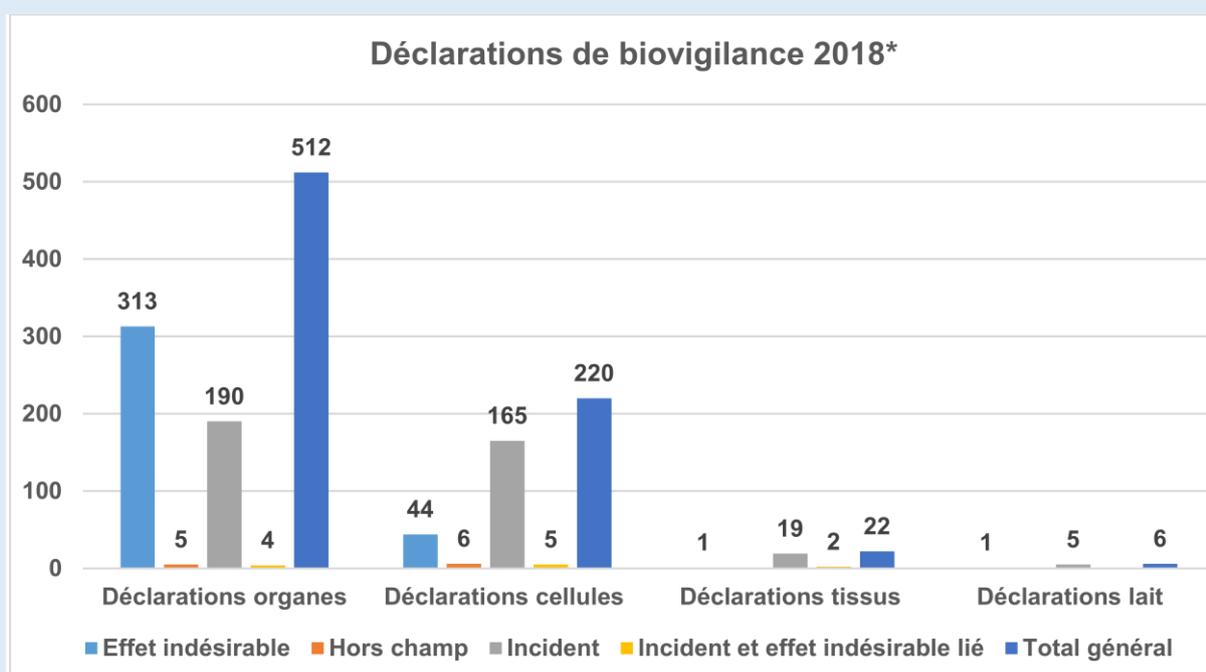


Quelques chiffres



*Données non consolidées

Le nombre de déclarations de biovigilance est resté stable en 2018 puisqu'au total, il a été enregistré 760 déclarations alors qu'en 2017, il en avait été déclaré 741.

Cette stabilisation s'explique par la continuité des modes déclaratifs entre 2017 et 2018. Il est probable que ces chiffres diminuent en 2019 puisque, comme nous l'indiquons dans notre dernier bulletin d'informations, de nouvelles méthodes de gestion des événements de biovigilance au sein de l'Agence, ont débuté depuis janvier 2019.

Le rapport de biovigilance du CLB

Tous les ans, les CLB doivent renseigner un rapport annuel de biovigilance pour leur établissement et doivent l'adresser au plus tard le 31 mars de l'année n+1A.

A noter : pour cette année, ce délai sera repoussé au 30 avril 2019.

Un pré-rapport est tout d'abord envoyé au CLB sous format dématérialisé ; il est pour partie renseigné avec les données dont dispose l'Agence de la biomédecine (ABM) concernant son établissement. Il lui convient alors de s'assurer pour le domaine qui le concerne de l'exhaustivité et de l'exactitude des données et de se coordonner le cas échéant avec ses autres collègues CLB afin qu'un seul retour ne soit fait à l'ABM pour l'ensemble des domaines impliquant son établissement.

Ce rapport étendu à tous les établissements assure une meilleure visibilité de l'activité de biovigilance nationale.

