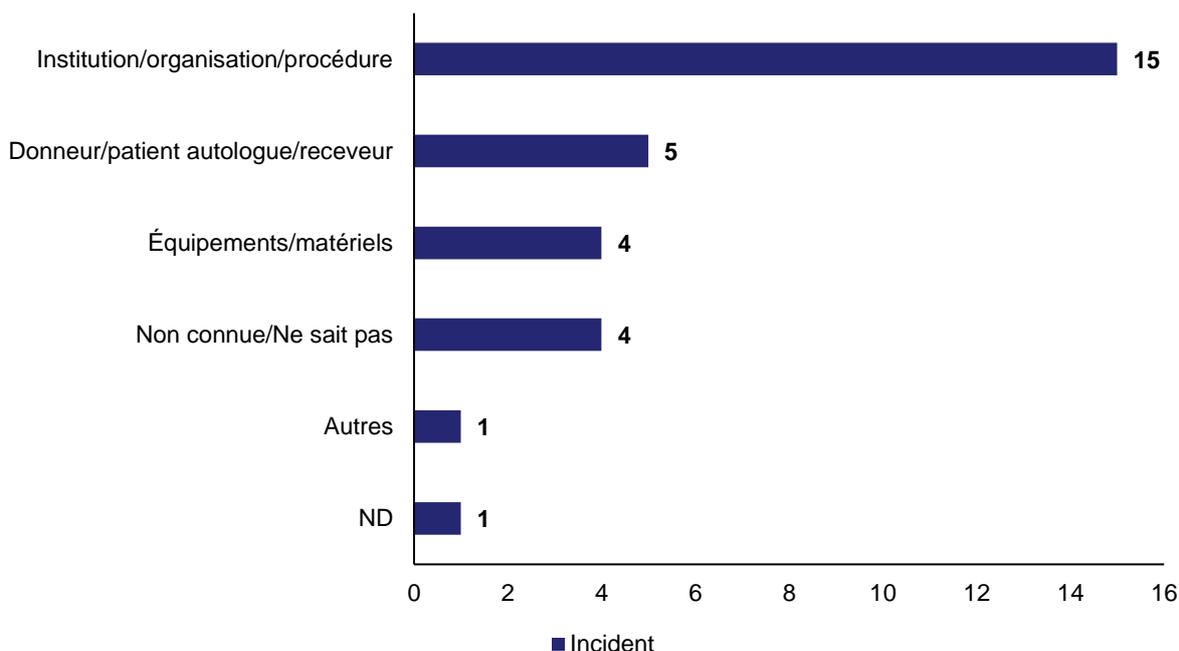


Tableau BIOV16 : Répartition par sous-type des incidents tissus en 2021

Thématiques Tissus	Nombre de déclarations
Contamination infectieuse du(es) greffon(s)*	7
Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon	7
Information post don	2
Autres	1
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement/de la greffe	1

IV.4.1 Les déclarations cornées

IV.4.1.1 Les effets indésirables

Les déclarations « effet indésirable » et cornées ont représenté 14 déclarations en 2021.

Exemples d'une ou plusieurs déclaration(s)

Deux receveurs de cornée présentent un rejet de greffe. Les cornées ont été prélevées sur le même donneur. Les greffes sont réalisées suivant deux techniques différentes (KLAP pour le premier avec greffe du stroma sans l'endothélium, et DMEK pour le second avec greffe uniquement de l'endothélium). Ces événements font l'objet de deux déclarations de biovigilance distinctes. La révision du dossier du donneur ne permet pas de conclure à une imputabilité liée aux greffons dans les deux cas.

IV.1.1.2 Les incidents

Les déclarations « incident » et cornées ont représenté 8 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Contamination infectieuse du greffon

Il est découvert une contamination du milieu de conservation d'une cornée alors que la déturgence vient d'être commencée. La greffe avec cette cornée est annulée, un nouveau rendez-vous est programmé et une nouvelle cornée prescrite. Il n'est pas retrouvé de contamination dans les contrôles effectués sur la cornée adelphe.

Dans les suites de cet événement, des mesures sont mises en place au centre de prélèvement :

- Une étape de vérification systématique journalière des milieux de cornées dans les étuves est ajoutée à la procédure de préparation ;
- Un rappel des mesures d'asepsie lors du prélèvement avec la désinfection adéquate ;
- Un rappel général sur l'importance du mirage des milieux de cornées.

Information post don

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un prélèvement de peau et de cornées est effectué sur le même donneur. Les résultats de l'examen anatomo-pathologique réalisé sur un des fragments de peau retrouve des lésions typiques de mélanome.

Une des cornées est déjà greffée, l'autre a été détruite, elle ne présentait pas les caractéristiques conformes pour être greffée. Le chirurgien ophtalmique greffeur est immédiatement prévenu.

Au niveau du centre de prélèvement, le dossier du donneur est réexaminé :

Les antécédents colligés dans le dossier d'hospitalisation du donneur ne mentionnent pas de suivi dermatologique particulier ;

Dans les suites de cet évènement, il est décidé de demander un avis dermatologique devant tout nævus (même sans caractère suspect), une photographie sera réalisée et transmise pour avis.

IV.1.1.3 Les incidents et effets liés

Les déclarations « incident et effet indésirable » et cornées ont représenté 2 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Au cours d'une greffe de cornée, le chirurgien constate que le greffon préparé selon la technique DMEK est déchiré, un trait de refend est visible. Le chirurgien décide toutefois de continuer de greffer son patient. L'évolution clinique est défavorable, et une nouvelle greffe doit être programmée. La survenue de cet échec de greffe est corrélée à la présence du trait de refend sur le greffon cornéen.

Dans les suites de cet évènement, Il est décidé de ne plus délivrer de greffons cornées en présence de trait de refend, même minime ; cette décision est rappelée à l'ensemble du personnel. Par ailleurs, un rappel de la fragilité des greffons est effectué auprès des équipes de greffe.

IV.4.2 Les autres déclarations tissus

IV.4.2.1 Les déclarations artères

En 2021, toutes les déclarations de biovigilance (4 déclarations) concernant les greffons artériels sont le fait d'une contamination bactérienne. Les germes retrouvés sont les suivants : *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus warneri*. Cette contamination survient, soit au prélèvement, soit lors de la préparation du greffon.

Les mesures correctives mises en place sont en relation avec les procédures d'hygiène pendant le prélèvement et la préparation, sur le donneur, sur les greffons et pour les professionnels qui manipulent les greffons.

IV.4.2.2 Les déclarations os massifs

Les déclarations « os massifs » ont représenté 1 déclaration en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Les contrôles microbiologiques peropératoire d'un greffon de tête fémorale cryoconservé sont positifs à *Cutibacterium acnes*. Une alerte est émise auprès du chirurgien et le patient est convoqué, informé de l'incident et mis sous antibiothérapie. Un suivi spécifique est mis en place pour une période d'un an.

