

Bulletin d'information pour les professionnels de santé

A destination des correspondants locaux de biovigilance (CLB), pour diffusion aux équipes de prélèvement et de greffe et aux personnes responsables des Unités de thérapie cellulaire et banques de tissus.

Février 2022

Edito

En 2021, le Pôle sécurité qualité a mis en place deux types de formation ; d'une part, un e-learning disponible sur la plateforme de formation des professionnels de santé de l'Agence de la biomédecine qui présente les fondamentaux de la biovigilance, son champ et ses définitions, et d'autre part, un cycle de formation sous forme de classe virtuelle. A ce jour, trois « classes virtuelles » ont été organisées avec des correspondants de biovigilance (CLB) dans le domaine des organes et deux « classes virtuelles » de CLB dans le domaine des cellules. Même si les échanges au travers de ces outils sont parfois contraints, ces formations nous ont permis de rencontrer environ 100 d'entre vous et de vous présenter directement les thématiques de travail issues de vos déclarations.

Cette dynamique se poursuivra en 2022, avec des sessions tissus et lait maternel à usage thérapeutique. Nous envisageons également d'élargir ces formations aux directions qualité des établissements de santé concernés par le domaine de la biovigilance et aux services des ARS en charge du traitement des EIGS (événements graves liés aux soins). En effet, de nombreux événements relèvent des deux circuits de signalement. Cette formation permettra de les sensibiliser à la biovigilance.

Pour préparer les futures formations, nous souhaiterions connaître vos attentes en matière de formation, que vous ayez participé ou non à ces sessions. Aussi vous trouverez ci-dessous un lien vers un court questionnaire à compléter.

Merci d'avance pour vos retours qui nous permettent de nous améliorer et de répondre à vos besoins.
https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSe8txYRz1hcgHWOOrJ1g3dbHw5jmltFt3le_99pl7MhsMvU_SA/viewform?usp=sf_link

Les dates des formations en visioconférence pour 2022 sont les suivantes (*les dates du 2eme semestre sont à confirmer ultérieurement*) et vous recevrez au cours de l'année des invitations pour chacune de ces dates.

Tissus	Organes	Lait maternel à usage thérapeutique	Cellules
Jedi 31 mars 2022*	Jedi 12 mai 2022	Jedi 6 octobre 2022	Jedi 17 novembre 2022

*Autre date à définir 2nd semestre 2022

Sommaire

Edito	1
A la une	2
Déclaration « organes »	3
Déclaration « tissus »	4
Déclaration « cellules »	5
Déclaration de lait maternel à usage thérapeutique	7
Le point sur l'outil d'aide à la déclaration des incidents en lactarium	7

A la une

L'Agence de la biomédecine a mis en place une enquête nationale afin d'évaluer la fréquence des faibles rendements en CD34+ après décongélation des cellules souches hématopoïétiques (CSP) autologues.

Les objectifs de cette enquête étaient les suivants : harmoniser les critères de déclaration et 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 de ces faibles rendements serait observée par les unités de thérapie cellulaire (UTC). Si elle était constatée, cette augmentation devrait alors être déclarée et analysée.

A noter que tout effet indésirable survenant dans les suites de ce type d'incident doit être systématiquement déclaré.

Au cours de l'été 2020, l'ensemble des UTC de France a été invité à renseigner par questionnaire, divers critères de ce procédé de décongélation dont notamment le nombre de greffons de CD34+ autologues décongelés avec anomalie (rendement en CD34+ < 70% ET quantité en CD34+ < 2.106/kg patient après décongélation), sur la période de 2015 à 2019. **Toutes les UTC interrogées ont répondu.**

