

Biovigilance

Rapport annuel 2020 sur le dispositif de biovigilance

**Organes, Tissus, Cellules
et Lait maternel à usage thérapeutique**

RAPPORT DE BIOVIGILANCE

2020

Direction générale médicale et scientifique

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie
Dieterlé pour le

Pôle sécurité qualité

Cyril Astrugue, 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	5
II.	Chiffres clés d'activités	6
III.	Méthodologie	8
IV.	L'épidémie COVID et la biovigilance	9
IV.1	Les incidents « COVID »	9
IV.2	Les effets indésirables « COVID »	12
V.	Bilan des déclarations de biovigilance	13
V.1	Données générales	13
V.1.1	Evolution du nombre de déclarations	13
V.1.2	Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés	13
V.1.3	Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables	14
V.1.4	Imputabilité des déclarations d'effets indésirables	15
V.1.5	Typage des déclarations d'effets indésirables	15
V.1.6	Le délai de déclaration	16
V.1.7	La biovigilance au sein des établissements	17
V.2	Biovigilance organes	18
V.2.1	Les déclarations organes	18
V.2.2	Les effets indésirables organes	18
V.2.3	Les incidents organes	35
V.3	Biovigilance cellules	46
V.3.1	Les déclarations cellules	46
V.3.2	Les effets indésirables (EI) cellules	46
V.3.3	Les incidents (I) cellules	52
V.4	Biovigilance tissus	60
V.4.1	Les déclarations cornées	62
V.4.2	Les autres déclarations tissus	64
V.5	Biovigilance lait	66
VI.	Bilan des actions	69
VI.1	Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues	69
VI.2	Etude pilote sur le référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH	69
VI.3	Les pertes de greffons	71
VI.4	L'appui aux équipes de prélèvement et de greffe	72
VI.5	BIOVigie : évolutions	72
VI.6	La diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES	73
VI.7	Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique	73
VI.8	Actions de formation – information	74
VI.9	Participation aux actions européennes	75
VII.	Perspectives pour l'année 2021	76
VIII.	Glossaire	77
IX.	Annexes	79
	Annexe 1 Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant	79
	Annexe 2 Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant	81
	Annexe 3 Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant	82
	Annexe 4 Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant	82

I.Introduction

Les activités de biovigilance, qui reposent majoritairement sur les retours des professionnels via les déclarations qu'ils adressent à l'Agence de la biomédecine dans l'application BIOVigie, ont été impactées par les difficultés occasionnées par la pandémie de la COVID 19 comme les bilans présentés dans ce rapport le montrent. En effet, les activités de soins, pour tous les domaines couverts par la biovigilance, ont été ralenties, parfois arrêtées momentanément au profit de la prise en charge des patients infectés par le Sars-CoV-2.

Pour autant, en s'appuyant sur les déclarations des années précédentes, nous avons identifié certains événements pour lesquels nous avons mis en place des enquêtes, avec l'objectif d'avoir une vision nationale des événements ciblés. En effet, les déclarations adressées par les professionnels à l'agence ne sont pas exhaustives et ne reflètent pas la situation de l'ensemble des centres impliqués, c'est pourquoi nous avons initié en 2020 deux enquêtes, une sur les faibles rendements de décongélation des cellules souches hématopoïétiques autologues et l'autre sur les pertes des greffons rénaux. Les résultats de ces enquêtes donneront une vision nationale sur la survenue de ces événements, ce qui permettra aux professionnels de situer leur activité par rapport à ce paramètre.

Cette démarche répond aux dispositions du décret de novembre 2016 puisqu'elle permettra aussi de différencier les événements devant faire l'objet d'une surveillance et ceux devant être déclarés auprès de l'Agence de la biomédecine.

Ce travail s'inscrit également dans une démarche d'amélioration et de clarification des d'événements à déclarer, fréquemment demandé par les professionnels. C'est avec cet objectif que le rapport de biovigilance détaille les différentes catégories d'effets indésirables, organisées selon des typologies précises, illustrées par des exemples concrets issus des déclarations. Pour les effets indésirables, cette typologie est issue de MEDRA¹ et est adaptée aux activités de la biovigilance. Pour les incidents il s'agit d'une typologie reposant sur les différentes étapes des processus, de la sélection des donneurs au suivi post-greffe/administration des receveurs, prenant en compte les étapes spécifiques de chacun des processus.

Les exemples détaillés dans ce rapport sont ainsi proposés comme une aide à la déclaration pour les professionnels. Le rapport annuel est un outil important du dispositif, il participe à la démarche collective de gestion des risques et d'amélioration des pratiques, il permet d'harmoniser les critères de déclarations des événements et participe de ce fait à la formation des correspondants locaux de biovigilance. D'autres actions dans ce sens ont été mises en place ; l'Agence de la biomédecine a réalisé une formation en e-learning qui est disponible sur la plateforme de formation des professionnels de santé de l'agence et elle entame un cycle de formation par visio-conférence afin de former et d'animer le réseau des correspondants locaux de biovigilance.

¹ MedDRA est un dictionnaire de terminologie médicale international, cliniquement validé et utilisé par les autorités réglementaires et l'industrie biopharmaceutique.

II.Chiffres clés d'activités

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2020*

Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombre d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés**	Nombre de produits biologiques exportés**
Organes	Cœur	381	381		370	1	3
	Cœur-Poumon	8	8		8	0	0
	Foie	1149	1186		1128	0	15
	Intestin	3	3		2	0	0
	Pancréas / Ilots	46	46		34	0	0
	Poumon	288	307		283	4	3
	Rein	1623	2778		2595	2	4
	Total	3498	4709		4420	7	25
Cellules	CSH périphériques - allogéniques	1057	ND	ND	1447	751	61
	CSH périphériques - autologues	5164	ND	ND	2967		
	CSH médullaires - allogéniques	271	ND	ND	350	102	8
	CSH médullaires - autologues	3	ND	ND	3		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	ND	ND	ND	ND		
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	0	0	0	4		
	CSH placentaires non apparentées	4399	ND	ND	77	58	58
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	178	ND	ND	343	118	6
	CSM issues de tissu adipeux	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSM médullaires	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	3566	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules mononucléées autologues (pour CAR T cell,...)	596	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules triées (TIL...)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Ilots pancréatiques	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Total	14638***	ND	ND	5191***	1029***	133***

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2020*

Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombre d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés**	Nombre de produits biologiques exportés**
Tissus	Artère	312	883	661	503	21	43
	Cornée	4615	9214	4466	4392	0	70
	Placenta pour membranes amniotiques	883					
	Membrane amniotique		2346	4839	3969	0	313
	Ménisque/cartilage		0	25	25	16	0
	Os massif	69	184	299	282	59	0
	Peau	215	40,8 M ²	45,8 M ²	173	0	2,5 M ²
	Tendon/ligament		337	342	284	304	0
	Tête fémorale	22851	22870	71357	50020	4130	9679
	Tête fémorale cryoconservée		19	1258	1081	833	0
	Os spongieux viro-inactivé		ND	70099	48939	3297	9679
	Cœur pour Valve	331	256			0	67
	Valve	256	576	228	223	55	0
	Veine	6126	6443	2911	1747	0	0
	Volet crânien ou côte autologue	ND	377	220	218	0	0
Total	34981***	NA	NA	61836***	NA	NA	
Lait	Lait pasteurisé	ND	ND	2190	ND		
	Lait cru	ND	ND	ND	ND		
	Lait lyophilisé	ND	ND	5605	ND		
	Total	1842***	ND	7795***	ND		

* 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 (sites où un correspondant local de biovigilance a été nommé par la direction de son établissement), des compléments d'information leur sont demandés et le pôle sécurité qualité effectue directement les corrections dans l'application BIOVigie.

- Révision des données

Les données des déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de l'application BIOVigie arrêtée au 02/06/2021 et concernent les données des événements déclarés uniquement sur l'année 2020.

Ainsi, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2020 (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 2022 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 2020 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 « nombre de produits concernés » au moment de la rédaction du rapport.

IV.L'épidémie COVID et la biovigilance

En 2020 la situation sanitaire due à la pandémie de COVID-19 a bouleversé l'organisation de tous les services de santé, conduisant parfois à l'arrêt des activités. A la reprise de ces activités, de nouvelles procédures ont dues être mises en place pour assurer la sécurité des patients et des personnels. Plus précisément, dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes, tissus et cellules, de nouvelles recommandations pour la qualification des donneurs ont été publiés par le groupe Secproch (Sécurité des éléments et produits du corps humain) du Haut Conseil de santé publique (cf.VI 7 Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique).

Cette situation, inédite à cette ampleur, a suscité des interrogations et de nouveaux besoins notamment de suivi et d'analyse des événements qui en ont découlé.

De nouvelles catégories d'événements ont émergé et ont fait l'objet de déclarations de biovigilance ; tous ces événements ne relèvent pas forcément de son champ mais le fait de leur déclaration témoigne du besoin des professionnels d'enregistrer et de suivre ces nouvelles informations.

Nous les avons colligés à part et en voici ci-dessous une description et une analyse par domaine car les problématiques rencontrées sont différentes selon que sont concernés le prélèvement et la greffe d'organes ou le prélèvement et la greffe de CSH.

IV.1 Les incidents « COVID »

Définition (rappel)

Un incident de biovigilance est la survenue d'un accident ou d'une erreur lié aux activités portant sur les organes entraînant ou susceptible d'entraîner :

1. Un effet indésirable chez les personnes concernées par le prélèvement ou la greffe de produits du corps humain,
2. Une perte du greffon concerné,
3. Un défaut de qualité ou de sécurité du(es) greffon(s).

Un incident grave peut être le fait de plusieurs types d'événements.

1. Il peut s'agir d'un incident entraînant ou susceptible d'entraîner :
 - a. Un effet indésirable grave ou un effet indésirable inattendu chez les personnes concernées par le prélèvement ou la greffe de produits issus du corps humain,
 - b. Toute perte importante du greffon.
2. Il peut aussi s'agir de la constatation d'une fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents (« non graves ») ou d'effets indésirables attendus.
3. Il peut s'agir enfin de la réception de 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 patients et des receveurs.

Déclarations « organes »

On ne retrouve qu'une déclaration incident et COVID. Cette déclaration est émise par le Pôle sécurité qualité après avoir reçu l'information des services opérationnels de l'ABM.

Cet événement est à la limite du champ de la biovigilance.

Lors de sa qualification* (réalisation de l'évaluation clinique et biologique du donneur permettant de s'assurer qu'il peut être retenu/qualifié pour un don), le donneur est prélevé en naso-pharyngé pour

la réalisation du test PCR COVID-19, comme indiqué dans les recommandations du Secproch. Pendant le transport de l'échantillon vers le laboratoire, le tube est égaré. Un second prélèvement est donc réalisé mais cette fois-ci en distal protégé (à noter que ce type de prélèvement n'a pas été retenu par le Secproch pour la qualification des donneurs). Le premier prélèvement est retrouvé et analysé. Le résultat est négatif. La procédure de PMO est donc démarrée. Le lendemain, le laboratoire rend le résultat du 2eme prélèvement qui est positif. A noter que le TDM pulmonaire du donneur ne montre pas de signe spécifique du Covid.

Un seul receveur hépatique est concerné ; son évolution clinique est favorable.

Cet événement survient en début d'épidémie, alors que toutes les techniques d'analyse ne sont pas disponibles.

* On entend par qualification d'un donneur l'ensemble des tests, notamment microbiologiques mais pas uniquement, réalisés pour s'assurer que le donneur est éligible au don et ne va pas transmettre une infection ou une pathologie au receveur.

Déclarations « cellules »

Pour le domaine « cellules », neuf déclarations incident et COVID ont été adressés au PSQ en 2020. Elles ont concerné des problématiques organisationnelles.

Un prélèvement de CSP autologue est annulé le jour même ; en effet, suite au redéploiement des personnels du fait de la crise COVID, il n'est pas possible de dépêcher un infirmier habilité pour cette cytophérèse pédiatrique.

Une concertation avec l'équipe médicale référente pédiatrique a lieu. Un nouveau cycle de chimiothérapie est décidé, la réponse au traitement permet à nouveau la programmation d'un prélèvement autologue. Une procédure COVID est établie par l'établissement et une IDE habilitée, testée négative pour COVID-19, est dépêchée sur le site pédiatrique. La cytophérèse prend place et un seul jour de prélèvement est nécessaire.

Le projet de double intensification thérapeutique sous couvert d'autogreffe peut donc être poursuivi.

Du fait des mesures sanitaires COVID mises en place dans son pays, un donneur quitte la France au milieu du processus de prélèvement : une première cytophérèse pour lymphocytes a lieu mais pas celui des CSP. Ce séquençage est la procédure standard pour les donneurs qui pour des raisons diverses ne peuvent pas se déplacer à plusieurs reprises : raisons professionnelles, raisons d'éloignement ou d'entrée sur le territoire Français (visas).

A la lueur de cet événement, il est prévu de faire une recherche systématique d'un donneur back-up pendant le recrutement.

Aux premiers jours du confinement de mars 2020, un greffon de CSH allogénique issu d'un donneur européen doit être transporté vers un centre receveur français. Au vu des difficultés de circulation d'un pays à l'autre dans ce contexte, la décision de reporter le prélèvement est envisagée par l'équipe. Il est finalement décidé de maintenir le recueil, le donneur ayant déjà débuté son traitement par facteurs de croissance, de demander au registre étranger de congeler immédiatement le greffon sur place et de le conserver en attendant des conditions de circulation plus faciles. La greffe du patient a donc été décalée en attendant la réception du greffon.

Un mois après, le greffon est envoyé congelé au service de thérapie cellulaire de Toulouse pour être préparé sur place ; la décongélation du greffon se déroule sans particularité. Par contre, il n'est pas possible de réaliser d'examen sur les tubes accompagnant le greffon ; en effet, lorsque ceux-ci sont placés sur l'automate pour la recherche des caractéristiques cellulaires, les appareils se bloquent et il n'est pas possible de connaître la quantité cellulaire finalement injectée.

Le patient présente une fièvre modérée suite au passage du greffon. Le patient sort d'aplasie 21 jours post greffe.

Plusieurs déclarations sont le fait de la découverte de PCR COVID positive pratiquée sur les greffons directement.