Incidents survenus sur des appareils de descente programmée en température

En 2018, 4 incidents survenus lors de la congélation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et impliquant un appareil de descente programmée en température ont été déclarés en biovigilance. Les causes de ces incidents sont diverses, vous en trouverez ci-dessous le résumé ; il s'agissait des premières déclarations de ce type et nous avons voulu les reporter dans cette newsletter afin de sensibiliser l'ensemble des CLB à cette problématique et peut-être envisager une réflexion plus globale si de nouvelles déclarations nous parvenaient.

Incident 1 : Oubli de 2 poches de cytophérèse dans l'appareil de descente programmée en température à la fin de la congélation.

Il est évoqué une **erreur humaine**, cet incident a entraîné la perte d'un greffon composé de poches de CSP autologues.

Incident 2 : Défaut d'alimentation de l'appareil de descente programmée en température.

La vanne du réservoir d'alimentation en azote de l'appareil est restée fermée ce qui ne permettait pas l'alimentation en azote. L'unité disposait d'un second appareil qui n'a pas pu être utilisé puisque le PC qui pilote cet appareil était hors service.

Il est évoqué une **erreur humaine**, la procédure de congélation ayant été démarrée sans que l'opérateur se soit assuré de l'ouverture de la vanne d'alimentation du réservoir qui habituellement reste ouverte. La congélation des 2 poches de CSP autologues a été réalisée suivant une procédure dégradée, les cellules sont restées 40 min dans le DMSO à 7°C.

Incident 3 : Défaut d'alimentation de l'appareil de descente programmée en température.

La vanne du réservoir d'alimentation de l'appareil est restée fermée ce qui ne permettait pas l'alimentation en azote. Cet incident a entraîné une perte de 2 poches de CSP autologues.

Il est évoqué une **erreur humaine**, la procédure de congélation ayant été démarrée sans que l'opérateur se soit assuré de l'ouverture de la vanne.

Dans les suites de ces trois incidents, les laboratoires ont mis en place des mesures correctives concernant notamment la **revue et la modification des procédures** en place.

Incident 4 : Panne de l'électrovanne d'alimentation en azote de l'appareil de descente programmée en température.

Le déclarant évoque un **défaut technique**, le fournisseur d'électrovanne et le service technique ont été contactés pour identifier l'origine du problème. Le compte rendu du fournisseur faisait état d'un accident isolé. Par ailleurs une déclaration de matériovigilance a été émise suite à la survenue de cet événement pour laquelle nous n'avons pas eu de retour à ce jour. Cet incident a impliqué 7 poches de CSP autologues et concernait 3 patients.

Ces incidents sont des **incidents graves** qui doivent être **déclarés** à l'Agence de la biomédecine. Ils ont entraîné la perte de poches de CSP avec nécessité de prélever à nouveau le patient dans trois des cas décrits.

Il est à noter que pour les activités de soins faisant intervenir des personnes, les causes immédiates directes qui seront retrouvées seront le plus souvent des erreurs humaines. **L'objet de l'enquête est alors d'identifier l'ensemble des autres causes directes et indirectes qui contribuent ou qui ne permettent pas d'empêcher la survenue de ces événements** en faisant par exemple, le point sur les procédures, les checklists existantes, l'organisation et l'environnement du service et l'environnement afin de vérifier si les mesures pour les éviter ont bien été mises en place.

Par ailleurs lors de l'utilisation d'une **procédure dégradée** pouvant impacter la qualité et la sécurité de la préparation cellulaire ou tissulaire, il est rappelé que cette **procédure doit être validée au préalable** et doit être **mentionnée dans le dossier procédé d'autorisation** d'activité de préparation, conservation, distribution, cession, importation et exportation autorisé par l'ANSM (*Articles L. 1243-2 et R. 1243-1 et suivants du code de la santé publique (CSP) et Articles L. 1245-5 et R. 1245-1 et suivants du CSP*).

Pourquoi déclarer ? Pourquoi répondre aux sollicitations du Pôle sécurité qualité ? Le cas du HHV8.

Le virus herpès humain de type 8 (HHV8) est un virus à ADN qui appartient à la famille des *Herpesviridae* (sous-famille des *gammaherpesvirinae*). Le principal mode de transmission se fait par la salive. Cependant il existe aussi une transmission par voie sexuelle. Des cas de transmission ont été rapportés après transfusions et en post-greffes. Le HHV8 est notamment associé à la maladie de Kaposi, aux lymphomes primitifs des séreuses et à la maladie de Castleman. Son incidence varie selon les zones géographiques : il existe des zones d'incidence élevée (> 50%) en Afrique et dans le bassin amazonien, des zones d'incidence intermédiaire (5%-20%) sur le pourtour méditerranéen, au Moyen-Orient et dans les Caraïbes et enfin des zones de faible incidence (<5%) en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Asie.