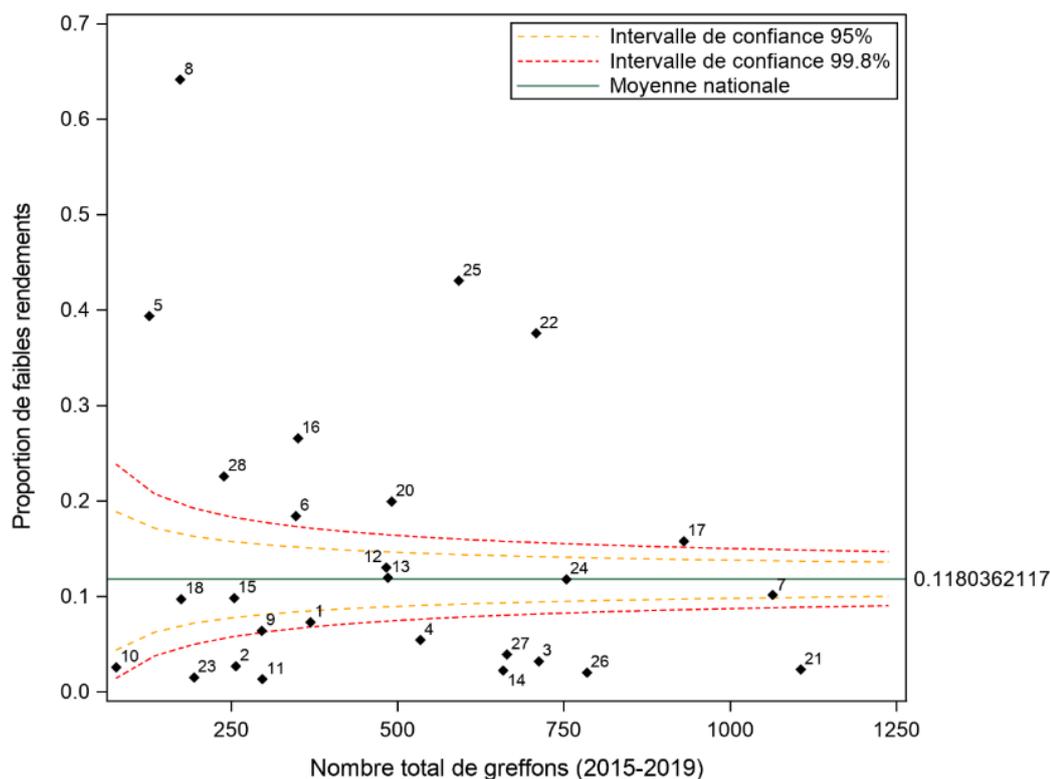
La moyenne de faibles rendements était de **11,8%** pour l'ensemble des UTC sur la période 2015-2019 (ligne verte). Chaque losange de la figure ci-dessous représente une UTC, avec en abscisse le nombre de greffons préparés sur la période et en ordonnée sa proportion de faibles rendements.

Huit équipes présentaient une **proportion de faibles rendements significativement supérieure** à la moyenne nationale (au-dessus des pointillés rouges supérieurs). Il s'agit essentiellement d'équipes avec une activité plus faible (moins de 750 greffons préparés sur la période). A l'inverse, **neuf UTC** présentaient une **proportion de faibles rendements significativement inférieure** à la moyenne nationale. A noter également que la **moyenne nationale a diminué** chaque année de 2015 à 2019, passant respectivement de 13,8% à 10,7%.

Toutes les UTC qui ont répondu au questionnaire ont déclaré surveiller les faibles rendements des greffons après décongélation. Cependant toutes ne le font pas sur les mêmes indicateurs (quantité de CD34+, rendement en CD34+, viabilité des CD34+, viabilité des CD45, viabilité des TNC (total nucleated cell), présence de CFU-GM (Cellules précurseurs des granulocytes, macrophages et monocytes, ...) ni sur les mêmes valeurs de référence pour chaque indicateur. Il en va de même concernant les critères amenant à une déclaration de biovigilance de ces incidents auprès de l'ABM.

Enfin seize UTC (57%) n'ont déclaré aucune difficulté de communication avec les équipes cliniques pour récupérer les dates de sortie d'aplasie des patients greffés. Pour les autres, même si la communication avec les cliniciens se fait en majorité sans problème, il reste des difficultés pour récupérer facilement et rapidement les données de sortie d'aplasie des patients.