Une enquête est menée par le service d'hygiène de l'hôpital. Les conclusions de celle-ci sont en faveur d'une contamination par contact direct. Une analyse de l'évènement est effectuée selon la méthode ALARM, le centre de prélèvement et la banque de tissus y participent.

Dans les suites de cet évènement, un nouveau protocole sur l'utilisation et la mise en place du greffon est mis en place, il inclut notamment des prélèvements obligatoires sur le site opératoire et sur le greffon avant la greffe.

IV.4.2.3 Autres tissus

Les déclarations « autres tissus » ont représenté 5 déclarations en 2021.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

Au bloc opératoire, le contenant d'un volet crânien autologue tombe de la table, le biotainer® se casse, le liquide de conservation s'échappe, le produit n'est plus stérile. Il est décidé de ne pas l'utiliser, le bloc opératoire est reprogrammé avec utilisation d'une prothèse. L'investigation conclut à un évènement isolé. Aucune mesure spécifique n'est mise en place.

Une dizaine de déclarations signalant une gêne oculaire et un défaut de cicatrisation oculaire au décours de l'utilisation de membranes amniotiques en post chirurgie ophtalmologique sont adressées à l'ABM. La survenue de ces effets est finalement attribuée à la colle tissulaire utilisée pendant l'intervention. Pour ces déclarations, il n'a pas été possible de récupérer d'informations de la part des équipes de greffe qui n'ont pas répondu aux sollicitations de la banque de tissus.

IV.5 Biovigilance lait

En 2021, 7 déclarations de biovigilance « lait » (0 déclarations d'effets indésirables, 7 déclarations d'incidents et 0 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Ce faible nombre de déclarations peut être corrélé à la sécurisation du processus qui comporte plusieurs points de contrôle et qui limite ainsi le risque de survenu d'incidents. Il faut toutefois rappeler 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). Cette démarche doit aussi être envisagée 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.

La majorité des événements déclarés en 2021 portent sur des problématiques liés aux pasteurisateurs.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le CLB d'un lactarium déclare la récurrence de contaminations à *Pseudomonas aeruginosa* constatée dans l'eau de refroidissement du pasteurisateur ainsi que dans tout le réseau d'eau du lactarium et à la sortie de l'adoucesseur.

L'eau contaminée est en contact avec la partie externe des biberons qui, par ailleurs, sont fermés par des opercules. Les contrôles bactériologiques du lait maternel à usage thérapeutique réalisés en post pasteurisation n'ont jamais mis en évidence de contamination à *Pseudomonas aeruginosa*. Les différents prélèvements effectués au sein du service sont en faveur d'une contamination de l'adoucesseur.

Des mesures immédiates sont mises en œuvre par le lactarium pour limiter l'impact de cet incident :

- Désinfection de la surface d'extérieure des biberons avec une lingette ;
- Désinfection du réseau d'eau, ce qui a permis une diminution de la concentration de *Pseudomonas aeruginosa* mais pas sa disparition complète ;
- Désinfection de l'adoucesseur mis en cause : cette manipulation entraîne un relargage de germes dans l'eau vraisemblablement par mobilisation du biofilm ;
- Réalisation en urgence d'un circuit alternatif et branchement sur un deuxième adoucesseur non contaminé pour lequel il est ensuite prévu une désinfection qui sera suivie de contrôles bactériologiques ;
- Information des partenaires du lactarium ;
- Arrêt de l'activité de pasteurisation qui est déournée vers deux autres lactariums, ce qui permet d'éviter le risque de pénurie dans les stocks.

Il n'est signalé aucun effet indésirable associé à cet incident.

Dans les suites des mesures immédiates et notamment, la création d'un nouveau réseau d'eau provisoire pour le lactarium ainsi que la désinfection de tous les pasteurisateurs, les contrôles bactériologiques sont satisfaisants. L'activité du lactarium reprend.

Il est décidé l'acquisition d'un nouvel adoucesseur dédié au lactarium, dimensionné pour son activité et placé dans une atmosphère de température adaptée, avec régénération journalière.

Une panne du courant électrique au sein du lactarium entraîne l'arrêt de fonctionnement du pasteurisateur alors qu'un cycle de pasteurisation est déjà démarré. Le lot qui était en cours de pasteurisation est détruit.

L'enquête permet d'écarter l'hypothèse d'une panne ou d'un dysfonctionnement au niveau du pasteurisateur et met en évidence un défaut d'isolement électrique au niveau d'une pompe "vide-cave" qui a probablement entraîné un court-circuit, le déclenchement du disjoncteur et la coupure de courant.

Dans les suites de cet événement, il est proposé de rattacher l'alimentation électrique du lactarium à un autre niveau sur un secteur où le risque d'incident est beaucoup plus faible.

V. Bilan des actions

V.1 Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues

Dans le cadre de ses missions de vigilance, l'Agence de la biomédecine a mis en place en 2020 une enquête nationale afin d'évaluer la fréquence des faibles rendements en CD34+ après décongélation des cellules souches hématopoïétiques autologues.

Les objectifs de cette enquête étaient les suivants :

- Harmoniser les critères de déclaration,
- Mettre en place une surveillance à la fois locale et nationale de ces événements, afin de limiter le nombre de déclarations de biovigilance aux seuls cas où une augmentation de la fréquence des faibles rendements serait observée par les UTC. Cette augmentation devra alors être déclarée et analysée tant sur la partie clinique (changement des modalités de conditionnement, de prélèvement, de greffe...) que sur la partie biologique (changement des modalités de préparation, de conservation, de transport...).

A noter toutefois, que tout effet indésirable survenant dans les suites de ce type d'incident (absence de sortie d'aplasie, retard de prise de greffe...) doit être systématiquement déclaré.