Après la primo infection, le HHV8 reste latent dans les cellules d'origine lymphoïde. Les réservoirs naturels du HHV8 sont les lymphocytes B CD19+ ; on le retrouve aussi dans les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules épithéliales. Il existe sous forme latente ou sous forme lytique. Les mécanismes qui induisent le passage de la forme latente à la forme lytique ne sont pas, à ce jour, tous bien identifiés.

L'incidence de la maladie de Kaposi associée à HHV8 à la suite d'une transplantation d'organe est 500 à 1 000 fois plus élevée que dans la population générale et son apparition est associée à la thérapie immunosuppressive. Cette incidence varie suivant le pays d'origine du patient et le type d'organe qu'il a reçu. Deux mécanismes peuvent intervenir: la réactivation de l'HHV8 chez les patients qui étaient déjà infectés par le virus avant la greffe et la contamination du receveur par le biais de la greffe des organes du donneur infecté par HHV8.

Quatre déclarations de biovigilance concernant la survenue d'une maladie de Kaposi liée à une séroconversion à HHV8 ou à une réactivation HHV8 ont retenu notre attention cette année. Les voici résumées sous forme de tableaux.

Déclaration BV2018ORG--- Prélèvement 10/09/2017	Organes ou tissus greffés	Sérologie pré-greffe	PCR pré-greffe	Sérologie post-greffe	PCR post-greffe	Clinique post-greffe
Donneur		IgG+	Négatif			
Receveur	Rein gauche	IgG-		Indéterminée	Pos. (07/2018) Nég. (10/2018)	Kaposi ganglionnaire
Receveur	Bi poumons			Positive	Nég (09/2018) (10/2018)	
Receveur	Foie	?	?	?	?	?
Receveur	Rein droit	IgG+				

Déclarations BV2018ORG--- BV2018ORG--- Prélèvement 30/01/2017	Organes ou tissus greffés	Sérologie pré-greffe	PCR pré-greffe	Sérologie post-greffe	PCR post-greffe	Clinique post-greffe
Donneur		IgG +	Nég.			
Receveur	Cœur	Négative	-	Négative (02/2018)	Pos. Puis Nég. 2x	Pas de signe de Kaposi clinique
Receveur	Rein Droit	?	-	Négative (09/2018)	Nég. (09/2018)	-
Receveur	Rein Gauche	Négative	-	Négative (12/2017) (01/2018)	Pos. (01/2018) (06/2018)	Kaposi viscéral, cutané et ganglionnaire

Ella J. Ariza-Heredia and Raymund R. Razonable. Human Herpes Virus 8 in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2011;92: 837–844

Frances C, Marcelin AG, Legendre C, et al. The impact of preexisting or acquired Kaposi sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *Am J Transplant*. 2009;9:2580–2586.

A.-G. Marcelin. HHV8, maladie de Kaposi et transplantation d'organe : devrions-nous procéder à un dépistage ? *Virologie* 2007, 11 (4) : 279-88

Céleste Lebbé, Christophe Legendre, Camille Francès. Kaposi sarcoma in transplantation *Transplantation Reviews Volume 22, Issue 4, October 2008, Pages 252-*

Déclaration BV2018ORG-- Prélèvement 31/10/2017	Organes ou tissus greffés	Sérologie pré-greffe	PCR pré-greffe	Sérologie post-greffe	PCR post-greffe	Clinique post-greffe
Donneur		IgG +	Négative			
Receveur	Poumon Droit	?		Négative	Résultats parfois Pos. et parfois Nég.	Kaposi pulmonaire
Receveur	Poumon Gauche	IgG -		Positive	+ 650 copies/ml	Epanchement pulmonaire
Receveur	Cœur	?	?	?	?	?
Receveur	Foie total ou réduit	IgG -		Négative	Nég. (01/2018)	
Receveur	Rein Droit	?	?	?	Nég	Ex dermato normal
Receveur	Rein Gauche	IgG -		Négative	Nég. (01/2018)	
Receveur	Cornée droite				Négative	
Receveur	Cornée gauche	?	?	?	?	?
Receveur	Artères			IgG -		
Receveur	Artères			IgG -		

Le traitement de ces déclarations a présenté des difficultés ; à ce jour nous n'avons pas pu établir avec certitude l'imputabilité ou non de l'apparition des symptômes au greffon.