Cette enquête sera renouvelée en 2022, sur les données des années 2020 et 2021 et potentiellement reproduite annuellement ensuite. L'analyse des résultats de cette enquête permettra également aux UTC d'évaluer un potentiel impact du changement du parc national des machines COBE, remplacées progressivement par une autre référence ou une autre technique.



Test statistique d'écart à la moyenne nationale : méthode du « funnel plot » des faibles rendements entre 2015 et 2019

Déclaration « organes »

L'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. Cet événement relève aussi de la biovigilance ; il s'agit d'un incident. En effet le décret de biovigilance de 2016 indique qu'un incident est un accident ou une erreur [...] 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.

Une déclaration de biovigilance est donc émise par l'ABM et complétée par le site de prélèvement concerné. 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.

Cet incident fait l'objet d'une RMM au sein de l'établissement préleveur ; des membres des équipes des différents établissements concernés y participent.

L'enquête permet l'identification de causes immédiates :

1. Organisationnelles : ce jour-là, il y a eu une modification à la dernière minute des horaires d'entrée au bloc ;
2. Matérielles :
 - Pas de machine apportée par l'équipe de prélèvement ;
 - Mise sous machine Lifeport du rein adelphe difficile ;
 - Pas de plaques réfrigérantes pour le Vital pack.

Des mesures correctives sont mises en place, un plan d'action est établi :

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

Il est nécessaire de souligner l'importance de la mise en place d'une RMM multi-site et pluridisciplinaire dans ce type d'évènement. Elle permet entre autre un réel partage d'expérience et une analyse approfondie de l'évènement sur tous les niveaux et à toutes les étapes du processus de la greffe. Il s'agit d'une démarche d'amélioration des pratiques et de partage d'expérience qui, lorsqu'elle respecte une certaine méthodologie, garantit une meilleure adhésion des équipes quant à la mise en place effective des mesures correctives et préventives qui découlent de cette analyse.

Déclaration « tissus »

Une contamination à *Klebsiella pneumoniae* (KP) et *Staphylococcus epidermidis* (SE) est retrouvée sur un prélèvement microbiologique de contrôle réalisé en per opératoire sur un **greffon de tête fémorale**. Après avis de l'infectiologue, il est décidé une reprise chirurgicale de la patiente pour lavage et pour pratiquer des prélèvements profonds. Cette chirurgie prend place 5 jours après la greffe et une antibiothérapie est ensuite débutée. La patiente reste asymptomatique tout au long de la prise en charge.

Par ailleurs, afin d'éliminer la possibilité d'un faux positif, un contrôle du milieu ayant servi à la décongélation du greffon est réalisé et confirme la présence de *Klebsielle pneumonia*.

Différentes investigations sont menées pour identifier la source de la contamination.

Au moment du prélèvement chez le donneur

Le donneur vivant est prélevé en orthopédie avec ablation de la tête fémorale et pose d'une prothèse de hanche. Il n'a pas eu d'hospitalisation avant cette intervention et est inconnu dans la base des patients contact et porteurs d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC). Son évolution clinique post opératoire est satisfaisante. La contamination du greffon par le donneur ou lors de son intervention chirurgicale semble exclue.

Au niveau du laboratoire de microbiologie du centre préleveur

- La vérification des résultats des prélèvements techniques sur le poste ne retrouve aucun autre patient porteur d'EPC ;
- Les prélèvements de surface du PSM ayant servi pour l'analyse des échantillons du donneur sont négatifs ;
- La recherche du statut infectieux des patients opérés dans les salles du même groupement sur cette période ne retrouve aucun patient porteur de Bactéries Hautement Résistantes émergentes (BHRe) connu.

Au niveau de la banque de tissus

Les prélèvements bactériologiques initiaux du greffon (tibia et tête fémorale qui sont congelés à sec) sont négatifs à J14.