En effet, de nombreux greffons de CSH sont prélevés à l'étranger où se déroule tout le processus de recrutement, les règles de qualification des donneurs ne sont pas forcément les mêmes que celles de la France et l'organisation d'acheminement du greffon jusqu'au centre receveur qui a par ailleurs connu d'importants bouleversements du fait de la fermeture des frontières n'a pas toujours permis de suivre strictement les recommandations du HCSP. Ces difficultés ont parfois abouti à la mise en place de procédures dégradées de qualification; par exemple, des PCR ont parfois été pratiquées directement sur le greffon. A noter que pendant une grande partie de l'épidémie COVID, la plupart des greffons allogéniques ont été congelés afin de pouvoir organiser au mieux les greffes compte tenu des perturbations occasionnées dans les services par le COVID.

Une greffe est prévue en traitement d'une leucémie aigüe myéloïde de pronostic défavorable avec monosomie 7 en rémission complète.

Il est découvert une PCR COVID-19 positive qui a été pratiquée directement sur le greffon allogénique non apparenté de CSP. A noter que le greffon est congelé. Le donneur a toujours été asymptomatique et 3 semaines avant le prélèvement, sa PCR COVID naso pharyngée est négative.

Le dossier est discuté par l'équipe de greffe afin d'en apprécier le rapport bénéfice/risque : il est décidé de maintenir la greffe.

L'évolution du receveur est favorable, des PCR COVID sont faites deux fois par semaine en post greffe pendant hospitalisation et sont toutes négatives. Les sérologies pratiquées à 2 mois post greffe sont négatives et à 3 mois post greffe, le chimérisme donneur est complet.

Une greffe est prévue en traitement d'une leucémie aigüe lymphoïde phi+ en rémission chez un patient pédiatrique. Le donneur est le frère du patient.

Il est découvert une PCR COVID-19 positive qui a été pratiquée directement sur le greffon allogénique apparenté de moelle. A noter que le greffon est congelé. Le donneur a toujours été asymptomatique et 3 jours avant le prélèvement, sa PCR COVID naso pharyngée est négative.

Un contrôle est fait par PCR naso-pharyngée dont le résultat est négatif.

Le dossier est discuté par l'équipe de greffe afin d'en apprécier le rapport bénéfice/risque : il est décidé de maintenir la greffe.

L'évolution du receveur est favorable. Les sérologies pratiquées à 2 mois post greffe sont négatives et à 3 mois post greffe, le chimérisme donneur est complet.

D'autres événements sont le fait de la non observance des recommandations.

Il est constaté que pour 2 patients qui ont été prélevés en autologue le même jour, il n'a pas pratiqué de test PCR COVID avant le début du traitement par facteurs de croissance, comme recommandé par le HCSP. Cette recherche n'a été effectuée que le jour du prélèvement. Or pour les 2 patients, les résultats de cette PCR sont positifs. A noter que les 2 patients sont asymptomatiques le jour de la cytophèrese. Comme il s'agit d'un prélèvement autologue, les greffons ont été congelés. A ce jour, nous ne savons ce qui a été décidé quant au devenir des greffons concernés.

A distance, une recherche au laboratoire de virologie sur un échantillon décongelé d'une poche d'un des patients est réalisée. Le résultat est négatif, mais le virologue précise que la technique n'est pas validée, et qu'il a été rencontré des difficultés pour éliminer DMSO et l'albumine de l'échantillon décongelé, il a dû être fait de nombreux lavages, aussi le résultat ne renseigne pas sur l'absence de positivité.

Il est constaté que pour un patient qui a été prélevé en autologue, il n'a pas pratiqué de test PCR COVID avant le début du traitement par facteurs de croissance, comme recommandé par le HCSP. Cette recherche n'a été effectuée que le jour du prélèvement. Or, les résultats de cette PCR sont positifs. A noter que le patient est asymptomatique le jour de la cytophérèse. Comme il s'agit d'un prélèvement autologue, le greffon est congelé.

Le lendemain de la cytophérèse, le patient présente une symptomatologie évocatrice de COVID (toux + fièvre). Nous n'avons pas d'informations sur une éventuelle autre PCR.

Devant cette évolution et devant la constatation d'une contamination du greffon à *Staphylococcus epidermidis*, il est décidé de détruire le greffon.

Suite à une erreur du laboratoire de virologie, le tube du test PCR COVID du donneur n'est pas technique. Aucun résultat n'est disponible.

Le dossier est discuté par l'équipe de greffe afin d'en apprécier le rapport bénéfice/risque : il est décidé de maintenir la greffe.

Le patient n'a pas présenté dans les suites de la greffe de complications COVID.

IV.2 Les effets indésirables « COVID »

Définition

Dans le cadre de la biovigilance, un effet indésirable est une réaction nocive survenant chez les personnes concernées par l'AMP (donneur(se)s, patient(e)s et personnes qui en sont issues) liée ou susceptible d'être liée aux gamètes, tissu germinaux ou embryons ou aux activités d'AMP.

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.

L'Agence de la biomédecine pour les organes et the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBM), pour les cellules souches hématopoïétiques colligent les événements COVID qui affectent les patients en attente de greffe et les receveurs ayant déjà bénéficié d'une greffe.

Le recensement, à des fins d'analyse, des cas de COVID en post greffe a été une préoccupation régulièrement évoquée par les professionnels.

Dans la plupart des cas (à court et moyen terme et en post greffe tardif), la survenue de ces infections ne relève pas du champ de la biovigilance. En effet, dans le contexte épidémique actuel, l'infection COVID touche toutes les populations de patients et n'est pas strictement circonscrite à l'activité de greffe, et ne répond donc pas à la définition d'un effet indésirable de biovigilance tel que défini ci-dessus (pas de transmission par l'acte de greffe ou par le greffon).

Des déclarations ont toutefois été adressées au Pôle sécurité-qualité à l'Agence de la biomédecine. Ces quelques événements ne sont pas exhaustifs et devront être recoupés avec les événements rapportés dans d'autres sources et notamment la base CRISTAL receveur pour les organes, ou la base européenne ProMISe pour les cellules

Pour le court terme, il peut être plus difficile d'apprécier, pour l'événement déclaré, l'imputabilité à la greffe (ou au greffon) de la survenue de l'infection.

Il peut s'agir par exemple de déclarations qui font état d'infections nosocomiales possibles (clusters COVID dans l'établissement) ou il peut s'agir de déclarations avec contamination précoce au retour à domicile.

Déclarations Organes

Evènement
Décès d'un receveur rein à 6 ans post greffe dans un contexte de pneumopathie virale à Covid-19
Décès du receveur rein à 6 mois post greffe dans un contexte de pneumopathie virale à Covid-19
Décès du receveur rein à 3 mois post greffe dans un contexte de pneumopathie virale à Covid-19

Décès du receveur rein à **22 jours** post greffe dans un contexte de pneumopathie virale à Covid-19. PCR COVID négative avant la greffe, pas de cas dans l'équipe soignante.

Déclarations Cellules

Infection COVID pendant hospitalisation 7 jours après l'autogreffe chez un patient traité pour un lymphome avec des antécédents de cancer pulmonaire. L'évolution du patient est défavorable, avec évolution vers une fibrose pulmonaire, surinfection fongique, échappement thérapeutique et décès.

V. Bilan des déclarations de biovigilance

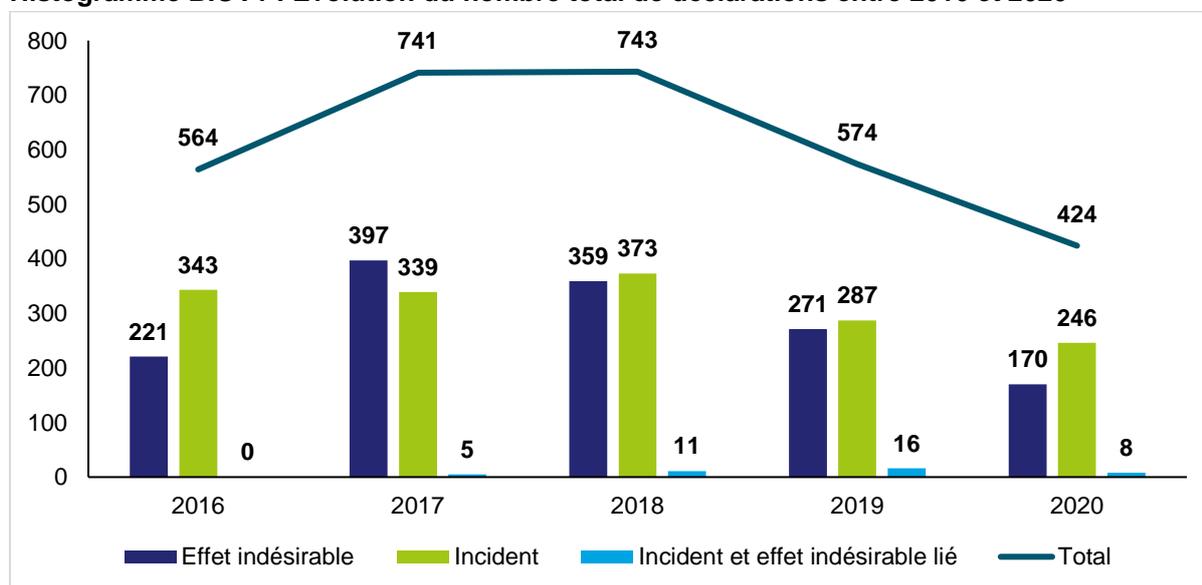
V.1 Données générales

V.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2020, l'Agence de la biomédecine a reçu 424 déclarations de biovigilance.

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

Histogramme BIOV1 : Evolution du nombre total de déclarations entre 2016 et 2020

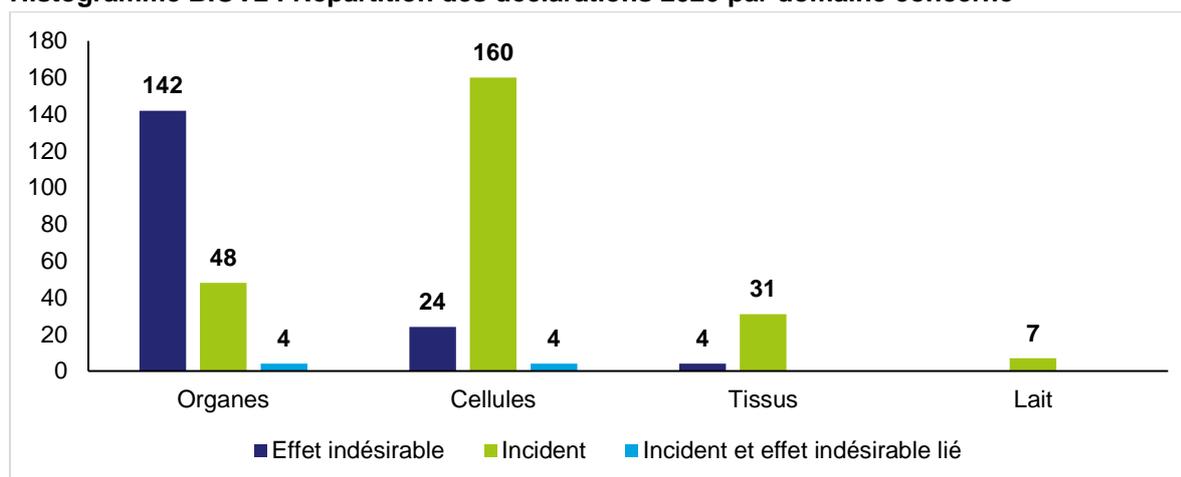


V.1.2 Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés

Les 424 déclarations de biovigilance sont réparties en 170 effets indésirables, 246 incidents et 8 incidents et effets indésirables liés.

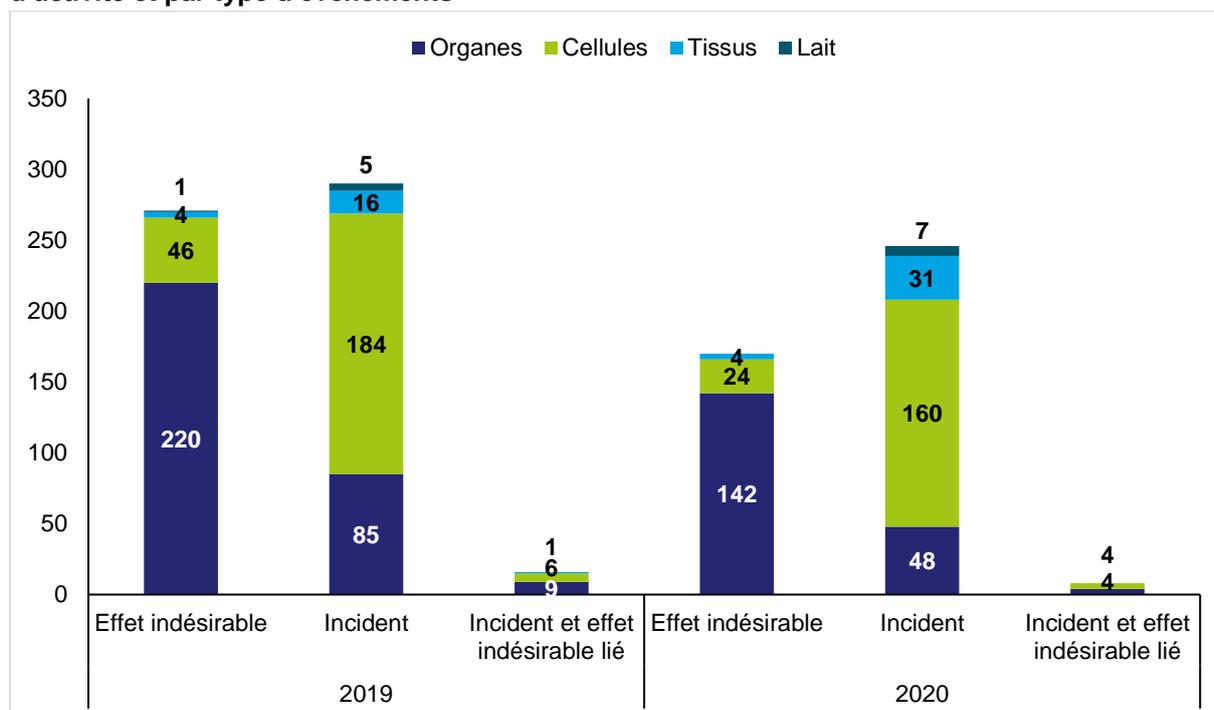
Leur répartition en fonction des domaines concernés est représentée dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV2 : Répartition des déclarations 2020 par domaine concerné



L'évolution de la répartition des déclarations par type d'événements et selon les domaines d'activités (organes, cellules, tissus, lait) de 2019 à 2020 est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV3 : Evolution de la répartition des déclarations de 2019 et 2020 par domaine d'activité et par type d'événements



V.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. 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.