- En pré greffe, le **statut sérologique** HHV8 du **donneur** n'est **pas systématiquement établi** → nous avons pu cependant pour les 3 donneurs impliqués faire pratiquer une sérologie et une PCR HHV8 sur des échantillons pré greffe ; les 3 donneurs présentaient un profil sérologique IgG + et une recherche d'ADN viral négative ;
- Le **statut sérologique** des **receveurs** en pré greffe n'est **pas systématiquement établi** → nous n'avons pas pu récupérer cette information pour tous les receveurs impliqués ;
- La **répartition géographique** des receveurs **étendue à tout le territoire** (DOM compris pour une de ces déclarations) rend plus complexe le regroupement d'échantillons receveurs, pour une comparaison des séquences virales, par exemple dans un même laboratoire pour un traitement identique des échantillons, un dépistage avec une même technique, un résultat avec les mêmes unités...;
- Le **décalage d'apparition** des symptômes est **long** : certains receveurs ne sont plus suivis dans l'établissement de greffe initial où se trouve notre principal interlocuteur, le correspondant local de biovigilance. La transmission des demandes d'informations complémentaires n'est pas optimale.

Quelle conduite à tenir pour les CLB ?

Du côté du donneur : il est nécessaire de :

- Contacter le laboratoire de qualification du donneur qui a conservé un échantillon sanguin du donneur
- Faire pratiquer, si les échantillons à disposition le permettent, une sérologie et une recherche d'ADN viral HHV8.

Du côté des receveurs : il est nécessaire de :

- S'informer de l'évolution clinique du receveur,
- Interroger les médecins en charge du suivi du receveur sur le statut sérologique prégreffe du receveur,
- Demander au médecin en charge du suivi de faire pratiquer une sérologie (à discuter en fonction du traitement immunosuppresseur) et recherche d'ADN viral HHV8 (PCR) lors du suivi,
- Si ces résultats s'avéraient positifs, de faire parvenir au laboratoire de référence des échantillons du receveur concerné pour comparaison des séquences virales (donneur/receveur ou receveur 1/receveur 2 selon les résultats de PCR et/ou la disponibilité des échantillons),
- Si les résultats sont négatifs, d'envisager avec le médecin en charge du suivi du receveur une surveillance prolongée de celui-ci concernant un éventuel risque.

Sans la participation active des CLB, nous ne pouvons pas récupérer **d'informations pertinentes** concernant les déclarations ; or, celles-ci sont les signaux nécessaires à la mise en place de réflexions plus générales, par le biais de groupes de travail, par exemple ou bien encore la saisie des acteurs concernés par la qualification du donneur.

Les référentiels de risques relatifs à la greffe de CSH

Parmi ses missions, l'Agence de la biomédecine est chargée d'élaborer les référentiels des effets indésirables attendus en greffe 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'élaboration de ces référentiels est partie du constat d'une importante sous déclaration des effets indésirables dans le domaine des greffes et notamment en greffe de CSH et du questionnement récurrent des professionnels sur la nature des effets indésirables devant faire l'objet d'une déclaration de biovigilance.

Ces référentiels s'inscrivent dans une démarche innovante de déclarations filtrées puisque les effets indésirables attendus (ou acceptables) au regard du bénéfice de l'acte devront faire l'objet d'une surveillance locale alors que les effets indésirables inattendus ou « inacceptables en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle du patient devront faire l'objet d'une déclaration immédiate de biovigilance. Ce travail se fera en relation étroite avec les professionnels impliqués dans les activités de greffe afin de favoriser l'harmonisation des effets indésirables à déclarer et à surveiller. Les événements « attendus » qui feront l'objet d'une surveillance locale permettront lors de l'observation d'une dérive tendancielle défavorable, une meilleure réactivité des professionnels dans l'analyse des causes et la mise en place de mesures correctives. Lors de la survenue de cette dérive qui peut être liée à des changements de pratiques, d'organisation, de population (...) une déclaration de biovigilance devra être réalisée.