Jusqu'à la mise en œuvre effective de cette surveillance, pour les rendements faibles en CD34+, seuls doivent être déclarés, via l'application BIOVigie, les incidents pour lesquels les critères suivants sont rencontrés :

Rendement en CD34+ < 70% (*Nombre de CD34+ après décongélation / Nombre de CD34+ dans le produit initial*)
(Indicateur 11 - FACT-JACIE 7th Edition Standards)

et

Quantité en CD34+ < 2.10⁶/kg patient après décongélation

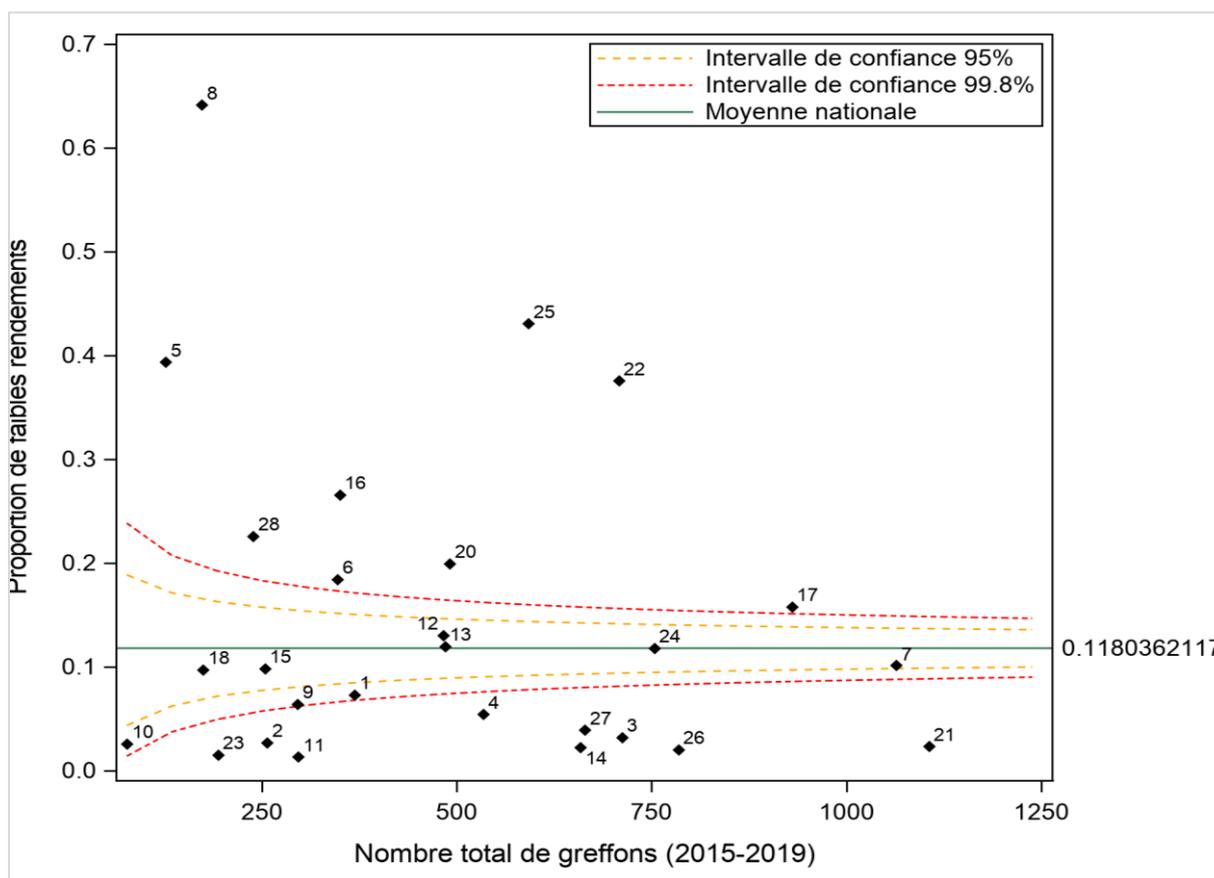
Cette enquête a été réalisée entre le 7 juillet et le 9 septembre 2020, l'ensemble des unités de thérapie cellulaire (UTC) de France ont été invitées à renseigner les éléments suivants :

- Nombre de greffons de CD34+ autologues cryoconservés et décongelés, entre 2015 et 2019,
- Nombre de greffons de CD34+ autologues décongelés avec anomalie (rendement en CD34+ < 70% ET quantité en CD34+ < 2.10⁶/kg patient après décongélation), entre 2015 et 2019,
- Critères utilisés par l'UTC pour évaluer la non-conformité des greffons de CSP autologues après congélation/décongélation,
- Critères utilisés par l'UTC pour effectuer une déclaration de biovigilance en cas de faibles rendements en CD34+ après décongélation de greffons de CSP autologues,
- Difficultés éventuelles de communication avec les équipes cliniques (notamment pour récupérer les données de sortie d'aplasie).

Les résultats de cette enquête ont été adressés à chaque équipe en avril 2021. Les rapports comportaient les résultats nationaux et pour chaque UTC, ses propres résultats. Toutes les UTC ont répondu au questionnaire. Le tableau ci-dessous est un récapitulatif de l'ensemble des résultats du territoire national, par année.

	Moyenne nationale de faibles rendements (%)	Minimum (%)	Maximum (%)
2015	13,8	0	73,3
2016	12,8	0	50,0
2017	12,8	0	55,6
2018	12,4	0	64,3
2019	10,7	0	72,2

La figure ci-dessous représente les résultats du test statistique d'écart à la moyenne nationale effectué selon la méthode du « funnel plot » et qui concernent les faibles rendements entre 2015 et 2019. Huit équipes présentent une proportion de faibles rendements significativement supérieure à la moyenne nationale, essentiellement avec une activité plus faible (moins de 750 greffons). La dispersion est assez importante car certains centres présentent un écart important à la moyenne nationale.



Après discussion avec les représentants de la SFBTC (Société Française de Bio-ingénierie Cellulaire et Tissulaire), il a été décidé de reconduire cette enquête annuellement. Un travail est en cours actuellement au sein de l'ABM pour évaluer la faisabilité de l'automatisation de cette annualisation. La prochaine enquête sera adressée aux UTC en aout 2022 pour la collecte des données de 2021.

V.2 Etude pilote sur le référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH

Parmi ses missions, et comme énoncé dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation, l'Agence de la biomédecine est chargée d'élaborer des critères destinés à aider les professionnels pour l'identification des effets indésirables attendus (art. R1211-33, 7°) et d'établir, en lien avec les professionnels, les seuils au-delà desquels la fréquence de survenue de ces effets indésirables nécessite une déclaration de biovigilance (art. R1211-33, 8°).

En mai 2020, une rencontre entre les professionnels de la greffe de cellules souches hématopoïétiques et l'Agence de la biomédecine a eu lieu pour arrêter des référentiels **d'effets attendus**¹ adaptés aux spécificités de cette activité de soins, en vue de proposer une surveillance nationale de ces effets. Cette rencontre, précédée par une présentation au conseil scientifique de la SFGMTC en septembre 2019, a permis d'envisager la mise en place d'un nouveau système de gestion des déclarations de biovigilance pour les activités de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour débiter la mise en place de ce nouveau système de gestion, une période de test d'un an a été proposée pour que soient systématiquement déclarés les événements identifiés et validés par le groupe.

Il est demandé à tous les cliniciens de signaler aux correspondants locaux de biovigilance cellules de leur établissement, pour une période test de 1 an, les événements attendus repris dans le tableau A ci-dessous. Les effets inhabituels (nouveaux ou inattendus), repris dans le tableau B doivent être déclarés comme précisé dans le décret de biovigilance, sans délai, dès leur survenue.