Il convient de noter que le décès (qui est une conséquence potentielle d'un effet indésirable) est un critère spécifique de l'échelle de gravité avec la cotation la plus élevée, G5.

V.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.

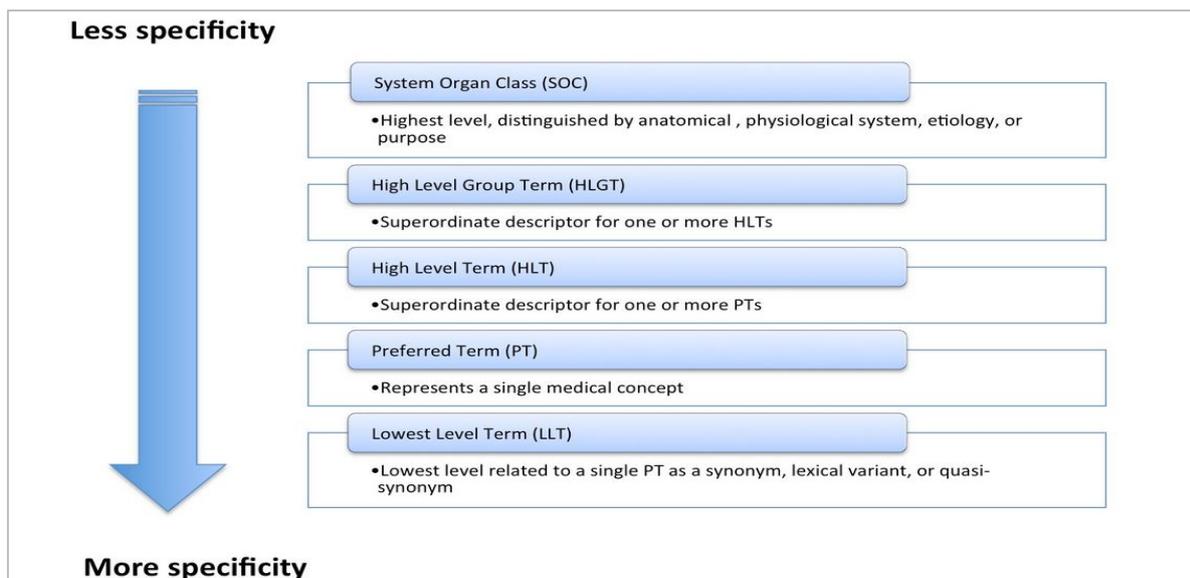
Il s'agit d'une estimation individuelle, pour une déclaration donnée, du lien entre le processus de greffe ou le greffon et la survenue de l'effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus de greffe ou d'administration, la qualité et la sécurité des produits et des greffons, ainsi que leur environnement 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 l'événement si cela n'a pas été fait par le déclarant.

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

HLGT = groupe 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 2020 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. L'objectif de ce travail est d'identifier des tendances sur lesquelles des actions correctrices ou axes d'amélioration des pratiques peuvent être envisagés ; par exemple, via la mise en place de groupes de travail en vue de recommandations.

V.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 2020 et la date de constatation de l'événement indésirable est de 62 jours ± 92 [extrêmes 0-480] et une médiane à 21 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 2015 sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau BIOV2 : Evolution du délai entre la constatation et la déclaration des événements indésirables de biovigilance en 2019 et 2020

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

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

** 31 jours

V.1.7 La biovigilance au sein des établissements

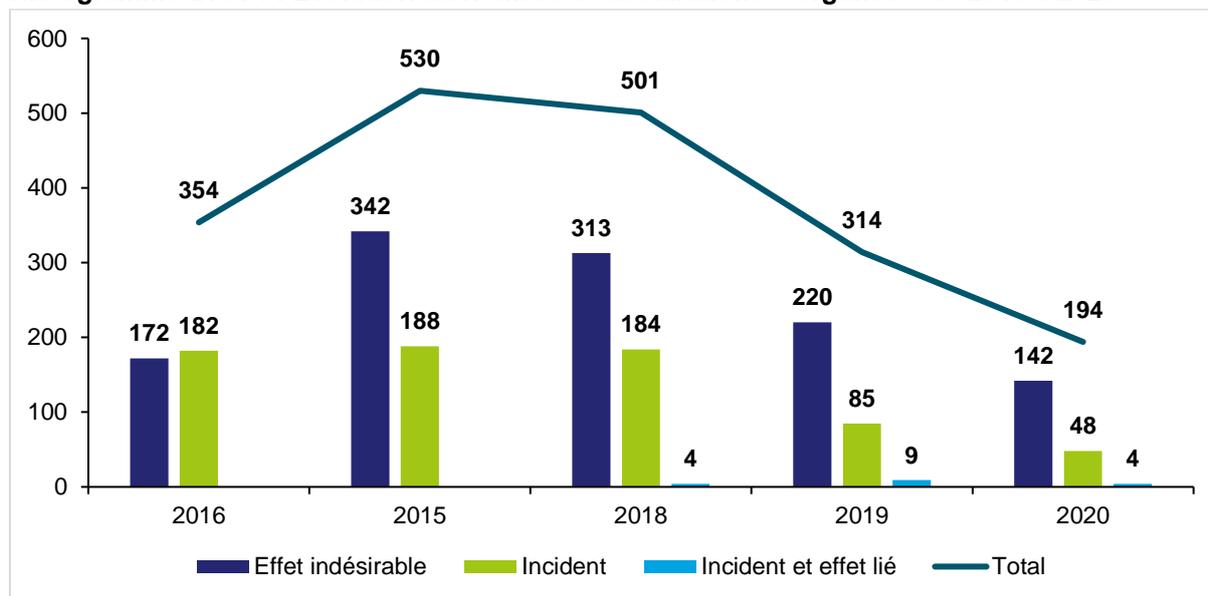
Le nombre de déclarations par centre est présenté dans les tableaux en annexe 1. Les résultats y sont reportés par domaine (organes, tissus, cellules et lait) car les données d'activités sont très hétérogènes selon le type de greffe ou d'administration pour le domaine envisagé.

V.2 Biovigilance organes

V.2.1 Les déclarations organes

Le nombre total d'événements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2020 est de 194 déclarations (soient 48 déclarations incidents, 142 déclarations d'effets indésirables et 4 déclarations incidents et effets liés).

Histogramme BIOV4 : Evolution du nombre de déclarations « organes » de 2016 à 2020

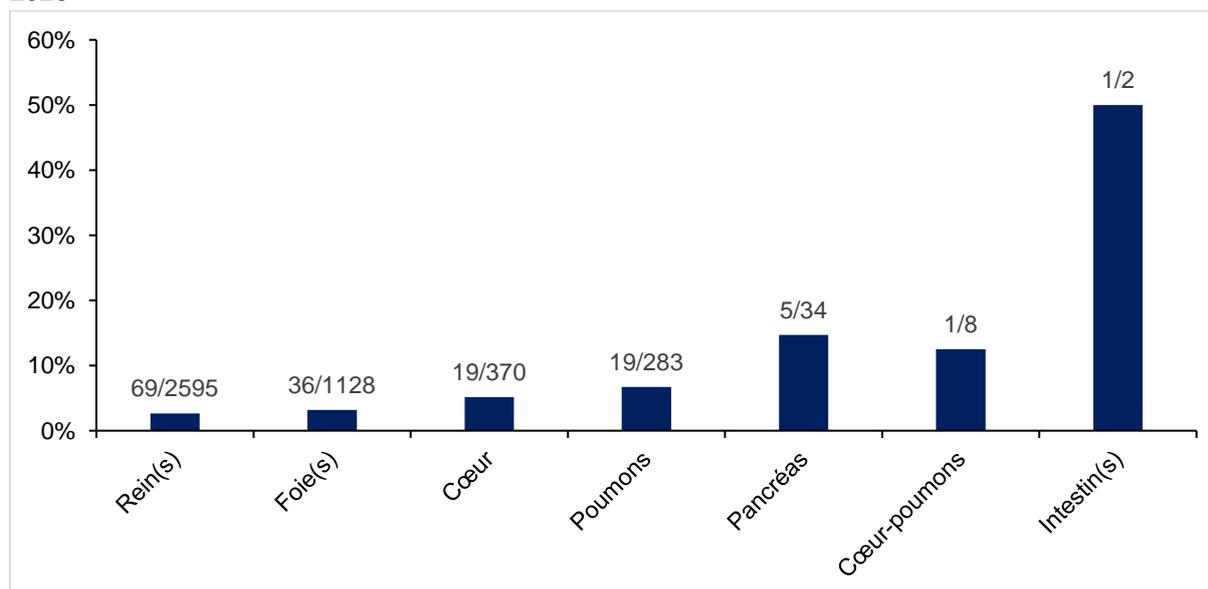


V.2.2 Les effets indésirables organes

V.2.2.1 Chiffres clés

L'historgramme 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 de greffes réalisées est de 3,2%.

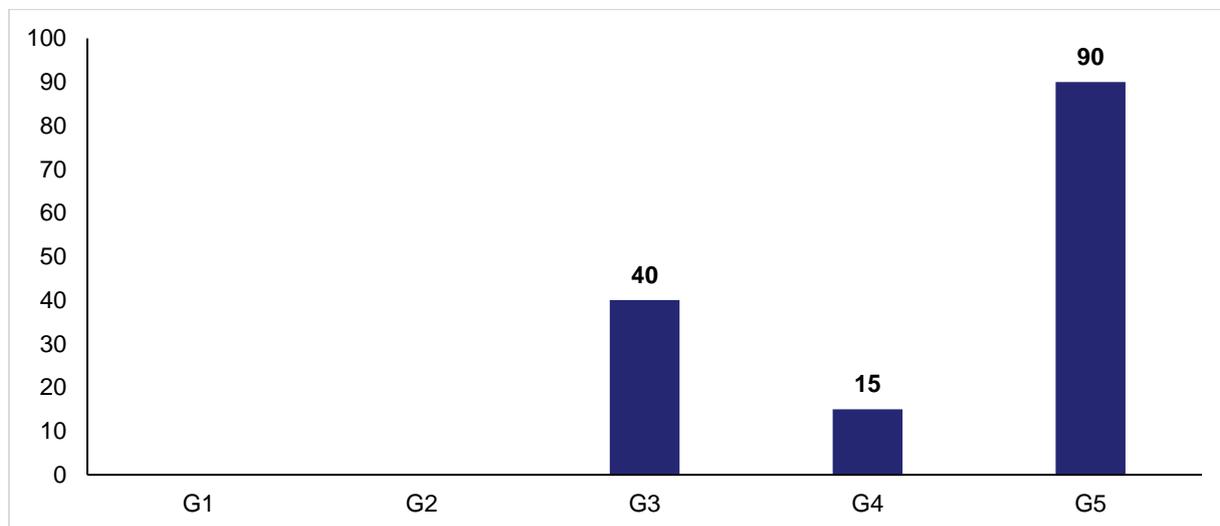
Histogramme BIOV5: Répartition des EI déclarés par nombre de greffes et par type d'organes en 2020



Gravité

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

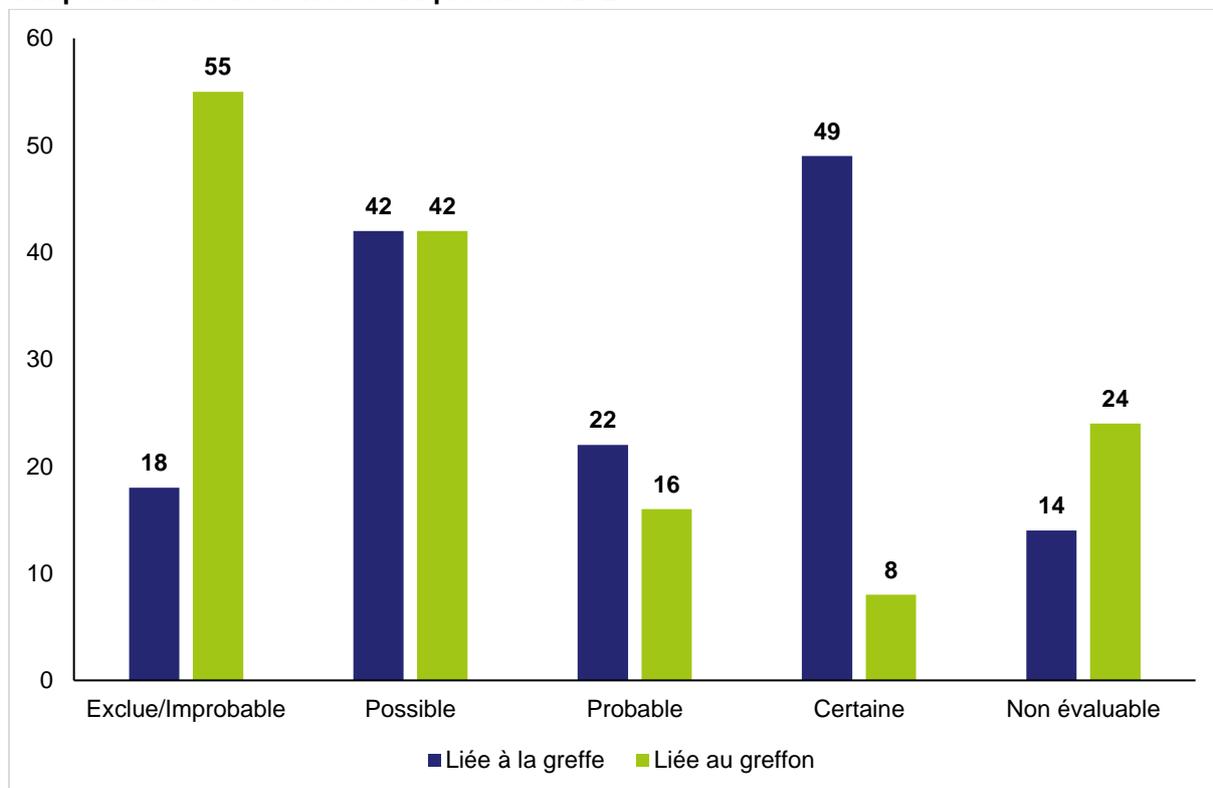
Histogramme BIOV6 : Répartition des effets indésirables organes selon le niveau de gravité en 2020



Imputabilité

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

Histogramme BIOV7 : Répartition des effets indésirables « organes » selon le niveau d'imputabilité lié à l'activité et au produit en 2020



Les données d'imputabilité ne sont pas à ce jour parfaitement exploitables. En effet, leur analyse montre que la notion d'imputabilité à la greffe est souvent comprise comme se limitant au seul acte chirurgical ; or, l'imputabilité à la greffe s'entend au sens large du processus de greffe et couvre donc les autres étapes de ce processus comme la sélection du donneur, celle du receveur, l'acte de greffe, le transport ou le conditionnement du greffon.... Ainsi une imputabilité au greffon possible, probable ou certaine ne peut être associée à une imputabilité exclue ou improbable au process de greffe.