Pour rappel, en 2017 et en 2018, le nombre de déclarations d'effets indésirables en post greffe de CSH est resté inférieur à vingt. Par ailleurs, on constate à la lecture de ces déclarations une très grande hétérogénéité des événements rapportés : réaction fébrile post transfusion du greffon, non sortie d'aplasie suivie d'infections entraînant le décès....

L'Agence de la biomédecine, travaille également en lien avec les professionnels à l'identification de méthodes de surveillance adaptées à la pratique des activités de greffe. Elle va déployer le CUSUM (méthode statistique dite des sommes cumulées déjà déployées dans le domaine des greffes d'organes et de l'assistance médicale à la procréation) dans le cadre d'une étude pilote proposée aux équipes de greffes de cellules souches hématopoïétiques volontaires.

Déclarations lait maternel à usage thérapeutique

Cette année, plusieurs déclarations concernant des problématiques liées au respect de la chaîne du froid lors de la préparation des commandes de lait maternel à usage thérapeutique ou de leur transport entre le lactarium et le service de néonatalogie d'un autre établissement nous ont été adressées. Ces événements qui sont des incidents graves de biovigilance ont entraîné une perte totale des lots de lait concernés par la commande. Ce sont donc des incidents qui doivent faire l'objet d'une déclaration de biovigilance dans l'application BIOVigie.

Suite à l'enquête de biovigilance, les établissements ont mis en place les mesures suivantes :

- Révision des procédures de préparation des commandes au lactarium incluant une **étape de vérification** de la sonde de température située dans les containers de transport,
- Révision des procédures de vérification des commandes à **réception** dans les services utilisateurs incluant une **étape de vérification** de la sonde de température et du relevé de température,
- Révision des procédures de retour d'information du transporteur et du service utilisateur (biberonnerie ou service de néonatalogie) vers le lactarium.

Ce type d'incident grave entraînant une perte totale d'une commande figure dans la liste des incidents graves à déclarer en biovigilance qui sera bientôt mise à la disposition des différents CLB, notamment dans les lactariums.

Les déclarations de biovigilance reçues à l'Agence permettent de mettre en commun l'expérience des différents CLB, expérience qui peut être partagée à travers la diffusion des Newsletters ou la réalisation de recommandations visant à améliorer la qualité des soins et la sécurité du lait maternel à usage thérapeutique.

L'analyse détaillée des événements graves associe fréquemment différents facteurs, liés au patient, à la tâche à accomplir, aux professionnels directement impliqués, à l'équipe, à l'environnement de travail, à l'organisation, au management, au contexte institutionnel. Cette complexité implique une approche collective et organisée de l'analyse, et le recours à un groupe de travail multidisciplinaire et institutionnel.

Il existe plusieurs méthodologies et nous détaillerons ici la RMM, ou revue de morbi-mortalité comme méthode d'investigation.

Une revue de mortalité et de morbidité (RMM) est une **analyse, collective, rétrospective, systémique** qui a pour **objectif la mise en œuvre et le suivi d'actions pour améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients**. Dans le cas des événements de biovigilance, cette méthodologie peut être proposée par le CLB déclarant aux équipes de prélèvement ou aux équipes en charge de la préparation du greffon (cellules, tissus, lait maternel à usage thérapeutique) ou de greffe concernées par la survenue d'un incident grave ou d'un effet indésirable grave. Il peut s'appuyer pour cette organisation sur la direction qualité de son établissement. Il peut également solliciter les autres professionnels impliqués même si ceux-ci ne sont pas situés dans le même établissement de santé, comme c'est souvent le cas dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organe, de tissus, de cellules ou dans le cas du lait maternel à usage thérapeutique.

Elle concerne des cas marqués par la survenue d'un événement indésirable associé aux soins tels que la survenue d'un décès, d'une complication ou de tout événement indésirable qui aurait pu causer un dommage au patient.

Elle s'apparente aux méthodes suivantes : le comité de retour d'expérience (CREX) - cf. BioVigilance'infos janvier 2019, la revue des erreurs médicamenteuses (REMED) ou l'analyse systémique des événements indésirables.

Cette méthode comporte plusieurs étapes et nécessite au préalable un engagement et une adhésion des acteurs aux principes de la RMM, **la rédaction d'une procédure de la RMM (structurer le dérouler de l'analyse) et la désignation d'un responsable de son organisation**.