Tableau A : effets indésirables attendus à déclarer en 2021

Syndrome lymphoprolifératif à Epstein Barr Virus
Syndrome d'obstruction sinusoidale (maladie veino occlusive)
Microangiopathie thrombotique
Choc cardiogénique
Passage en réanimation dans les 48h qui suivent la greffe

Tableau B : événement inattendu (effet indésirable receveur ou incident) et effet indésirable donneur à déclarer à partir de 2021

Type d'événement	Exemples
Effet indésirable grave donneur	<ul style="list-style-type: none"> Hypocalcémie sévère avec hospitalisation
Effet indésirable dont la survenue est observée en dehors des délais communément admis ou dont la nature ou la gravité sont inattendues pour le clinicien qui a constaté l'événement.	<ul style="list-style-type: none"> Néoplasie secondaire (cellules donneur). Choc hémorragique sur mucite grade 4 post greffe.
Effet indésirable grave dans les suites d'un incident sur le greffon ou pendant le processus du prélèvement à la greffe.	<ul style="list-style-type: none"> Non sortie d'aplasie (effet indésirable) et greffon non conforme (CD34+ < 0,5x10.6 kg/patient) dans les suites d'un accident pendant la désérythrocytation. Infection par paludisme transmis au receveur par le greffon.

¹ Une recherche bibliographique a été effectuée pour établir un état des lieux des pratiques actuelles et des effets indésirables attendus (connus) et permettre ainsi au groupe de travail expert de valider une première version des référentiels. Une liste chronologique de survenue des événements de vigilance (complications/effets indésirables attendus) a été choisie, cette forme est souvent retrouvée dans la littérature et a été présentée au groupe de travail.

A l'issue de cette année de test, l'analyse des déclarations a été effectuée et les résultats seront transmis aux professionnels en 2022.

V.3 Infoservices

Un projet d'info services à partir de l'application de télédéclaration BIOVigie a été démarré en 2021. Un de ses enjeux est la mise à disposition d'indicateurs de pilotage standardisés. Ces indicateurs seront partagés avec l'ensemble des parties prenantes : en interne, à l'ABM, il s'agit principalement des évaluateurs du Pôle Sécurité Qualité et des directions métiers et en externe, des CLB et à terme des directions qualité des établissements de santé concernés par les activités de biovigilance, des ARS, de l'ANSM, la HAS en amont d'un audit ou d'une inspection par exemple (art. R1222-34 du CSP). Ce projet va permettre l'automatisation de la production de tableaux de bord réalisés à partir des données extraites de l'application BIOVigie. Les rapports qui en seront issus seront facilement récupérables par les utilisateurs et en totale autonomie. Ainsi pour les activités concernées par nos vigilances, le dialogue et le partage des analyses seront facilités et in fine la qualité des données aussi. Ces info services peuvent également permettre aux CLB de valoriser leur mission de biovigilant, d'utiliser les indicateurs en préparation d'un audit, d'une inspection, pour un rapport d'activité mais également les aider à déclarer de façon plus pertinente les événements de biovigilance.

V.4 Les pertes de greffons

L'Agence de la biomédecine a pour missions de suivre, d'évaluer et le cas échéant de contrôler les activités médicales et biologiques (...) relevant de sa compétence et de veiller à la transparence de ces activités. Ces évaluations ont pour but l'amélioration de la qualité des pratiques médicales ou chirurgicales afin d'assurer une meilleure qualité et sécurité des soins délivrés aux patients.

La notion de perte de greffon a été introduite dans le décret de biovigilance de novembre 2016. En effet, une des définitions des incidents de biovigilance précise qu'un incident grave est « tout incident entraînant ou susceptible d'entraîner [...] ; - toute perte importante de l'élément, produit ou dérivé empêchant la réalisation de la greffe ou de l'administration du produit ».

De nombreuses déclarations de biovigilance rapportent des pertes de greffons, ce qui a conduit l'Agence de la biomédecine à mener une réflexion dans le but de :

- Clarifier le périmètre des événements répondant à la définition d'un incident grave de biovigilance impliquant la perte de greffon ;
- Améliorer la gestion et l'analyse de ces incidents avec, notamment, la possibilité de mettre en place des actions au niveau local (revue de l'organisation et des procédures) ou national (rédaction de recommandations à destination des professionnels).

Dans un premier temps, les données concernant les greffons rénaux prélevés non utilisés ont été collectées à partir des différentes bases de l'Agence de la biomédecine (Cristal Green, Cristal donneur, Cristal receveur et BIOVigie). Le nombre de greffons rénaux prélevés non utilisés a été calculé par la différence entre les greffons prélevés et les greffons greffés.

La seconde étape de cette enquête était de faire préciser par les correspondants locaux de biovigilance « organes prélèvements », les motifs de non utilisation des greffons via une enquête en ligne mise en place en 2021.

Les 103 Correspondants Locaux de Biovigilance (CLB) du domaine « organes – prélèvement » identifiés dans nos bases, et exerçant dans des établissements de prélèvement ayant signalé une perte

de greffons rénaux ont été interrogés, 76 CLB (74%) ont complété et validé le questionnaire qui leur a été envoyé par mail et qui concernait les pertes de greffons constatées sur l'année 2019. L'analyse a été réalisée sur 168/293 greffons prélevés non greffés (57%).

Cette enquête a permis de mettre en évidence :

- Que certains événements avaient des solutions facilement identifiables pour éviter leur récurrence, par exemple dans les suites d'incidents de conditionnement ou de transport, des actions au niveau local (organisationnel) ou au niveau national devront être envisagées ; dans les suites d'incidents liés à un problème chirurgical lors du prélèvement ou de la greffe des propositions de formation, de revue de procédures seront aussi envisagés ;
- Que certains événements sont le fait de difficultés de communication entre les équipes (exemple : bordereau rein incomplet ou mal complété, ...) ;
- Que la gestion de nombre de ces incidents doit faire l'objet d'un travail collaboratif entre les équipes impliquées pour la gestion de l'enquête et les mesures à mettre en place : établissements préleveurs, équipes de prélèvement, équipes de greffe. De ce fait, il est nécessaire d'envisager une réflexion autour d'un modèle spécifique d'analyse a posteriori (CREX, RMM) inter établissements en mettant à profit le recours à des visioconférences notamment ;
- Qu'il existe une discordance entre les événements identifiés comme des incidents relevant du champ de la biovigilance et le nombre effectif de déclarations ; les déclarations sont des signaux d'appel qui permettent de déterminer les axes d'amélioration, c'est pourquoi il est nécessaire que des déclarations soient émises pour que ces signaux puissent être captés pour envisager des axes d'amélioration des pratiques soit locales soit nationales.

Enfin, il est envisagé d'annualiser cette enquête afin de continuer l'analyse plus précise des pertes de greffons et des incidents de biovigilance.