Il est par contre possible que l'imputabilité à la greffe soit possible, probable ou certaine mais que l'imputabilité au greffon soit exclue ou improbable.

Il convient par ailleurs de noter que la notion d'imputabilité initiale ou finale ne prend pas en compte la chronologie de l'événement mais la chronologie de l'enquête : un événement peut être évalué dans un premier temps comme non lié au greffon puis se révéler être directement lié à la qualité de celui-ci.

Ci-dessous le tableau qui reprend les définitions des niveaux d'imputabilité.

Libellé	Description
"Exclue" ou "Improbable"	Exclue : Lorsqu'il existe des preuves effectives, au-delà d'un doute raisonnable, pour attribuer l'effet indésirable à d'autres causes qu'au produit ou aux activités de prélèvement, d'administration ou de greffe.
Dans la mesure où il est fréquemment difficile d'exclure toute imputabilité, il a été décidé de regrouper "improbable" et "exclue" dans le même niveau	Improbable : lorsque l'évidence est clairement en faveur de l'attribution de l'effet indésirable à des causes autres que la qualité et la sécurité du produit ou qu'au dysfonctionnement des activités de prélèvement, d'administration ou de greffe.
Possible	Lorsque les preuves sont indéterminées pour attribuer l'effet indésirable au produit ou aux activités de prélèvement, d'administration ou de greffe ou à d'autres causes alternatives.
Vraisemblable ou probable	Les preuves effectives permettent d'assurer, au-delà d'un doute raisonnable, le lien direct entre l'effet indésirable et le produit ou les activités de prélèvement, d'administration ou greffe.
Certaine	Il existe une preuve concluante que le produit ou processus de greffe est à l'origine de l'événement indésirable.
Non évaluable	

V.2.2.2 Receveurs rein(s)

Les déclarations EI « organes reins » concernent 68 déclarations dont 31 pour le rein droit, 37 pour le rein gauche et 1 pour les greffes rénales de type mono bloc.

Typage

Les EI « organes reins » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV3 : EI receveurs rein(s) par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2020

System organ class (SOC)	Total	Preferred term (PT)	Rein D.	Rein G.	Rein mono-bloc ou bi-greffe	Nombre de décl.
Affections vasculaires	33	Thrombose du greffon	11	13	0	24
		Dissection artérielle	2	1	0	3
		Choc hémorragique	1	1	0	2
		Choc	1	0	0	1
		Hématome du rein	0	1	0	1
		Saignement au site du greffon	0	1	0	1
		Sténose de l'artère rénale	0	1	0	1
Infections et infestations	14	Infection à coronavirus	2	4	0	6
		Infection par le virus de la dengue	1	1	0	2
		Choc septique	1	4	0	5
		Affection lymphoproliférative liée au virus d'Epstein-Barr	1	0	0	1
		Bactériémie	1	0	0	1
		Péritonite	1	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	Cause de décès inconnue	1	3	1	5
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	5	Dysfonctionnement primaire du greffon	2	1	0	3
		Suicide	1	0	0	1
		Urinome	1	0	0	1
Affections cardiaques	4	Infarctus du myocarde	0	2	0	2
		Choc cardiogénique	0	1	0	1
		Coronaropathie	0	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2	Adénocarcinome endométrioïde	0	1	0	1
		Carcinome épidermoïde du poumon	1	0	0	1
Affections du système immunitaire	1	Rejet de greffe	1	0	0	1
Affections du système nerveux	1	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	0	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	Fibrose pulmonaire	1	0	0	1
ND		ND	1	0	0	1
Total	69		31	37	1	69

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

- Infections et infestations

Lors du bilan post greffe rénal, il est constaté une infiltration pathologique pseudo-tumorale de la graisse péri-pyélique du greffon. Une biopsie est pratiquée et met en évidence un lymphome post transplantation polymorphe. Afin de préciser l'origine du lymphome et l'imputabilité au greffon, un caryotype de la lésion est effectué. En effet, il existait une discordance de sexe donneur/receveur. Les résultats montrent des cellules du genre du donneur et il est conclu à une affection lymphoproliférative plutôt qu'à un lymphome.

Concernant les receveurs reins et bi poumons, aucune complication en lien avec cet événement n'a été identifié ; il n'a pas été reçu de complément d'information pour le receveur hépatique.

- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Un greffon rénal est détransplanté à J4 post greffe dans un contexte d'absence de reprise de fonction rénale et d'apparition d'un état septique. Le liquide de conservation de ce greffon est positif à agents fongiques (*Candida albicans*).

Les prélèvements péritonéaux du donneur sont positifs à *Candida albicans* et une notion de plaie digestive est retrouvée sur le bordereau rein.

Pour les autres receveurs : les liquides de conservation (rein gauche et foie) sont positifs à *Candida albicans* mais sans effet indésirable sur les receveurs.

Pour cette déclaration concernant un incident (contamination du liquide de transport) et un effet indésirable 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>

Il est découvert chez le patient à J15 post greffe rénale une thrombopénie sévère et une cytolysse hépatique en rapport à une infection par la dengue.

A J15 post greffe rénale, le receveur de rein adelphe présente un choc hémorragique dans un contexte de thrombopénie liée à une infection par la dengue.

Une comparaison des souches du donneur et des 2 receveurs a été demandée dans le cadre de l'enquête de biovigilance. En effet, les sérotypes dengue des 2 receveurs sont identiques et ne permettent pas de conclure ou non à une imputabilité liée aux greffons. A ce jour, nous n'avons pas les résultats de cette analyse qui est en cours. Ces événements ont été déclarés conjointement à l'ARS (EIGs).

Les différentes informations concernant ces événements ont été résumées dans le tableau ci-dessous.

Des recommandations pour la qualification des donneurs vis-à-vis du risque dengue ont été établies par le Haut Conseil de Santé publique (SecPRoCH). Elles peuvent être consultées ici :

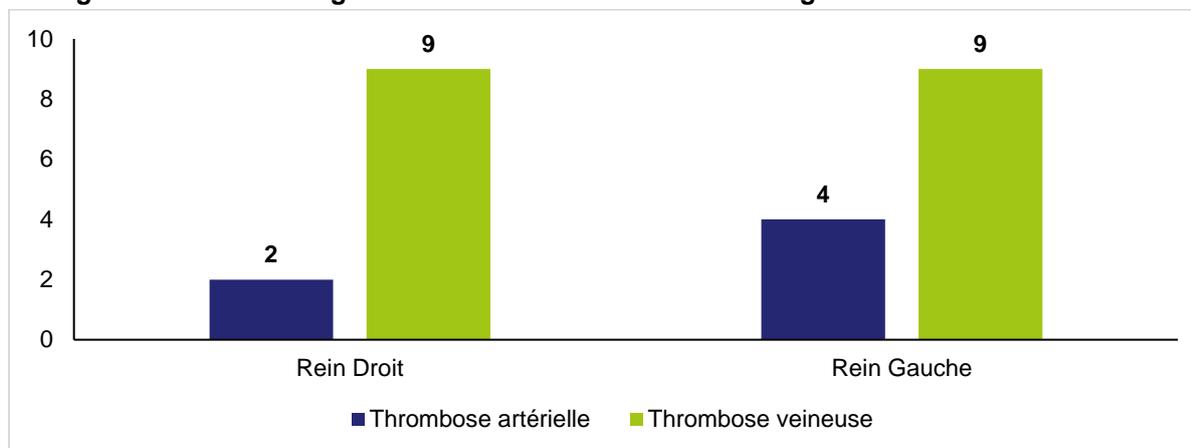
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=953>

Organes ou tissus prélevés (organes greffés)	Sérologie dengue avant greffe	PCR dengue avant greffe	Sérologie dengue après greffe	PCR dengue après greffe	Remarques
Donneur					
	IgM + IgG +	PCR sanguine négative			Tubes de sérothèque donneur récupérés et envoyés au CNR pour comparaison de souches
Receveurs					
Rein Gauche	?	?	IgM -, IgG -	PCR urines positive	Tubes de sérothèque receveur récupérés et envoyés au CNR => sérotype DEN 1
Rein Droit	IgM - IgG +		IgM + IgG +	PCR urines positive	Tubes de sérothèque receveur récupérés et envoyés => sérotype DEN 1
Tissus : les cornées droite et gauche ont été prélevées					

Les thromboses des greffons rénaux

Ce type d'événement représente une part importante des déclarations de biovigilance en greffe rénale. La catégorie « affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « thrombose du greffon » (24 déclarations).

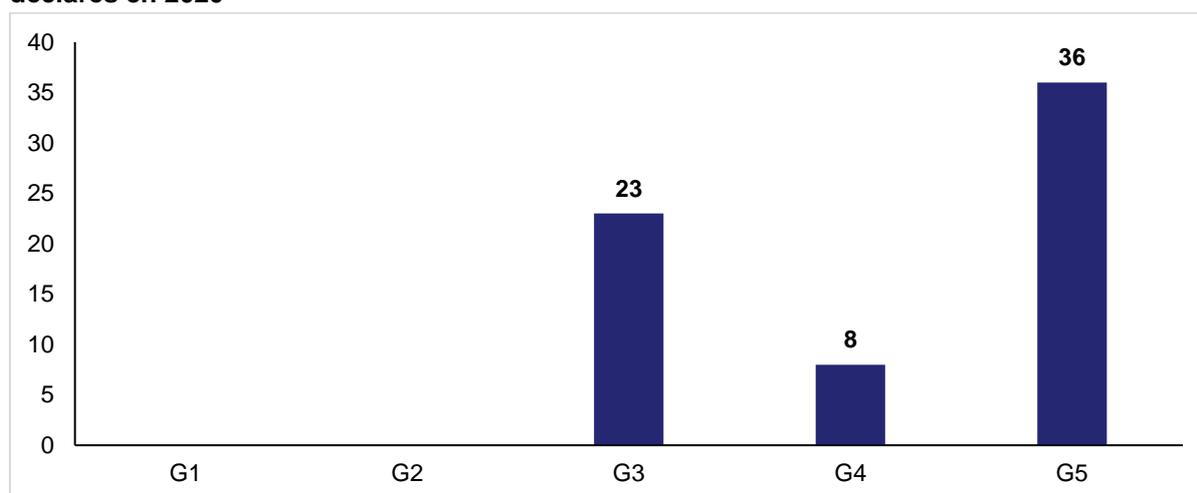
Histogramme BIOV8 : Origine vasculaire des thromboses des greffons rénaux en 2020



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 2020



Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Un receveur de rein décède à 45 jours post greffe dans un contexte de choc septique multifactoriel et d'une ischémie mésentérique étendue. Ce patient a initialement présenté un urinome post greffe, secondairement surinfecté par *Candida albicans*.

Cet événement a été présenté en revue de morbi-mortalité où sont discutés les points suivants.

Concernant la mise en place ou la modification des procédures

- Un seuil de BMI inférieur à 32 est fixé avec l'équipe d'urologie pour l'accès à la greffe rénale afin de prévenir les complications chirurgicales post-transplantation rénale en cas d'obésité : urinome, infection de paroi ;
Un imagerie abdominale pré-greffe systématique sera demandée chez les patients obèses (évaluation de la répartition des graisses) ;
- L'indication de détransplantation en contexte d'infection à *Candida* est discutée ; il est rappelé qu'il n'existe pas de recommandations hors contexte d'infection médiée par le greffon, dans laquelle l'exploration vasculaire par imagerie et par second look chirurgical est recommandée en première intention. Cette procédure n'est pas modifiée.

Concernant la sensibilisation et la formation du personnel

- Il est rappelé une vigilance accrue chez les patients présentant une hypotension à l'induction lors de la greffe ;
- Par ailleurs, il est proposé la réalisation d'une étude rétrospective pour reprendre les cas des patients ayant séjourné au moins 48h en réanimation au décours immédiat de la transplantation en prenant tout particulièrement en compte la présence ou non d'une hypotension initiale.

Concernant l'équipement

- Il est demandé par l'équipe de réanimateurs d'évaluer la possibilité d'une commande de matériel adapté aux interventions des patients obèses (par exemple, table de bloc).

Cinq déclarations faisant état d'un décès de cause inconnue ont été adressées au Pôle sécurité-qualité. Ces décès sont survenus dans des délais différents : pour trois des déclarations dans le post greffe immédiat (à 6, 13 et 15 jours) et pour deux à 1 mois post greffe.