Pendant la réunion, après la désignation d'un secrétaire de séance, **chaque cas sélectionné fait l'objet d'une démarche en équipe et structurée en quatre étapes qui va permettre d'évaluer les pratiques professionnelles réalisées**. Il est important au cours de cette démarche de ne pas rechercher la faute, mais de comprendre comment améliorer une organisation pour éviter la récurrence de l'évènement constaté.

► **Étape 1 : que s'est-il passé ?**

- Présentation anonyme du cas et reconstitution chronologique des faits, complète, précise et non interprétative

► **Étape 2 : comment est-ce arrivé ?**

- Recherche et identification des problèmes de soins, des dysfonctionnements et défaillances : appelés aussi cause(s) immédiate(s)

► **Étape 3 : pourquoi est-ce arrivé ? (Approche systémique).**

- Cette étape se décompose en deux temps :
 - Recherche et identification des causes profondes (ou latentes) et des facteurs contributifs. Pour chaque problème de soin identifié à l'étape précédente, rechercher les facteurs favorisant ou contributifs à l'évènement
 - Recherche et identification des barrières, c'est-à-dire des éléments (physiques, organisationnels) qui ont ou qui auraient pu prévenir, récupérer ou atténuer l'évolution de l'évènement indésirable.

► **Étape 4 : qu'avons-nous appris ? Quelles actions mettre en œuvre ?**

- Synthèse et proposition d'un plan d'actions d'amélioration de la qualité et de la sécurité. Le partage entre professionnels des enseignements retirés et le suivi des actions à mettre en œuvre sont organisés.

(Suite) le point sur la RMM

Après la réunion, il est nécessaire de rédiger un compte rendu anonyme comportant les conclusions et les actions à mettre en œuvre. Celui-ci est archivé avec les autres documents qualité du secteur d'activité. Les actions mises en œuvre devront être suivies et évaluées ; la communication auprès des équipes des mesures d'améliorations (nouvelles procédures, nouvelle organisation...) ainsi que leur formation doivent être prévues. **Dans le domaine des greffes, il est important d'envisager que des intervenants d'autres services, voir d'autres hôpitaux participent à ces RMM dans la mesure où il s'agit souvent d'activités complexes impliquant de nombreux interlocuteurs (site de prélèvement, transports des greffons, site de préparation, site de greffe, service assurant le suivi médical post-greffe, Agence de la biomédecine...).** En effet, la RMM peut mettre en évidence la nécessité d'améliorer la communication entre les différents interlocuteurs, la nécessité d'améliorer l'organisation inter-services ...

En fin d'année, la rédaction d'un bilan annuel d'activité de la RMM peut être établie et comprend au minimum : le nombre de réunions de RMM dans l'année, le nombre de cas analysés et le nombre de cas ayant donné lieu à des actions d'amélioration, la liste des actions d'amélioration mises en œuvre accompagnée de leur fiche de suivi.

Ces actions doivent être valorisées auprès des patients et de la direction de l'établissement dans le cadre de l'amélioration de la qualité des soins.

En savoir plus https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/revue_mortalite_et_de_morbidite_rmm_fiche_technique_2013_01_31.p



Question d'un CLB

Quel est l'intérêt d'une déclaration conjointe en matériovigilance, en pharmacovigilance et comment déclarer ?

Il arrive que certaines déclarations recoupent plusieurs **dispositifs** de vigilances. C'est régulièrement le cas de la biovigilance avec la **pharmacovigilance** pour les effets indésirables (G-CSF et don de CSH, conditionnement et greffe de CSH, ...) et avec la **matériovigilance** pour les incidents (poche de recueil du greffon, kit de prélèvement, ...).

Mais pourquoi les déclarer dans leur système spécifique ? Tout d'abord, ces différents systèmes ne sont pas encore reliés entre eux et il est nécessaire de les déclarer selon les modalités en place c'est-à-dire en contactant le correspondant en charge de ces vigilances dans votre établissement.

Tous les systèmes de vigilance connaissent une sous-notification des événements à déclarer et comme pour la biovigilance, les déclarations sont les signaux nécessaires à la remontée d'informations vers les autres personnes concernées (prescripteurs pour la pharmacovigilance, par exemple ou responsables d'unité de thérapie cellulaire pour la matériovigilance) ou à la mise en place de réflexions générales (recommandations, ...).

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 – Portable 06 80 90 61 86
biovigilance@biomedecine.fr