Au niveau de l'établissement de greffe

Le circuit du greffon (conditions de transport, réception/conservation, vérification, décongélation) est décomposé et analysé :

- Le greffon est amené, congelé, dans un emballage stérile, dans sa boîte de transport (carboglace) ;
- Il est réceptionné par le référent du bloc opératoire au niveau d'un sas logistique situé entre le couloir extérieur et le bloc ;
- Au bloc opératoire, il est pris en charge immédiatement par une IBODE qui ne porte pas de gants. Celle-ci réalise un lavage de ses mains avant d'ouvrir l'emballage pour présenter le greffon à l'IBODE instrumentiste qui porte des gants stériles.
- Le greffon est déposé par l'IBODE instrumentiste dans une cupule stérile contenant du sérum physiologique pour sa décongélation pendant 20 minutes. Il n'y a pas d'utilisation de bain marie.

Au niveau de la receveuse

La patiente n'est pas connue porteuse de BHRé. Avant l'intervention, elle vit à son domicile et n'est hospitalisée que la veille de son intervention. Une antibioprophylaxie pré-chirurgicale lui est administrée en accord avec les procédures du service. Elle n'a pas de prélèvement bactériologique le jour de l'intervention.

Un typage avec comparaison de la souche de la receveuse et des souches actuellement circulantes dans l'établissement est demandé au CNR. L'analyse par séquençage haut débit des différents isolats révèle que les 6 isolats appartiennent à un même clone déjà identifié au sein de l'établissement greffeur, ce qui est fortement évocateur d'une transmission croisée et donc en faveur d'une contamination locale lors de la préparation du greffon au bloc opératoire.

En plus de la déclaration de biovigilance, un signalement e-SIN est réalisé. L'ensemble des procédures de la banque de tissus et du centre hospitalier sont transmises à l'ARS et au CPIAS. La réalisation d'un audit des pratiques au sein du bloc opératoire est demandée à l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH).

Déclaration « cellules »

Depuis 2018, 2 incidents et 2 effets indésirables impliquant l'utilisation d'un cathéter fémoral lors du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont été déclarés en biovigilance.

Voici ci-dessous un rappel des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique :

- * Lors de consultation pré cytaphérèse, l'abord vasculaire est évalué. L'abord veineux périphérique est de règle, de même que l'usage des dispositifs d'abord veineux en place en situation autologue s'ils sont compatibles techniquement avec la procédure.
- * En situation allogénique apparenté, l'usage d'un abord central est une solution de recours exceptionnelle et ne sera envisagée qu'en cas d'impossibilité d'accès aux voies veineuses périphériques et d'impossibilité médicale de recours alternatif au prélèvement de moelle.
- * En cas de don allogénique non apparenté, la pose d'une voie centrale est proscrite. En cas de choix d'un abord central, l'ensemble des facteurs de risques de thrombose devra être recherché. Ce choix doit être justifié et documenté et la décision doit être prise en concertation entre le médecin préleveur et le médecin en charge de la greffe, afin d'apprécier les risques pour le donneur et le bénéficiaire pour le patient. Une information spécifique sur les risques et les précautions que cela entraîne doit être notifiée à la personne prélevée qui donnera son accord et qui devra être hospitalisée jusqu'à quatre heures.

Incident 1

Le prélèvement de CSP allogéniques d'un donneur national non apparenté est interrompu pendant la cytophérèse ; l'abord veineux périphérique n'a pas tenu. Devant l'impossibilité de poursuivre le prélèvement par voie périphérique et l'impossibilité médicale d'un recours alternatif au prélèvement de moelle, il est finalement décidé de poser un cathéter fémoral, la balance bénéfice/risque du receveur et du donneur est en faveur d'un second prélèvement de CSP dès le lendemain. Il s'agit d'un incident : erreur d'application des procédures ayant fait courir un risque au donneur. En effet, l'investigation met en évidence que l'évaluation initiale du capital veineux chez le donneur n'a pas été optimale. Ce point d'attention est rappelé à l'équipe du centre donneur ; cette évaluation doit être tracée sur un document joint au dossier donneur.