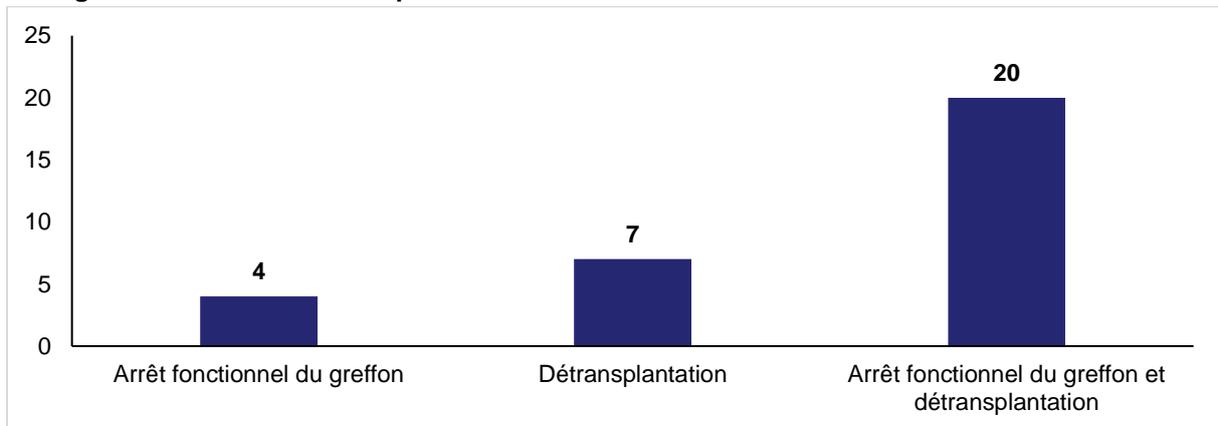
Aucune autopsie n'a été pratiquée, soit à la demande de la famille, soit cela n'a pas été envisagé.

Même si pour certains de ces effets indésirables, une RMM a été réalisée, il n'a pas été possible d'identifier les causes de ces décès ni par conséquent des actions d'amélioration.

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 2020



V.2.2.3 Receveurs foie

Les déclarations EI « organes foie » concernent 36 déclarations dont 35 déclarations pour les greffons « foie total ou entier », 1 déclaration pour les greffons « foie gauche » et 0 déclaration pour les greffons « foie droit ».

Typage

Les EI « organes foie » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV4 : EI receveurs foie par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2020

System organ class (SOC)	Total	Preferred term (PT)	Foie total ou réduit	Foie gauche	Nombre de décl.
Affections vasculaires	11	Choc hémorragique	5	1	6
		Thrombose du greffon	2	0	2
		Choc	1	0	1
		Embolie pulmonaire	1	0	1
		Syndrome du compartiment abdominal	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	7	Dysfonctionnement primaire du greffon	4	0	4
		Faux anévrisme	1	0	1
		Nécrose de greffon par lésion de préservation	1	0	1
		Échec de greffe	1	0	1
Infections et infestations	6	Choc septique	3	0	3
		Infection à VHS (virus Herpès simplex)	1	0	1
		Hépatite B aiguë	1	0	1
		Hépatite C aiguë	1	0	1
		Tuberculose aggravée	1	0	1
Affections cardiaques	4	Choc cardiogénique	3	0	3
		Insuffisance cardiaque	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	4	Carcinome neuroendocrine	1	0	1
		Carcinome épidermoïde du poumon	1	0	1
		Métastases hépatiques	1	0	1
		Tumeur hépatique	1	0	1
Affections du système immunitaire	2	Allo-immunisation	1	0	1
		Rejet de greffe	1	0	1
Affections musculo squelettiques et du tissu conjonctif	1	Syndrome de compression des loges	1	0	1
Total	36		35	1	36

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

- Affections du système immunitaire

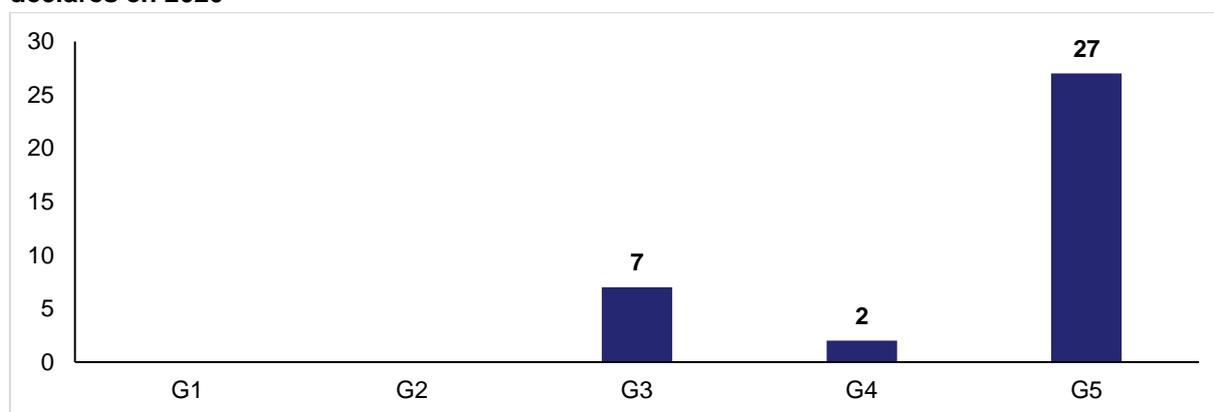
Il est découvert chez le receveur hépatique 12 jours après la greffe une immunisation anti-Rh1 et anti-Rh3. Une recherche du phénotype Rh du donneur est réalisée pour confirmer l'origine de l'immunisation (donneur Rh1+ et Rh3+).

En parallèle, l'établissement informe l'hémovigilance en prévision de futures transfusions.

Gravité

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

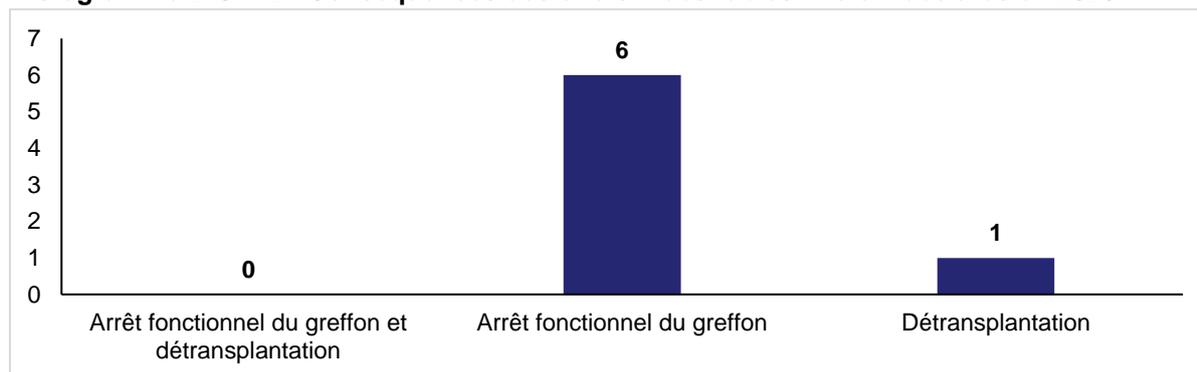
Histogramme BIOV11 : Répartition des effets indésirables « foie » selon le niveau de gravité déclarés en 2020



Conséquences

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

Histogramme BIOV12 : Conséquences des effets indésirables « foie » déclarés en 2020



V.2.2.4 Receveurs cœur

Les déclarations EI « organes cœur » concernent 19 déclarations.

Typage

Les EI « organes cœur » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV5 : EI receveurs cœur par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2020

System organ class(SOC)	Total	Preferred term (PT)	Nombre de décl.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	12	Dysfonctionnement primaire du greffon	10
		Embolie gazeuse	1
		Nécrose de greffon par lésion de préservation	1
Affections vasculaires	3	Choc	1
		Choc hémorragique	1
		Hémorragie	1
Affections cardiaques	2	Choc cardiogénique	2
Affections du système immunitaire	1	Rejet humoral	1
Infections et infestations	1	Sarcome de Kaposi	1
Total	19		19

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 » (10 déclarations).

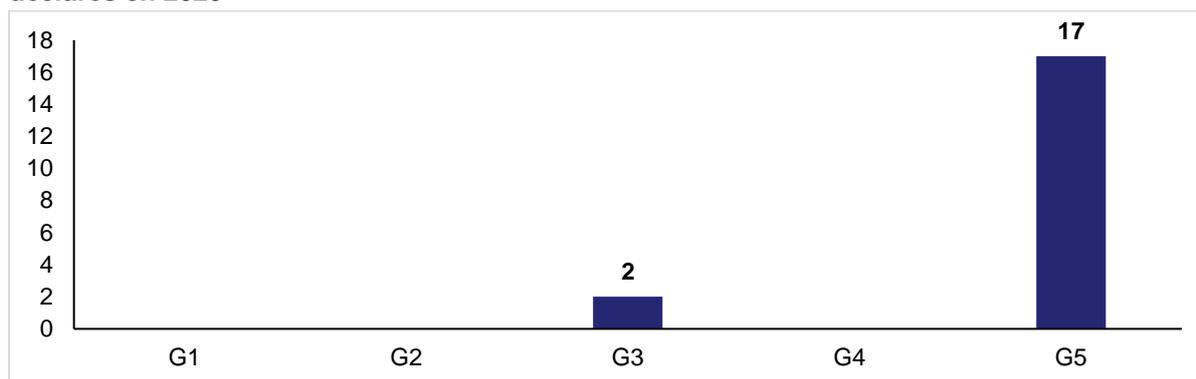
Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

<p>Voici ci-dessous les conclusions d'une RMM pratiquées tous les 6 mois par un service de greffe cardiaque.</p> <p>Plusieurs décès sont analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès à 14 jours post greffe dans un contexte de choc septique secondaire à une pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; - Décès à 10 jours post greffe dans un contexte de dysfonctionnement primaire du greffon (patient porteur d'un Heart Mate) ; - Décès à 14 jours post greffe dans un contexte de défaillance primaire du greffon, nécessitant ECLS centrale, et d'un choc hémorragique majeur, nécessitant deux reprises chirurgicales (packing et thorax ouvert),
<p>Les axes d'amélioration proposés sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concernant les patients présentant une pathologie complexe non congénitale, il est rappelé l'importance de respecter les contre-indications listées pour la greffe de ces pathologies ; • Concernant le taux de non fonction primaire considéré comme élevé pour un greffon • , il est proposé de revoir la protection myocardique apportée par l'utilisation de l'hémoglobine de ver marin • Concernant les problèmes hémorragiques, il est envisagé l'utilisation des anticoagulants oraux directs. • Concernant les problèmes de vasoplégies, l'utilisation du médicament Entresto® semble sans intérêt pour les patients assistés et son arrêt est recommandé chez les patients présentant un score élevé et en composante expert.

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 2020



V.2.2.5 Receveurs poumons

Les déclarations EI « organes poumons » concernent 19 déclarations.

Typage

Les EI « organes poumons » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV6 : EI receveurs poumons par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2020

System organ class (SOC)	Tot.	Preferred term (PT)	Poumon D.	Bi-poumons	Nombre de décl.
Infections et infestations	8	Mucormycose	0	2	2
		Pneumonie bactérienne	0	2	2
		Choc septique	0	1	1
		Grippe	1	0	1
		Hépatite C aiguë	0	1	1
		Sarcome de Kaposi	0	1	1
Affections du système immunitaire	3	Rejet humoral	0	2	2
		Rejet de greffe	0	1	1
Affections vasculaires	3	Choc	0	1	1
		Choc hémorragique	0	1	1
		Embolie pulmonaire	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	Bronchiolite oblitérante	0	1	1
Affections cardiaques	1	Œdème pulmonaire aigu	0	1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1	Dysfonctionnement primaire du greffon	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Récurrence de la maladie	0	1	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1	Carcinome épidermoïde du poumon	0	1	1
Total	19		2	17	19

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

- Infections et infestations

Il est diagnostiqué à 5 mois post greffe pulmonaire une hépatite aigue à VHC chez le receveur. Ce receveur ayant été transfusé, une enquête d'hémovigilance est pratiquée et les conclusions sont en défaveur d'une imputabilité à la transfusion. Voici ci-dessous un récapitulatif des différents résultats du donneur et de tous les receveurs concernés. En conclusion, l'hypothèse de la transmission de l'infection VHC du donneur au receveur par la greffe pulmonaire semble écartée mais ne peut être exclue.

Organes ou tissus prélevés	Sérologie VHC avant greffe	PCR VHC avant greffe	Sérologie VHC après greffe	PCR VHC après greffe	Remarques
Donneur					
	Négative	Négative			
Receveurs					
Poumons	Négative	Négative		3 mois post greffe ARN VHC 70 400 000 UI/ml 5 mois post greffe ARN VHC 4 350 000 UI/ml	
Foie		Négative		?	Receveur perdu de vue
Rein droit	?	?	?	?	Pas de réponse du CLB
Rein gauche		??	?	Négative	

Il est diagnostiqué chez un receveur de poumon droit une infection grippale (PCR grippe A positive) au décours immédiat de la greffe. Le donneur ne présentait aucun point d'appel clinique ; il est pratiqué pour investigations a posteriori une PCR grippe sur un échantillon de liquide broncho alvéolaire dont les résultats pour la grippe A sont positifs.

Concernant les autres receveurs (rein droit, rein gauche, foie et cœur), aucune complication infectieuse en lien avec cet événement n'est retrouvée.

La comparaison des souches du virus de la grippe (retrouvées chez le receveur de poumon et le donneur) par le CNR de Pasteur a permis de conclure que les génomes des deux souches étaient différents cependant il est retrouvé sur le génome du virus présent chez le receveur de poumon des mutations en rapport à un traitement antiviral.

De ce fait, l'origine commune des deux virus ne peut donc être exclue, l'évaluation de l'imputabilité de la transmission du virus de la grippe du donneur au receveur liée au greffon est donc possible.

Cf. annexe : Conduite à tenir (CAT) lors d'une décision de prélèvement d'un greffon pulmonaire ou intestinal face au risque lié à la grippe saisonnière.

Il est diagnostiqué 11 mois après la greffe pulmonaire un syndrome de Kaposi pulmonaire chez le receveur. L'évolution clinique est défavorable, les investigations mettent en évidence une atteinte pleuro pulmonaire diffuse. L'étude du chimérisme par technique FISH est effectuée pour déterminer l'origine donneur ou receveur : il est constaté la présence d'une majorité de cellules du donneur au niveau de la zone tumorale.

Les prélèvements pré greffe du receveur sont négatifs pour l'HHV8 (sérologies et PCR HHV8).