V.5 L'appui aux équipes de prélèvement et de greffe

Depuis 2016, l'Agence de la biomédecine (DPGOT et PSQ) apporte un appui aux équipes de greffes et aux établissements, en programmant des audits qualité réalisés par des auditeurs internes (DPGOT-PSQ), et externes, grâce à l'implication de chirurgiens et médecins expérimentés en greffes d'organes, (6 audits de 2016 à 2021). Depuis l'étude pilote sur la faisabilité de l'utilisation du CUSUM comme outil d'autoévaluation des équipes de greffes (2015-2017) puis sa phase de déploiement en 2019, les résultats du CUSUM (cf. encadré à la fin du paragraphe) sont un des facteurs qui peuvent déclencher un audit (atteinte du seuil d'alerte), de même que le niveau d'activité de l'équipe.

Ce dispositif est en cours de déploiement avec la DPGCSH (Direction du prélèvement et de la greffe de CSH). Les modalités d'appui que pourra apporter l'Agence de la biomédecine aux équipes ne sont pas encore définies.

En parallèle de ces actions, des réunions mensuelles entre le Pôle Sécurité-Qualité et les directions métiers de l'Agence de la biomédecine permettent le suivi des déclarations de biovigilance, d'analyser le lien avec les résultats des CUSUM et avec les autres informations dont dispose l'Agence de la biomédecine (conclusions des derniers audits, ...).

Plus particulièrement un bilan mensuel des données disponibles à l'ABM est analysé pour suivre les équipes.

Il s'agit, par exemple pour les équipes de greffe d'observer les résultats suivants :

- Les données des décès et arrêts fonctionnels des greffons par organe pour les 12 derniers mois (notifiés dans la base CRISTAL receveur) ;
- Les résultats des CUSUM (cf. encadré à la fin du paragraphe) ;
- Les déclarations de biovigilance émises dans les 12 derniers mois.

Le fait de rassembler ces données sur un même support permet de mettre en perspective l'ensemble des informations recueillies et de les suivre.

Si une équipe semble en difficulté, un bilan plus précis est proposé avec le support de l'équipe d'appui à la greffe au sein de la DPGOT.

En complément, en 2020, l'Agence de la biomédecine et la HAS ont inscrit, dans le nouveau référentiel de certification HAS des établissements de santé, un critère 2.4-09 intitulé « les activités de prélèvement et de greffe d'organes, tissus ou cellules souches hématopoïétiques, sont évaluées et se traduisent par des plans d'actions d'amélioration dont les effets sont mesurés » dans lequel le CUSUM est mentionné. Les résultats du CUSUM sont ainsi pris en compte par l'établissement et le plan d'actions éventuel inscrit dans le programme qualité sécurité des soins de l'établissement.

V 6 Actions de formation – information

Le Pôle Sécurité Qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2021 :

- Master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 26, 27 et 28 janvier 2021 ;
- Journées annuelles de la direction prélèvements et greffes d'organes et de tissus ;
- Encadrement d'un apprenti, étudiant en pharmacie, en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances.

Par ailleurs, dans le cadre des missions de promotion de la qualité et de la sécurité des soins dans les domaines de compétence de l'Agence de la biomédecine et notamment dans celui de la biovigilance, l'Agence de la biomédecine est chargée d'animer le réseau des correspondants locaux de biovigilance. Le contexte épidémique COVID a permis le développement de nombreux outils de communication et a notamment facilité le recours à des outils de visioconférence.

Au sein du PSQ, il était régulièrement reçu des demandes de CLB sur l'existence ou non d'une formation spécifique à la biovigilance. Jusqu'en 2020, le seul support existant était le guide publié en 2016 sur le site de l'Agence.

En 2021, deux projets ont été finalisés pour la mise en place d'une formation à la biovigilance.

Tout d'abord, un parcours de formation en e-learning a été mis à disposition des correspondants locaux de biovigilance (CLB) et des professionnels impliqués dans les activités de prélèvement et de collecte, de greffe et d'administration des produits du corps humain. Ce cursus, gratuit, a été conçu pour appréhender les notions de base de la biovigilance, son périmètre et ses définitions. L'objectif, à l'issue de ce parcours, est de permettre aux CLB d'évaluer quelles situations rentrent dans le cadre de la biovigilance, de le justifier et d'initier les conduites à tenir adaptées dans les suites de la déclaration.

A ce jour, deux modules sont disponibles ; le module 1, le champ de la biovigilance et le module 2, les événements de la biovigilance. En 2021, 85 CLB ont terminé à 100% le e-learning Biovigilance (donc les deux modules).

Si la mise à disposition de ce support est une réelle avancée, des demandes d'échanges autour de présentation et d'exemples concrets ont continué d'être adressées au PSQ.

Plusieurs rencontres ont déjà eu lieu entre l'équipe et certains CLB (rencontre AP HP et PSQ, rencontre utilisateurs Cristal et PSQ) et elles ont toujours donné lieu à des retours favorables de leur part. Dans les suites de ces prises de contact, il est souvent constaté une augmentation du nombre des déclarations de la part des CLB rencontrés.

Aussi, il a paru important de mettre en place une formation sous forme de visioconférence, à distance, permettant à l'ensemble des CLB qui sont répartis sur tout le territoire français, DOM inclus de participer au moins une fois à ces sessions.

En 2021, cinq rendez-vous ont été programmés :

- Biovigilance organes : le 25 mars 2021 (26 participants) ; le 27 mai 2021 (38 participants) ; le 30 septembre 2021 (31 participants) ;

- Biovigilances cellules : 6 mai 2021 (28 participants) ; le 21 octobre 2021 (23 participants).

En 2022, en plus des formations organes et cellules, des sessions biovigilance tissus et biovigilance lait maternel à usage thérapeutique ont été programmées.

V.7 Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique

Le groupe de travail Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch) a vocation à traiter l'ensemble des problématiques affectant les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et gamètes avec deux objectifs distincts :

- Faire des propositions au directeur général de la santé sur les mesures de renforcement de la sécurité sanitaire de ces produits en réponse aux alertes qui lui seront adressées par saisine ;
- Lui fournir des analyses prospectives et des recommandations tenant compte d'un aspect coût-efficacité.

En 2021, la situation sanitaire due à l'épidémie COVID a encore majoritairement mobilisé le Secproch que ce soit pour la mise à jour ou l'ajournement des mesures déjà existantes ou l'élaboration de nouvelles mesures concernant la qualification des donneurs de produits du corps humain.

Il ne s'agit pas ici de risque a posteriori mais de risque a priori (prévenir la transmission d'agents pathogènes du donneur par le receveur) et cette gestion ne relève pas strictement du champ de la biovigilance ; toutefois, cette démarche s'inscrit dans une démarche globale de sécurité et de qualité ; par ailleurs, certains événements de biovigilance sont directement reliés à ces recommandations que ce soit, par exemple, du fait de la non réalisation d'un test ou bien de la survenue secondaire à la greffe d'une pathologie infectieuse en rapport avec ces nouveaux agents infectieux.