Incident 2

Un prélèvement de CSP allogénique en apparenté est organisé pendant le premier confinement. Devant l'impossibilité de prélever par voie périphérique (capital veineux très pauvre), les difficultés pour trouver un donneur alternatif et l'impossibilité d'un recours alternatif au prélèvement de moelle (la perte de rendement de CD34+ après décongélation de CSH médullaire entrainerait un prélèvement trop important de moelle), il est décidé de poser un cathéter fémoral à la donneuse. Dans ce contexte COVID, du fait de la réorganisation des services, la prise en charge immédiate de la donneuse n'est pas optimale et les consignes spécifiques suite à la pose d'un cathéter sont non suivies par les brancardiers. Dans les suites de cet événement, il n'est pas fait de modification de la procédure, en effet, celle-ci indique déjà que la pose d'un cathéter ne doit être envisagée qu'exceptionnellement et en dérogation de la procédure et qu'elle sera alors étudiée au cas par cas en évaluant le bénéfice/risque du donneur et du receveur. Cette déclaration est à la limite du champ de la biovigilance car dans ce cas les difficultés ont bien été évaluées dès le début de la procédure.

Effet indésirable 1

Lors du prélèvement d'un greffon de CSP allogéniques apparentées, le cycle de cytophérèse ne peut être démarré devant l'impossibilité d'aspiration. La veille du prélèvement, il a été posé 2 voies veineuses centrales car le capital veineux de la donneuse n'est pas compatible avec la réalisation d'une cytophérèse. Finalement, le prélèvement commence sur une voie veineuse périphérique et le retour via un des cathéters fémoraux. Dès le début de la procédure, la donneuse signale une douleur intense sur la face antérieure de la cuisse : on constate alors l'apparition d'un hématome lié au positionnement extravasculaire du cathéter fémoral. Il s'agit d'un effet indésirable inattendu. Un nouveau cathéter est repositionné et est fonctionnel. Le greffon obtenu est conforme.

Effet indésirable 2

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 [LS1] [DS2] 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. Il s'agit d'un effet indésirable inattendu. 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.

En savoir plus

Les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-tissus-et-cellules>

Déclaration de lait maternel à usage thérapeutique

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'adoucisseur.

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 sont en faveur d'une contamination de l'adoucisseur.

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 qui a permis une diminution de la concentration de *Pseudomonas aeruginosa* mais pas sa disparition complète ;
- Désinfection de l'adoucisseur ayant été 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 adoucisseur 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.

Il n'a été signalé aucun effet indésirable associé.

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 la recherche et acquisition d'un nouvel adoucisseur dédié au lactarium, dimensionné pour son activité et placé dans une atmosphère de température adaptée, avec régénération journalière.

Le point sur l'outil d'aide à la déclaration des incidents en lactarium

Dans le cadre du décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif au dispositif de biovigilance et afin d'aider les professionnels à identifier les événements relevant du champ de la biovigilance dans le domaine du lait maternel à usage thérapeutique, un outil d'aide à la déclaration des incidents a été élaboré par l'Agence de la biomédecine et les professionnels du domaine puis a été diffusé en juin 2019 à l'ensemble des professionnels concernés.

Afin d'évaluer l'utilisation de ce document mais aussi d'en améliorer la qualité en identifiant les points à corriger, un questionnaire a été adressé aux différents professionnels de ce domaine en juillet 2020. Toutefois, dans le contexte de la crise sanitaire très peu de réponses ont été recensées ce qui ne nous permet pas d'en tirer des conclusions. Nous allons donc relancer les principaux utilisateurs de cet outil.

N'hésitez pas à remonter vos observations en répondant à l'enquête à venir et surtout à vous en servir dès que vous avez un doute sur un événement à déclarer et/ou à surveiller. Il est disponible sur le site de l'Agence de la biomédecine à l'adresse suivante:

<https://www.agence-biomedecine.fr/outil-aide-declaration>

Pour en savoir plus

<https://www.agence-biomedecine.fr>

Rédaction : Agence de la biomédecine – Direction générale médicale et scientifique – Pôle Sécurité-Qualité
1 avenue du Stade de France - 93212 Saint-Denis La Plaine Cedex – Tel : 01 55 93 69 03 ou 64 53
Mail : biovigilance@biomedecine.fr