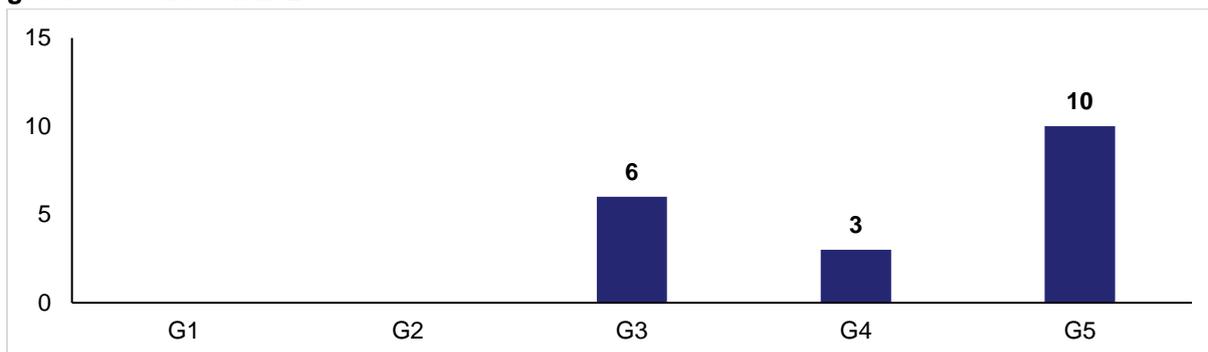
D'autres organes ont été greffés : les deux reins et le foie.

Il est demandé aux CLB donneur et des autres receveurs des compléments d'information sur le statut sérologique HHV8 et les résultats PCR éventuellement pratiqués.
 Il n'y a pas de réponse du CLB donneur et du CLB du receveur hépatique.
 Une PCR est effectuée pour le receveur rein gauche qui à ce stade est négative.

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 2020



V.2.2.6 Receveurs cœur-poumons

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

Typage

Les EI « organes cœur poumons » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV7 : EI receveurs cœur poumons par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2020

System organ class (SOC)	Total	Preferred term (PT)	Nombre de décl.
Affections vasculaires	1	Choc hémorragique	1
Total	1		1

V.2.2.7 Receveurs pancréas

Les déclarations EI « organes pancréas » dans le cadre d'une greffe simple concernent 5 déclarations.

Typage

Les EI « organes pancréas » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV8 : EI receveurs pancréas par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2020

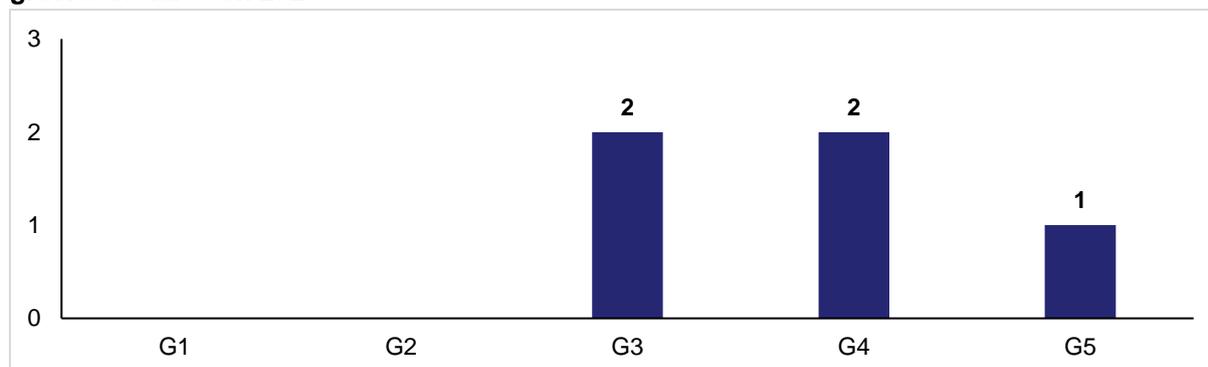
System organ class (SOC)	Total	Preferred term (PT)	Nombre de décl.
Affections vasculaires	4	Thrombose du greffon	3
		Microangiopathie thrombotique	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1	Dysfonctionnement primaire du greffon	1
Total	5		5

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

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).

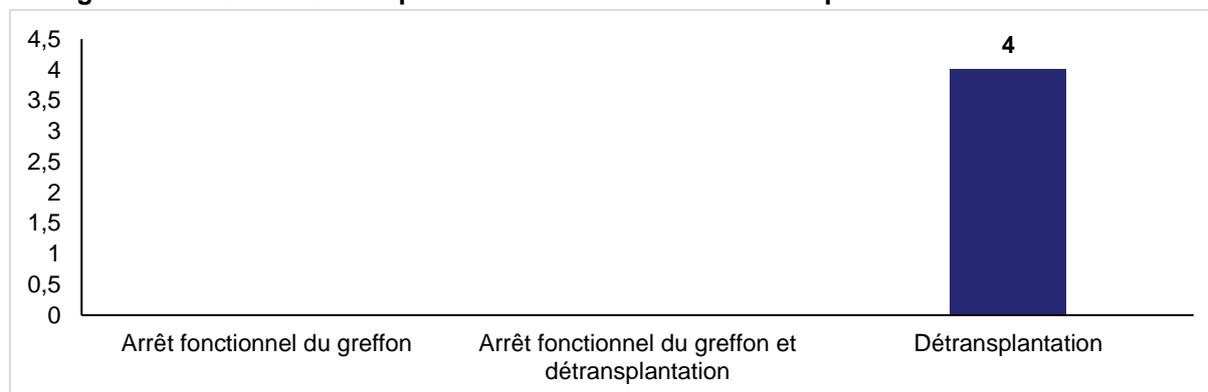
Histogramme BIOV16 : Répartition des effets indésirables « pancréas » selon le niveau de gravité déclarés en 2020



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 2020



V.2.2.8 Receveurs multi greffes

Les déclarations EI de receveurs bénéficiant d'une multi greffe concernent 7 déclarations.

Typage

Les EI multi greffes déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV9 : EI receveurs multi greffes par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2020

Organes	System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Nombre de décl.
Foie-Rein	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement primaire du greffon	1
	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Carcinome épidermoïde du poumon	1
Pancréas-Rein	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	3
		Microangiopathie thrombotique	1
Foie-Pancréas-Intestin	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement primaire du greffon	1
Total			7

Pour ce tableau, 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 bigreffe 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.

V.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 2020. 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 2020 est en cours et celles-ci ne sont pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport 2020 mais la Direction Prélèvement Greffes Organes Tissus (DPGOT) a transmis ci-dessous les données de 2004 à 2019.

Tableau BIOV10bis : Evolution de la fréquence des complications péri-opératoires chez les donneurs vivants de rein entre 2004 et 2019

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de donneurs	122	197	246	235	221	223	283	301	356	401	514	547	576	611	540	509
Nombre de donneurs avec au moins une complication	40	58	70	75	70	81	106	115	143	169	214	203	134	106	209	206
Réhospitalisations	3	7	7	5	7	4	13	14	13	13	21	27	31	18	16	13
dont réinterventions	3	1	2	2	4		4	4	6	9	7	4	3	2	2	4
Saignements	3	1	4	2	8	2	5	8	9	9	10	4	1		12	4
Complications réno-vasculaires	5	15	14	16	5	7	6	13	15	13	11	10			8	2
dont complications urologiques	0	1	1	0	1	2	1	0	0	3	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
dont insuffisance rénale aigüe	3	10	8	7	2	3	3	4	9	6	6	5	0	0	8	2
dont dialyse	0	0	0	0	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0
Complications thrombo-emboliques		4		1		3	4	3	4	4	9	2	5	3	2	
dont embolie pulmonaire		2		1		1	1	1	1	2	2	2	3	3		
Infections	12	8	14	10	10	13	28	25	38	43	41	39	32	36	30	23
dont infections urinaires	6	4	4	7	5	6	13	11	19	21	15	18	12	7	7	11
dont infections de paroi	4	2	7	2	3	5	11	6	16	15	15	14	11	15	16	10
dont septicémie	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Complications pulmonaires (sauf infection et embolie)	3	3	5	5	4	3	7	8	7	13	10	12	16	8	18	5
Douleurs post-opératoires	24	35	39	49	53	60	78	76	87	108	149	134	35	20	132	144
Autres complications	5	2	3	5	9	5	9	6	18	16	30	19	23	12	39	33

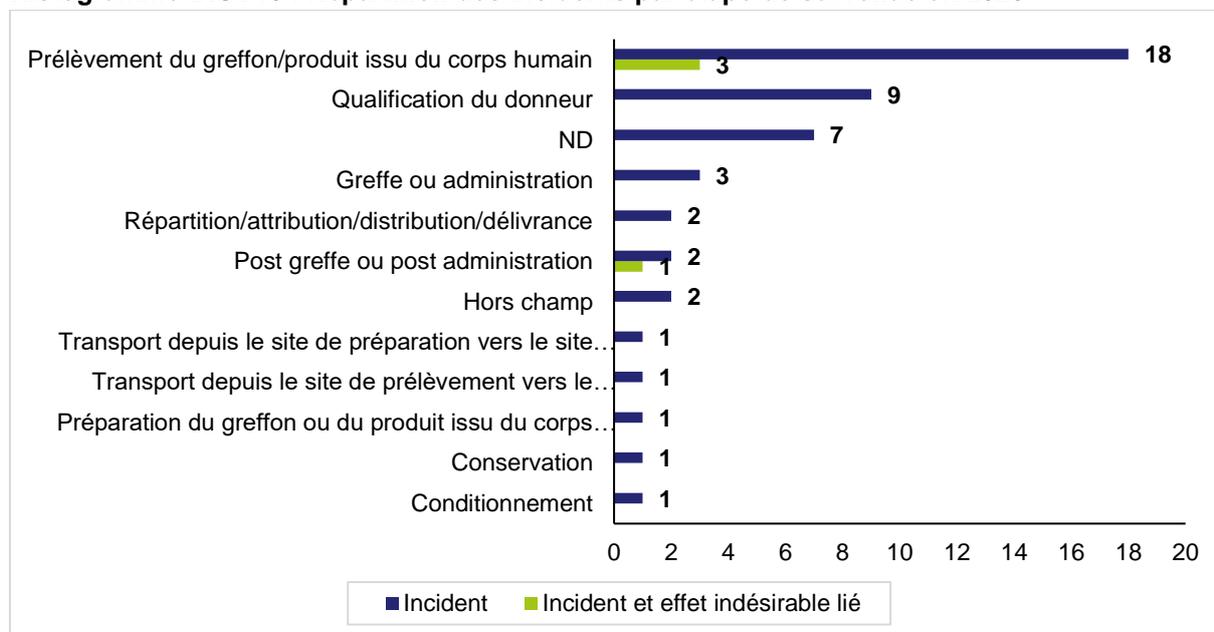
V.2.3 Les incidents organes

V.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 2020 est de 52 déclarations (soient 48 déclarations incidents et 4 déclarations incidents et effets liés).

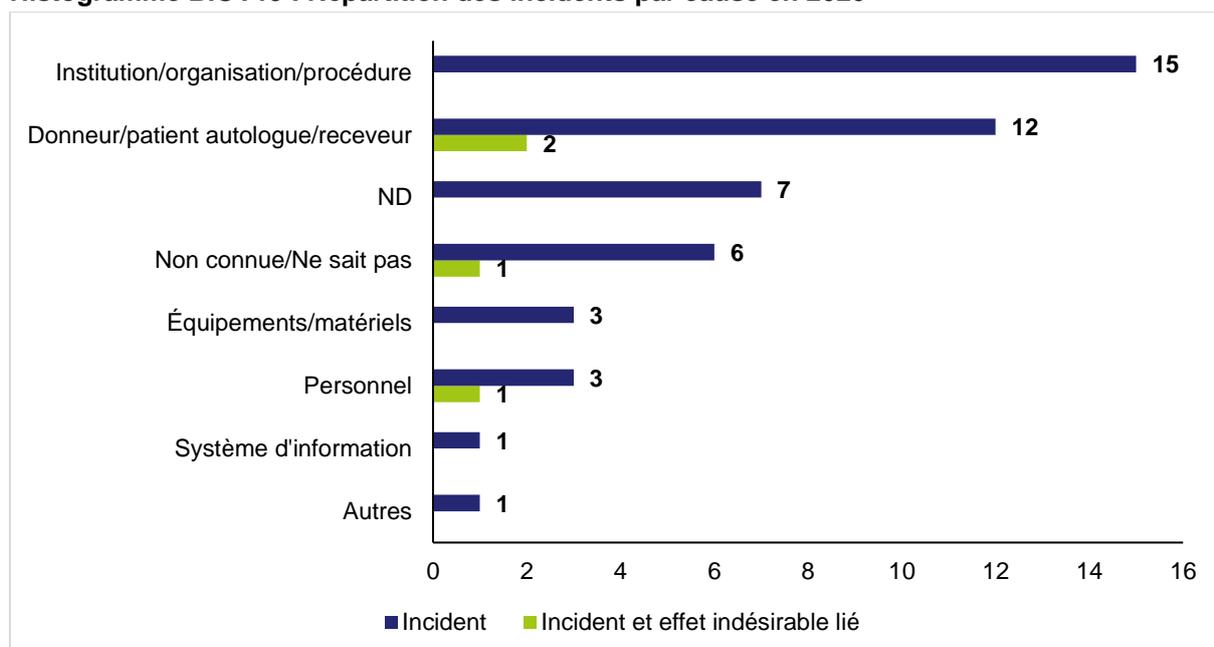
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV18 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2020



La répartition des incidents par cause représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV19 : Répartition des incidents par cause en 2020



V.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 2020.

La répartition des incidents déclarés en 2020 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV11 : Répartition des incidents « organes » par thématiques en 2020

Typologie de l'incident	Incident	Incident et effet indésirable	Total
Anomalie(s) lors du process d'identification	1		1
Découverte d'une anomalie du greffon : à l'exception des cancers	7	1	8
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement, du transport ou de la greffe	3		3
Fréquence inhabituellement élevée d'incidents	2		2
Hors champ*	5		5
Information post don	7		7
Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)	1		1
Lésions vasculaires du greffon	7		7
Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis	4	1	5
Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons	7		7
Contamination à agents infectieux du liquide de transport du greffon		2	2
Autres découverte(s) per opérateur(s)	4		4
Total	48	4	52

*Certaines déclarations ont été requalifiées, après analyse par le PSQ, comme étant en dehors du champ de la biovigilance ; elles ne répondaient pas à la question suivante : l'événement est-il survenu à la suite d'un accident ou d'une erreur. Si tel est le cas, il est possible de proposer des mesures correctives pour éviter que l'événement ne se reproduise ou pour en diminuer la fréquence de sa survenue, ce qui est une des finalités de la biovigilance.