Voici ci-dessous le tableau récapitulatif des mesures élaborées par le Secproch pour l'année 2021 et envoyées par le Pôle SécuritéQualité aux professionnels du prélèvement et de la greffe d'organes, tissus et de cellules souches hématopoïétiques.

Année 2021 (O/T : organes/tissus ; CSH : cellules souches hématopoïétiques)	Type de produits	Nombre de courriers
Février 2021		
Information donneur et vaccins anti-Covid	CSH O/T	2
Mars 2021		
Mesure temporaire sur le variant breton du Sars CoV-2	CSH O/T	2
Mise à jour de la conduite à tenir pour la qualification des donneurs d'organes et de tissus : passage d'un ajournement de 28jours à 14jours	O/T	1
Avril 2021		
Recommandations provisoires vis-à-vis des donneurs vaccinés avec vaccins anti-Covid Astra Zeneca	CSH O/T	2
Courrier sur les mesures concernant le variant breton du Sars-CoV-2	CSH O/T	2
Mai 2021		
Recommandations finalisées vis-à-vis des donneurs vaccinés avec vaccins anti-Covid Astra Zeneca	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays et territoires concernés par la Dengue	CSH O/T	2

Juin 2021		
Mise à jour de la liste des pays à risque WNV saison 2021	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays à risque WNV saison 2021 - ajout de Mayotte	CSH O/T	2
Recommandations et liste des pays et territoires identifiés comme à risque de transmission du paludisme et algorithmes	CSH O/T	2
Septembre 2021		
Levée des mesures concernant le variant breton du Sars-CoV-2	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays à risque WNV saison 2021 - ajout de l'île grecque de Thasos	CSH O/T	2
Octobre 2021		
Rappel des mesures préconisées par le HCSP pour la qualification des donneurs cellules vis-à-vis du Sars-CoV-2	CSH	1
Rappel des mesures préconisées par le HCSP pour la qualification des donneurs organes- tissus vis-à-vis du Sars-CoV-2	O/T	1
Novembre 2021		
Reprise de la campagne active de recrutement des donneurs volontaires au don de moelle osseuse, dans le contexte de la Covid 19	CSH	1
Actualisation des modalités de traitement des échantillons destinés au typage HLA des donneurs volontaires au don de moelle osseuse par les laboratoires HLA, dans le contexte de la Covid 19	CSH	1
Total		27

V.8 Cartographie des alertes

Comme précisé dans le chapitre précédent, l'une des missions de l'Agence de la biomédecine est de diffuser aux professionnels les recommandations officielles en matière d'alertes sanitaires et les conduites à tenir qui en découlent, dans les domaines de compétences qui sont les siens (dons d'organes et de tissus, greffes de moelle osseuse et cellules souches, assistance médicale à la procréation, lait maternel).

Les recommandations officielles sont diffusées par le HCSP*, via la publication d'avis et rapports sur son site web ².

D'un point de vue pratique, l'Agence et les opérateurs concernés se heurtent à la complexité de déterminer les conduites à tenir, pour les séjours à risques chez les donneurs de produits issus du corps humain (organes, cellules, tissus, lait et gamètes) et ceci pour plusieurs raisons :

- Les agents infectieux émergents sont de plus en plus nombreux y compris sur le territoire français ;
- Les déplacements internationaux sont plus faciles de nos jours et de ce fait, plus fréquents ;
- Pour certaines activités, comme la greffe de CSH, la complexité de trouver un donneur HLA compatible entraîne fréquemment des sollicitations de donneurs internationaux ;
- Les alertes sont actuellement abordées par agent infectieux et non par régions, de telle sorte que lors de l'interrogatoire d'un donneur ou de ses proches, la notion de séjour à l'étranger doit être suivi d'une analyse destinée à connaître le type de pathogènes présent dans le pays visité en consultant chaque alerte une par une.

Par ailleurs, la diffusion des alertes épidémiques auprès des opérateurs fait l'objet d'une organisation hétérogène dépendant à la fois du domaine concerné (greffe d'organes, greffe de tissus, greffe de CSH,

² <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports>

administration de lait maternel à usage thérapeutique et AMP), et des types de donneurs envisagés (vivant, décédé, non apparenté, intrafamilial, ...).

Les enjeux identifiés sont donc les suivants :

- Améliorer la prise en charge des donneurs en identifiant les risques au plus tôt et plus facilement (meilleure exhaustivité des acteurs impliqués et simplicité de la recherche de recommandations) ;
- Améliorer l'identification du risque pour améliorer la sécurité du receveur ;
- Optimiser le forfait greffe grâce à une meilleure pertinence des actes de biologie de diagnostic ;
- Elargir le nombre de professionnels pouvant accéder aux informations diffusées par l'Agence – actuellement 400 utilisateurs environ, cible environ 1 000 ;
- Gagner en productivité interne au sein de l'ABM ;
- Harmoniser les pratiques de diffusion des recommandations du HCSP entre les différentes directions de l'Agence.

Pour cela, le Pôle Sécurité Qualité (PSQ) a souhaité mettre en place un nouvel outil, accessible à tous (professionnels et grand public) via le portail des professionnels de l'Agence. Cet outil se présentera sous la forme d'une carte, permettant de préciser, de façon automatisée et simple, la conduite à tenir selon les séjours du donneur en rentrant le/les lieu(x) de séjour et la date de retour.

Il assurera ainsi une diffusion plus simple et harmonisée des recommandations de l'Agence par un biais unique.

V.9 BIOVigie : évolutions

L'outil de télédéclaration BIOVigie a été ouvert à l'utilisation en avril 2018. Il s'agit d'une application qui permet aux correspondants locaux de biovigilance (CLB) d'effectuer des déclarations dématérialisées et d'y renseigner les mesures correctives mises en œuvre dans les suites de l'événement décrit.

Le Pôle Sécurité Qualité a mis en place un groupe de travail qui il a pour but de continuer de faire évoluer l'application en fonction des nécessités identifiées.

En 2021, en autres évolutions :

- L'application peut désormais solliciter l'avis d'experts internes ou externes sur des déclarations spécifiques ;
- Les règles des notifications d'envoi de mails pour information ont toutes été revues.

V.10 Participation aux actions européennes

Dans le cadre de la révision du guide « Organes : Qualité et Sécurité » et du guide « Tissus et Cellules : Qualité et Sécurité » rédigé par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament), le Pôle Sécurité Qualité a participé à la mise à jour des chapitres sur la biovigilance dans lesquels il a notamment été introduit la notion de surveillance d'événements sentinelles en complément du dispositif traditionnel de notification des événements de biovigilance.

Par ailleurs, le Pôle Sécurité Qualité a pris part aux travaux européens suivants :

- Vigilance Expert Subgroup (VES) – Organs and Blood, Tissues and Cells : ce projet mené par la commission européenne depuis novembre 2018 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen sur les données de vigilance Sang et Tissus- cellules (incluant l'AMP) que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission. Ces données sont synthétisées par l'EDQM pour la Commission Européenne et ce rapport de synthèse est diffusé tous les deux ans. Plus généralement, ce groupe souhaite proposer des axes d'améliorations pour les vigilances (organes, tissus, cellules, AMP et Sang). A ce jour, il n'existe pas de rapport européen sur la vigilance des organes et ce GT travaille à un tel projet. Les travaux d'avancement de ce groupe VES sont régulièrement présentés à la commission européenne lors des réunions des autorités compétentes.

- EDQM : différents GT comprenant des représentants des autorités compétentes, dont l'Agence de la biomédecine, et des représentants des associations de professionnels, ont été mis en place avec l'objectif d'harmoniser et de colliger les données d'activités des différents domaines (Sang, Tissus, Cellules et AMP). Ces données servent notamment de dénominateur pour repositionner le nombre d'événements de vigilance par rapport au niveau d'activité. Une harmonisation des différentes définitions a également été réalisée à cette occasion. Ces travaux initiés en 2020 ont été finalisés en 2021.
- GAPP (Facilitating the Authorization of Preparation Process for blood, tissues and cells) : ce projet européen destiné aux autorités compétentes vise à harmoniser l'évaluation des demandes d'autorisations des procédés de préparation des produits sanguins labiles, des tissus, de l'AMP et des cellules par les autorités compétentes de l'union européenne <https://www.gapp-ja.eu/gapp-ja/>.
- Révision des directives européennes sang et tissus/cellules (dont AMP) : des travaux importants de consultation ont eu lieu en 2021. Ils ont été animés par la commission européenne afin de préparer la révision de ces directives en prenant en compte le retour des professionnels (sociétés savantes), des parties prenantes (associations de patients) et des autorités compétentes. Ces révisions qui vont avoir un impact sur la réglementation française, les autorisations des établissements, des procédés et de la vigilance. L'Agence de la biomédecine, ainsi que l'ANSM et le ministère ont été très investis dans le suivi de ces travaux préparatoires.

VI. Perspectives pour l'année 2022 et 2023

Pour les années 2022 et 2023 les perspectives du Pôle Sécurité Qualité dans le domaine de la biovigilance sont notamment les suivantes :

- [1] Développer et mettre à dispositions des professionnels un dispositif de surveillance en temps quasi réel des effets indésirables considérés comme attendus et critiques au regard des référentiels de risque notamment par la surveillance des données du SNDS ;
- [2] Confronter les critères identifiés par le groupe référentiel de risque pour les activités de greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques de l'adulte aux données du système national des données de santé ;
- [3] Initier une surveillance du SNDS pour les organes sur les principales complications attendues ;
- [4] Poursuivre le développement de la formation sur la biovigilance : ateliers thématiques en groupes plus restreints ;
- [5] Poursuivre le développement du 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 ; étendre cet infoservice aux agences partenaires ;
- [6] Mise en place du nouveau moyen de diffusion des alertes sanitaires et des recommandations à destination de l'ensemble des thématiques de l'Agence, à partir d'une cartographie ;
- [7] Reprendre la diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES avec une fréquence idéale de deux numéros dans l'année ;
- [8] Poursuivre le développement de BIOVigie et notamment entamer une réflexion sur son adaptabilité aux nouveaux produits ;
- [9] 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 ;

- [10] Poursuivre la participation aux travaux européens sur la vigilance, les tissus, cellules et les organes ;
- [11] Mettre en place un référentiel concernant les incidents à déclarer au niveau des biberonneries et les effets indésirables liés à l'administration de lait maternel pasteurisé à usage thérapeutique chez un nouveau-né. Ce travail sera mené avec la participation de responsables de services de néonatalogie et de biberonneries ;
- [12] Mettre en place une réflexion sur un modèle de RMM adaptée à la biovigilance ;
- [13] Initier une réflexion sur l'automatisation du suivi des pertes de greffons ;
- [14] Réviser le guide sur les contaminations bactériologiques et fongiques lors des prélèvements d'organes et initier une réflexion sur l'amélioration/harmonisation de la prise charge prophylactique et thérapeutique des receveurs.

VII. 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 attendue 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.(à noter que le statut de ces produits a été abrogé par la loi N°2016-41 du 26 janvier 2016 relative à la modernisation de notre système de santé et qu'ils ont une durée de 3 ans pour se mettre en conformité avec les nouvelles dispositions dont ils relèvent).

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.

VIII. Annexes

Annexe 1 Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	Incident	
Auvergne-Rhône-Alpes	BRON	HOPITAL LOUIS PRADEL HCL	16	1	0	17
	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL GABRIEL MONTPIED CHU63	0	0	3	3
	LA TRONCHE	HOPITAL NORD CHU38	5	1	0	6
	LYON 3E ARR	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	10	0	0	10
	LYON 4E ARR	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	7	0	0	7
	ROANNE	CENTRE HOSPITALIER DE ROANNE	0	0	1	1
	SAINT-PRIEST-EN-JAREZ	HOPITAL NORD CHU42	1	0	1	2
Bourgogne-Franche-Comté	AUXERRE	CH AUXERRE	0	0	1	1
	BESANCON	CHRU JEAN MINJOZ	7	0	0	7
	CHALON-SUR-SAONE	CH WILLIAM MOREY CHALON SUR SAONE	0	0	1	1
	DIJON	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	8	0	2	10
Bretagne	BREST	CHRU BREST SITE HOPITAL CAVALE BLANCHE	0	0	1	1
	RENNES	CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	14	0	3	17
	SAINT-BRIEUC	CENTRE HOSPITALIER YVES LE FOLL	0	0	1	1
Centre-Val de Loire	CHAMBRAY-LES-TOURS	CHRU TROUSSEAU CHAMBRAY	0	1	0	1
	CHATEAUROUX	CH CHATEAUROUX	0	0	1	1
	TOURS	CHRU BRETONNEAU TOURS	11	0	0	11
		CHRU CLOCHEVILLE TOURS	1	0	0	1
Grand-Est	REIMS	HOPITAL MAISON BLANCHE CHU REIMS	1	0	1	2
	STRASBOURG	HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	8	0	8	16
		HOPITAL DE HAUTEPIERRE	4	0	1	5
	VANDOEUVRE-LES-NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	6	2	1	9
Hauts-De-France	LILLE	HOP CLAUDE HURIEZ CHR LILLE	1	0	1	2
	SALOUEL	CHU AMIENS SALOUEL	1	0	0	1