Par ailleurs, pour des incidents où interviennent souvent de multiples facteurs, il est parfois difficile d'avoir une qualification stricte ; c'est pourquoi des réflexions sont en cours au sein du pôle pour permettre aux CLB d'identifier plus facilement les incidents relevant du champ et les autres.

Par exemple, en 2020, une enquête sur les pertes de greffons a été adressée aux CLB organes prélèvements (cf. V.3 Les pertes de greffons) avec notamment cet objectif. Les conclusions seront diffusées à l'ensemble des CLB d'ici la fin 2021. Pour les années suivantes, la requalification en « hors champ » sera proposée par l'application BIOVigie (évolution informatique en cours) lorsque, à l'issue de l'enquête de biovigilance, la perte du greffon ne sera pas due à un accident ou une erreur.

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 ci-dessus.

La plupart de ces incidents n'ont pas entraîné d'effet indésirable ; dans le cas contraire ces événements doivent absolument, dans ce cas précis, faire l'objet d'une déclaration de biovigilance pour analyse de l'événement. En effet, ces incidents sont signalés par les services opérationnels de l'ABM aux équipes en charge des receveurs afin qu'elles adaptent le cas échéant les traitements de leurs patients à la nature de la contamination, ce qui explique le très faible nombre d'effets indésirables qu'elles entraînent.

Tableau BIOV11bis: Contamination à agents infectieux des liquides de conservation enregistrés dans les outils opérationnels de l'Agence de la biomédecine

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	61	0	1	62
Cœur poumons	1	0	0	1
Foie	398	14	24	436
Ilots de Langerhans	1	0	0	1
Intestin	0	1	0	1
Pancréas	21	0	3	24
Poumon	130	16	8	154
Rein	444	17	15	476
Total général	1056	48	51	1155

Il arrive cependant que des déclarations soient émises directement par les CLB du fait de la survenue d'un effet indésirable associé.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Quatre jours après la greffe rénale, il est constaté qu'il n'y a pas de reprise de fonction du greffon rénal dans un contexte septique, le patient doit être remis sous dialyse. Dans un second temps, les résultats microbiologiques du liquide de transport du greffon sont récupérés par l'équipe de greffe, ils mettent en évidence une contamination à *Candida albicans*. A noter qu'il a été relevé la notion d'une plaie digestive pendant le prélèvement du donneur. Dans ce contexte, il est décidé la détransplantation du greffon rénal.

b. Résultat(s) erronés du bilan donneur

Il n'y a pas eu en 2020 d'incident avec cette typologie.

c. Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis

Cette catégorie d'incident est le fait par exemple, de sérologies ou PCR non faites, de résultats reçus en retard, d'examens extemporanés ou examens d'anatomopathologie non disponibles, du fait d'un contrôle ultime impossible, ...

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

L'équipe de greffe hépatique ne voit pas la positivité de l'anticorps anti HBc (isolé) qui est signalée pour le donneur et en conséquence ne prescrit de traitement prophylactique vis-à-vis de cet agent infectieux. Le patient développe à 10 mois post greffe une hépatite B aiguë clinico-biologique. Il s'agit ici d'un incident et effet indésirable lié.

Sous traitement (immunoglobulines spécifiques et traitement antiviral), l'évolution clinique est satisfaisante avec retour progressif à des valeurs satisfaisantes. Le traitement est maintenu en continu.

Dans les suites de cet événement, une revue de mortalité et de morbidité (RMM) est programmée.

Le contexte de l'événement est rappelé.

L'analyse de l'événement retrouve plusieurs dysfonctionnements en chaîne :

- Absence de la demande de consentement pour une greffe à partir de donneur hépatite B ;
- Vaccination anti hépatite B réalisée en pré-greffe (3 injections mai, juillet et août 2018), mais pas de contrôle de la séroprotection. Par ailleurs, pour ce patient, il n'y a pas eu de séroconversion anticorps anti-HBs ;
- Pas d'alerte ou de blocage sur Cristal pour un receveur n'ayant pas donné son consentement pour un greffon VHB positif ;
- Séropositivité du donneur non vue par l'équipe médicochirurgicale ni au moment de la greffe, ni en post greffe immédiat.

Des mesures sont mises en place :

- Demande systématique du consentement pour un greffon hépatite B au moment de l'inscription sur la liste nationale d'attente (LNA) ;
- Contrôle systématique du statut sérologique post vaccinal ;
- Vérification du statut sérologique du donneur au moment de la proposition, puis au moment de la greffe pour initialisation d'un traitement prophylactique en cas de greffon VHB positif.

Il est constaté à 10 jours post greffe rénale que les résultats bactériologiques du liquide de conservation du greffon ne sont pas dans le dossier. Après les avoir récupérés, ceux-ci montrent une contamination à agents fongiques (*Candida glabrata*). La procédure habituelle prévoit qu'en cas de résultats positifs ceux-ci soient immédiatement transmis à l'équipe en charge du receveur.

L'enquête montre que les résultats ont été validés sans que soit clairement identifié le fait qu'il s'agissait d'un liquide de conservation de greffe de rein.

A l'issue de cet événement, une sensibilisation du personnel du service d'hygiène hospitalière, un rappel de la procédure et des conséquences du non-respect pour le patient ont été réalisés.

Le profil infectieux du donneur est incomplètement connu au moment de la transplantation pulmonaire. En effet, le donneur est prélevé dans un pays limitrophe européen dans lequel le bilan de qualification ne comporte pas les mêmes exigences réglementaires qu'en France. Des tubes sanguins pour analyses complémentaires accompagnent le greffon mais leur transfert vers le laboratoire de qualification prend du retard et à leur arrivée à J3 post prélèvement ils ne sont plus exploitables pour analyse.

Dans les suites de cet événement, une réflexion sur la mise à jour du document qui accompagne les tubes pour ce type de don est mise en place.

Alors que le receveur hépatique est déjà au bloc et que l'anesthésie est en cours, il est constaté l'absence d'étiquetage sur le tube de contrôle ultime du groupe. Le centre préleveur est appelé

et un nouveau tube est adressé au centre greffeur. Ce deuxième envoi est responsable d'une augmentation du temps d'anesthésie générale (environ 3 heures) avant de pouvoir débiter la greffe.

Une revue de ce dossier a eu lieu au sein de l'équipe pour rappel des procédures.

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

Cette catégorie est le fait par exemple, de retards, d'annulations dans le programme du bloc de prélèvement ou de greffe ou lors de la répartition.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Pendant le prélèvement, la situation hémodynamique du donneur se dégrade, la pression artérielle systolique est basse et les posologies de noradrénaline sont augmentées et de ce fait discordantes par rapport aux valeurs annoncées initialement et reportées dans CRISTAL.

Le prélèvement est alors rediscuté avec l'équipe de greffe et l'anesthésiste responsable du prélèvement. Le greffon est finalement refusé sur des critères de dégradation hémodynamique franche. Par ailleurs, et pour les mêmes raisons de dégradation hémodynamique, le prélèvement rénal prend rapidement place sans qu'il soit possible d'attendre une nouvelle répartition éventuelle pour le greffon cardiaque.

Pour cet événement, qui a fait l'objet de deux déclarations établies par le CLB de l'établissement de prélèvement et après que les différents CLB des équipes impliquées (prélèvement cœur, prélèvement rein) aient pu expliciter les différentes décisions prises ce jour-là, il apparaît que la principale problématique ici soit en fait, une problématique de communication entre tous les interlocuteurs impliqués.

L'espace proposé par la déclaration a permis à chacun d'apporter les informations dont ils avaient la connaissance.

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

Cette catégorie est le fait par exemple, de chutes d'objets pendant l'intervention, d'interruptions intempestives non prévues, ...

Il n'y a pas eu en 2020 d'incident avec cette typologie.

f. Lésions du greffon

Cette catégorie est le fait de deux types de lésions, d'une part, de lésions vasculaires, d'autre part de lésions du greffon directement.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

A l'arrivée du greffon rénal au centre de greffe, il est constaté les points suivants :

- Que la veine rénale présente de multiples plaies au niveau du tronc
- Que le bordereau rénal est incomplet ; ces lésions ne sont pas mentionnées, ni la présence d'athérome.

Après concertation au sein de l'équipe de greffe, et considérant que le receveur jeune pourrait bénéficier d'un nouveau greffon dans un délai acceptable, le greffon est contre indiqué pour une greffe et envoyé en anatomopathologie pour destruction.

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

Il n'y a pas eu en 2020 d'incident avec cette typologie.

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

Cette catégorie est le fait de plusieurs types d'anomalies, par exemple, de malformations vasculaires non visualisées initialement, de lésions infectieuses, ...

Cette catégorie est souvent à la limite du champ de la biovigilance ; en effet, après investigations, il apparaît souvent qu'il n'y a pas eu d'erreur ou d'accident responsable de ces anomalies du greffon. En l'absence d'accident ou d'erreur, il n'y a pas de mesure correctives à envisager pour améliorer la procédure et diminuer le taux de survenue de ces événements. Par contre, ces découvertes entraînent très souvent la non utilisation du greffon.

Dans l'attente de la mise au point qui sera apportée en conclusion de la réflexion sur les pertes de greffons actuellement en cours (cf. chapitre V.3 Les pertes de greffons), toutes ces déclarations sont collectées dans BIOVigie. En effet, on constate une demande importante des équipes de signalement de ces événements dont elles veulent garder une traçabilité.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Lors de l'évaluation des organes, au scanner TAP, il est constaté sur le poumon la présence d'une lésion suspecte d'allure tissulaire apicale droite mesurant 13 x 14 mm dans un plan axial, mais non caractérisable sur cet examen. Un avis pneumologique est demandé : il semble s'agir d'une lésion infectieuse car elle n'était pas présente sur un scanner antérieur datant de 2 jours.

Au bloc opératoire, le chirurgien digestif, pendant la dissection, sent cette lésion au toucher et en prescrit un examen anatomopathologique dont les résultats sont les suivants :

- 1 nodule fibreux de 0,5 x 0,9 x 0,5 cm suspect d'être un adénocarcinome lépidique pulmonaire avec un foyer de micro infiltration
- 1 nodule mal délimité de 1,5 cm évoquant en premier lieu une pneumopathie infectieuse avec des aspects purulents.

Il est décidé de suspendre le prélèvement sauf pour l'équipe cardiaque qui, au vu du rapport bénéfice/risque, prend la décision de réaliser la double greffe cœur rein pour leur patient. Les autres équipes refusent les autres organes.

Dans un second temps, les résultats de l'anatomopathologie après fixation montrent l'absence de malignité sur les 2 lésions.

i. Autres découvertes per opératoires

Cette catégorie d'incident est le fait de la découverte pendant le prélèvement sur le donneur ou pendant la greffe pour le receveur d'anomalies non localisées sur les greffons.

Comme pour la catégorie précédente, certains de ces événements sont hors champ de la biovigilance.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le donneur est qualifié, il ne présente pas d'antécédent notable, le scanner ne montre pas d'anomalie tumorale suspecte. Le foie et les deux reins sont proposés à la répartition, le foie et le rein droit sont acceptés en bigreffe et le rein gauche est en attente.

Pendant le prélèvement du donneur, une lésion indurée au niveau du cardia et une chaîne ganglionnaire indurée sont découvertes. L'examen extemporané ganglionnaire ne met pas en évidence de tumeur. Une fibroscopie gastrique est pratiquée, elle montre une lésion ulcéreuse infiltrante du cardia sur carcinome.

Après discussion collégiale et compte tenu de la balance bénéfice/risque, il est décidé de continuer la greffe pour la receveuse foie/rein.

L'extemporanée pratiquée sur la lésion gastrique confirme un adénocarcinome. Finalement le foie et le rein ne sont pas greffés, l'évolution clinique de la receveuse est défavorable, celle-ci décède en tout début de procédure opératoire.

Le rein gauche est accepté, l'équipe de greffe prend sa décision en ayant connaissance de l'ensemble des informations. Après la greffe, l'évolution clinique est favorable, un scanner de contrôle est prévu à 3 mois post greffe.

j. Conditionnement inapproprié des greffons

Cette catégorie est le fait par exemple, de l'absence de liquide de conservation adapté, de l'utilisation inappropriée d'un liquide, de l'utilisation de plaques eutectiques non réfrigérées, ... Il n'y a pas eu en 2020 d'incident avec cette typologie.

k. Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons

Cette catégorie est le complément de la typologie précédente (conditionnement inapproprié) et est le fait de problématiques liés au fonctionnement des machines de perfusion, par exemple, d'une panne, d'un arrêt de la surveillance de la température...

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une fuite de liquide (glace fondue) est constatée à la réception d'un greffon transporté dans un Life Port, il s'en suit une augmentation modérée de la température. Lors de l'inspection de la machine, il est constaté la présence d'une bulle dans le circuit, une purge de la tubulure est effectuée. L'évolution du patient n'est pas connue.

Afin de sécuriser les procédures réalisées par la coordination, une mise à jour des protocoles locaux a été réalisée et le renforcement de l'équipe de coordination a été effectué. Ces nouvelles recrues sont en cours de formations sur les procédures de bloc opératoire en local et participeront aux prochaines formations de l'ABM.

l. Information post don

Cette catégorie d'incident est le fait d'une 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.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Devant la constatation d'une thrombopénie et d'une leucopénie chez le donneur, un myélogramme est effectué dont les résultats sont normaux. Entre temps, le bilan semble se normaliser. Un caryotype est demandé en seconde intention et les résultats sont connus en post greffe : une délétion du bras long du chromosome 13 est retrouvée. Il s'agit d'une anomalie qui peut être responsable d'une hémopathie myéloïde de type SMD.

Evolution des receveurs :

- Rein droit : pas de suivi spécifique en plus du bilan de contrôle habituel (NFS comprise dans ce bilan)
- Rein gauche : bonne évolution clinique. Suivi par NFS à chaque consultation.
- Foie : bonne évolution avec récupération de la fonction hépatique. Pas de suivi spécifique en plus du bilan de contrôle habituel.