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Incident et effet indésirable lié	Effet indésirable	
Ile-de-France	CLICHY	HU PARIS NORD SITE BEAUJON APHP	0	0	1	1
	CORBEIL-ESSONNES	CH SUD FRANCILIEN SITE JEAN JAURES	0	0	1	1
	CRETEIL	HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	9	0	0	9
	LE KREMLIN-BICETRE	HU PARIS SUD SITE KREMLIN BICETRE APHP	1	0	0	1
	LE PLESSIS ROBINSON	HOPITAL MARIE LANNELONGUE	1	0	0	1
	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	1	0	0	1
	PARIS 13EME ARR	HU PITIE SALPETRIERE APHP	4	0	0	4
	PARIS 15EME ARR	HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	5	0	0	5
		HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	1	0	0	1
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	1	0	0	1
	PARIS 18EME ARR	HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	0	0	1	1
	PARIS 19 ^E ARR	HU ROBERT DEBRE APHP	1	0	0	1
	SURESNES	HOPITAL FOCH	2	0	0	2
	Normandie	BOIS-GUILLAUME	HOPITAL DE BOIS GUILLAUME CHU ROUEN	1	0	0
CAEN		CHU COTE DE NACRE CAEN	0	1	0	1
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	4	0	2	6
	LIMOGES	CHU DUPUYTREN LIMOGES	0	0	2	2
	POITIERS	CHU LA MILETRIE	0	0	5	5
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE CHU MPT	1	0	0	1
		HOPITAL GUI DE CHAULIAC CHU MTP	1	0	0	1
	NIMES	CHU NIMES CAREMEAU	1	0	0	1
	TOULOUSE	HOPITAL DE RANGUEIL CHU TOULOUSE	0	0	7	7

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Incident et effet indésirable lié	Effet indésirable	
Pays de la Loire	ANGERS	CHU D' ANGERS : SITE LARREY	4	0	1	5
	NANTES	CHU DE NANTES : SITE HOTEL DIEU HME	0	0	10	10
	SAINT-HERBLAIN	CHU DE NANTES : HOPITAL G. R. LAENNEC	1	0	4	5
Provence-Alpes- Côte d'Azur	AVIGNON	CH D'AVIGNON HENRI DUFFAUT	3	0	0	3
	MARSEILLE 05EME	APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	1	0	1	2
	MARSEILLE 15 ^E ARR	APHM HOPITAL NORD	0	0	2	2
	MARSEILLE 5 ^E ARR	APHM HOPITAL LA TIMONE	0	0	2	2
	NICE	CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	3	0	7	10
		CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	0	0	4	4
Réunion	SAINT DENIS	CHU SITE FELIX GUYON (SAINT DENIS)	0	0	1	1

Annexe 2 Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL ESTAING CHU63	8	1	0	9
	LYON 3 ^E ARR	EFS AURA LYON HEH	10	4	0	14
	SAINT ISMIER	EFS AURA SAINT ISMIER	5	2	0	7
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	CHRU JEAN MINJOZ	0	5	0	5
		EFS BFC LBM IHG MULTISITE	2	1	0	3
Bretagne	BREST	EFS BRETAGNE BREST MORVAN	3	0	0	3
	RENNES	EFS BRETAGNE RENNES	5	0	0	5
Centre-Val de Loire	TOURS	EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU	5	0	0	5
		CHRU BRETONNEAU TOURS	1	3	0	4
Grand-Est	MULHOUSE	HOPITAL EMILE MULLER	2	0	0	2
	STRASBOURG	HOPITAL DE HAUTEPIERRE	0	8	0	8
	VANDOEUVRE-LES-NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	5	0	2	7
Hauts-De-France	LENS	CH LENS	0	1	0	1
	LILLE	EFS NORD DE FRANCE LILLE BELFORT	15	0	0	15
		HOP JEANNE DE FLANDRE CHR LILLE	0	3	0	3
	SALOUEL	CHU AMIENS SALOUEL	7	4	0	11
Ile-de-France	CRETEIL	EFS IDF SITE HENRI MONDOR	1	0	0	1
	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	8	6	0	14
	PARIS 15EME	HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	3	1	1	5
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	1	0	1	2
Normandie	BOIS-GUILLAUME	EFS HDF NORM BOIS GUILLAUME SIEGE	11	0	0	11
	CAEN	CHU COTE DE NACRE CAEN	1	1	0	2
	ROUEN	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	1	2	0	3

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	12	0	0	12
		GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	0	1	0	1
	LIMOGES	EFS NOUVELLE AQUITAINE LEGENDRE	1	0	0	1
	POITIERS	EFS NOUVELLE AQUITAINE POITIERS	9	0	0	9
		CHU LA MILETRIE	1	1	0	2
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER	5	0	0	5
	TOULOUSE	EFS OCCITANIE TLS LANGLADE IUCT	4	0	0	4
		ONCOPOLE CHU TOULOUSE	1	1	0	2
Pays de la Loire	ANGERS	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE ANGERS	1	0	0	1
	NANTES	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE NANTES	7	1	1	9
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 09EME	INSTITUT PAOLI CALMETTES	4	3	1	8
	NICE	CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	2	0	0	2
		CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	1	0	0	1
	SAINT LAURENT DU VAR	EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR	2	0	0	2
Réunion	SAINT-PIERRE	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	1	0	0	1

Annexe 3 Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	LYON 3E ARR	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	1	0	1	2
		EFS AURA LYON HEH	0	1	0	1
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	EFS BFC LBM IHG MULTISITE	3	6	0	9
Grand-Est	COLMAR	HOPITAL LOUIS PASTEUR	0	1	0	1
Hauts-De-France	LILLE	CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE	0	2	0	2
Ile-de-France	CORBEIL-ESSONNES	CH SUD FRANCILIEN SITE JEAN JAURES	0	1	0	1
Normandie	CAEN	CHU COTE DE NACRE CAEN	0	1	0	1
	ROUEN	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	1	0	0	1
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	0	1	0	1
Pays de la Loire	LE MANS	CENTRE HOSPITALIER DU MANS	0	1	0	1
	NANTES	CHU DE NANTES : SITE HOTEL DIEU HME	0	1	1	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 5E ARRONDISSEMENT	EFS PACA CORSE SITE MARSEILLE BAILLE	0	1	0	1
	SAINT LAURENT DU VAR	HORUS PHARMA SAS	11	0	0	11

Annexe 4 Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements	Total
			Incident	
Auvergne-Rhône-Alpes	LYON 4E ARR	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	2	2
Grand-Est	NANCY	CHRU NANCY MATERNITE	1	1
Normandie	CHERBOURG-OCTEVILLE	CHPC SITE CHERBOURG	3	3
Pays de la Loire	NANTES	CHU DE NANTES : SITE HOTEL DIEU HME	1	1