L'analyse anatomopathologique du poumon droit non transplanté d'un donneur a mis en évidence 2 tumeurlets de 1 et 2 mm de diamètre, et des lésions de DIPNECH (hyperplasie neuroendocrine de distribution péri-bronchiolaire). Ces lésions étaient indétectables en per opératoire

Le dossier du receveur pulmonaire gauche est discuté a posteriori au sein de l'équipe de greffe. Il en ressort :

- Qu'il est très probable que le poumon transplanté comportait également des lésions de DIPNECH ;
- Qu'il s'agit d'une lésion habituellement bénigne, dont le risque d'évolution vers une lésion néoplasique est considéré comme très faible. Le risque évolutif est moins bien connu sous immunosuppresseur dans le contexte de la transplantation ;
- Que dans les rares cas où un traitement est discuté pour la DIPNECH, on s'oriente volontiers vers le Sirolimus. Cela pourra être pris en compte dans le choix des traitements post transplantation pulmonaire.

Concernant le receveur il est proposé une analyse radiologique plus poussée (TDM avec post traitement), à la recherche de micronodule au niveau du poumon transplanté puis il est prévu régulièrement une surveillance radiologique, avec traitement de type MIP

Le risque métastatique extra pulmonaire semble exister uniquement lorsqu'il existe déjà une véritable tumeur carcinoïde détectable. Les lésions de type DIPNECH semblent pré néoplasiques, avec une vitesse d'évolution très lente, et une évolution quasi exclusivement pulmonaire. Le risque néoplasique extra pulmonaire paraît négligeable dans le cas présent.

Concernant les autres receveurs :

- Rein droit → RAS
- Rein gauche → RAS
- Foie → RAS

Un résultat d'analyse biologique concernant le donneur est transmis à l'équipe de prélèvement après la greffe : les conclusions sont en faveur d'une leucémie lymphoïde chronique. L'enquête montre qu'il n'y a pas eu de transmissions des informations entre les médecins de néphrologie, les généralistes et les réanimateurs. Par ailleurs, les dossiers sont non informatisés et les données n'ont pu être croisées.

Un seul receveur → Foie ; à ce jour pas de nouvelle.

Dans les suites de cet incident, une information est faite auprès de toute l'équipe de coordination ; il y est rappelé la nécessité de rechercher et de revoir tous les dossiers du donneur disponibles au sein de l'établissement.

Il est par ailleurs rappelé l'intérêt de l'informatisation des dossiers ; en cours au sein de l'établissement.

Un greffon hépatique est envoyé en anatomopathologie, il s'agit d'un organe issu d'un don M3 refusé car l'examen extemporané met en évidence 30% de stéatose.

Le résultat anatomopathologique définitif sur l'organe entier est le suivant : "Foie d'architecture normale. Stéatose macro-vésiculaire centro-lobulaire concernant 30% des hépatocytes. Métaplasie myéloïde intra-hépatique qui devrait faire rechercher un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique.

Un avis hématologique est demandé. ; la NFS d'admission peut être compatible avec syndrome myéloprolifératif car 1,1% de métamyélocytes et 0,1 giga de basophiles chez un patient admis pour hémorragie méningée (pas de sepsis) avec notion d'altération état générale depuis quelques mois.

La confirmation de ce diagnostic peut être envisagée sur une biopsie ostéomédullaire (pas possible pour ce cas précis, donneur décédé) ou via la recherche en biologie moléculaire (valeur si positif) : JAG2 et recherche mutation CALRR et MPC.

Les résultats de ces derniers examens sont négatifs mais le diagnostic ne peut être formellement éliminé sans la biopsie ostéo médullaire.

Receveur rein droit : biopsie rénale pré implantatoire relue a posteriori de cette information et ne retrouve aucun infiltrat tumoral ; surveillance échographique régulière.

Receveur rein gauche : évolution favorable, surveillance échographique régulière.

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

Cette catégorie d'incident est le fait par exemple, d'un erreur d'étiquetage d'échantillons, des documents accompagnant le greffon, ...

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

A la réception du greffon rénal au centre greffeur, il est constaté qu'il s'agit d'un rein gauche alors que le greffon droit est attendu et que l'étiquette indique « rein droit ».

Cet événement est survenu au décours d'un PMOT particulièrement long pour lequel plusieurs organes (reins et cœur) ont été mis sous machine ce qui a nécessité une grande attention de l'équipe.

Une mesure corrective est mise en place :

- L'étiquetage est pratiqué sur la table sur laquelle sont positionnées les machines à perfuser afin que l'identification de chaque côté soit clairement mentionnée.

n. Fréquence inhabituellement élevée d'incidents

Cette catégorie d'incident est le fait de la répétition d'incidents non graves ou d'effets indésirables attendus.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Il est constaté la fréquence anormalement élevée d'échecs précoces de greffes rénales à partir de donneurs vivant (soit 17 % versus une fréquence attendue < 5 %).

Des RMM sont mises en place et il est relevé :

- Qu'il y a eu un arrêt fonctionnel du greffon 1) pour ischémie dans 3 cas, dont l'une est associée à la constatation d'un vasospasme artériel du greffon lors du lavage au Celsior®, et 2) pour rejet suraigu ou aigu (à 6 jours post greffe) pour 2 cas.
- Qu'il n'a pas été retrouvé de cause spécifique à ces événements ; ils ont été attribués à des aléas thérapeutiques.

Des actions ont toutefois été décidées :

- Discussion au cas par cas de la mise sous machine de perfusion d'un greffon qui présenterait un vasospasme (situation exceptionnelle) ;

- Réalisation précoce et systématique en SSPI d'un écho-doppler du greffon si la diurèse est fluctuante ou si nécessité de catécholamines pour maintenir une PA satisfaisante.

Il est déclaré une problématique récurrente concernant la liste d'astreinte d'anatomopathologie non disponible. Le dernier incident à l'origine de la déclaration a entraîné l'absence de prélèvement du foie et organes intra thoraciques.

La direction et la commission médicale d'établissement (CME) ont été sollicités. Une RMM a eu lieu et une astreinte d'anatomopathologie est créée mais elle n'est pas complète (les weekends ne sont pas couverts).

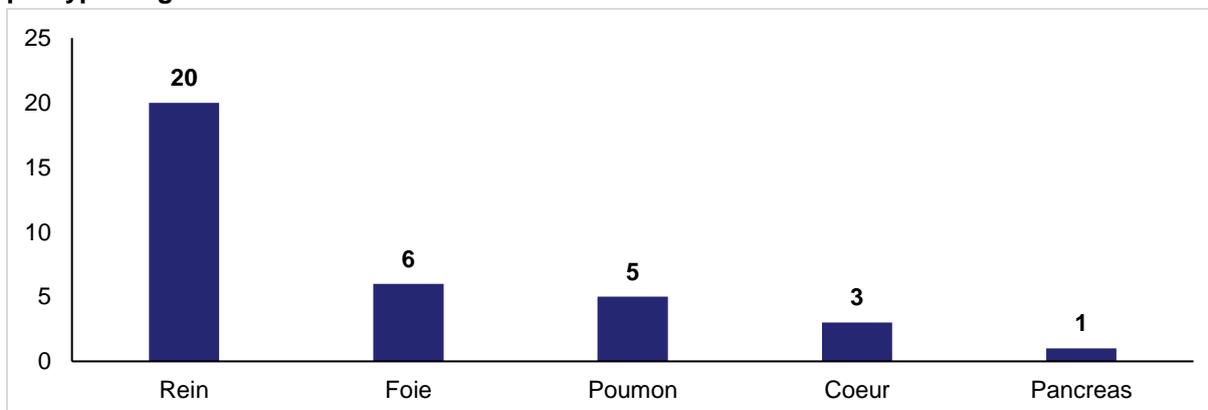
o. Autres

Il n'y a pas eu en 2020 d'incident avec cette typologie.

V.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 événement 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'événement est alors considéré comme relevant du système de management de la qualité des acteurs des process impliqués, lorsqu'il ne résulte ni d'une erreur ni d'un accident. La répartition des pertes de greffons survenues dans la suite des incidents organes par type de greffon est présentée ci-dessous.

Histogramme BIOV20. Nombre de déclarations incidents ayant entraîné une perte de greffons par type de greffon concerné en 2020



Les pertes de greffons peuvent survenir à plusieurs étapes.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Au prélèvement

Il est constaté dans un établissement de prélèvements des pertes itératives de greffons rénaux. Ces événements sont essentiellement le fait d'un opérateur chirurgical.

Celui-ci est rencontré par le responsable du programme de prélèvement, il lui est demandé de participer à des formations pour amélioration de sa pratique. En attendant, il ne participe plus à l'astreinte. La validation effective d'une formation sera demandée avant toute nouvelle participation.

Pendant le transport

L'alarme de température est déclenchée pendant le transport d'un greffon rénal. La quantité de glace est normale et adaptée, elle est renouvelée tout le long du transport. Malgré cela, la température dépasse le seuil critique de 5 degrés. A centre greffeur, au bloc, la température est contrôlée une dernière fois et est retrouvée à 8 degrés. La greffe est annulée par décision collégiale.

La machine est testée en situation réelle et il semble que l'un des joints du bac soit défectueux ; par ailleurs, la congruence entre le bac à glace et la machine n'est pas bonne et modifie la sensibilité du capteur de température.

Il s'avère que les bacs utilisés avec cette machine sont les bacs d'un ancien modèle alors que la machine vient d'être changée.

Des mesures sont mises en place :

- Utilisation des bacs adaptés;
- Procédure de contrôle de la température au contact du greffon (et non au niveau bac à glace), avant destruction du greffon ;
- Achat de thermomètres laser ne nécessitant pas d'ouverture du "bac greffon" pour ce contrôle ultime au bloc opératoire.

Plus rarement au moment de la greffe

Il est initialement prévu d'utiliser un greffon Prélèvement bi-pulmonaire pour finalement seul le poumon droit est accepté et transplanté. Le poumon gauche est envoyé en anatomopathologie pour destruction.

Cette décision est prise car la greffe présente des difficultés opératoires à gauche liés aux antécédents du patient (il s'agit d'une retransplantation rédux) ; ces difficultés n'ont pas pu être prévues en avance. Le risque d'aborder le côté gauche est évalué collégalement et est estimé trop élevé alors que le patient est stable avec des constantes satisfaisantes.

L'évolution immédiate du receveur est favorable avec sur le plan respiratoire, une extubation le lendemain de la greffe et une hématose satisfaisante après relais par O2 aux lunettes.

Les greffons prélevés et non utilisés sont une préoccupation de tous les acteurs impliqués dans le prélèvement. Nous détaillons ce point dans le chapitre suivant (cf. IV.2.3.3 Conséquences des incidents organes).

C'est pourquoi une réflexion a été initiée, une enquête a été mise en place, elle concerne les greffons rénaux prélevés non greffés ; ce point est détaillé dans le chapitre VI.3 Les pertes de greffons.

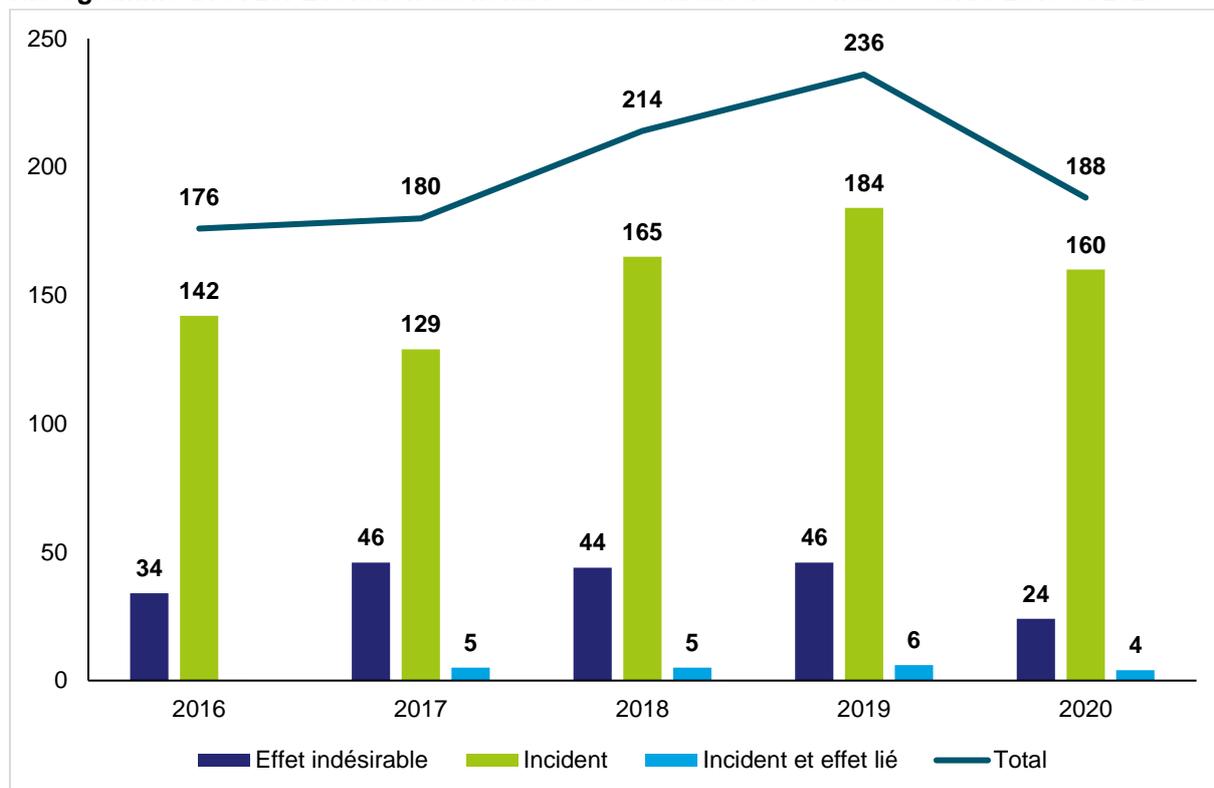
Les objectifs de cette réflexion sont de définir le périmètre des événements répondant à la définition d'un incident grave de biovigilance et améliorer la gestion et l'analyse (avec mise en place d'actions au niveau local ou national) des incidents entraînant une perte de greffon.

V.3 Biovigilance cellules

V.3.1 Les déclarations cellules

En 2020, 188 déclarations de biovigilance « cellules » (24 déclarations d'effets indésirables, 160 déclarations d'incidents et 4 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Histogramme BIOV21: Evolution du nombre de déclarations « cellules » entre 2015 et 2020

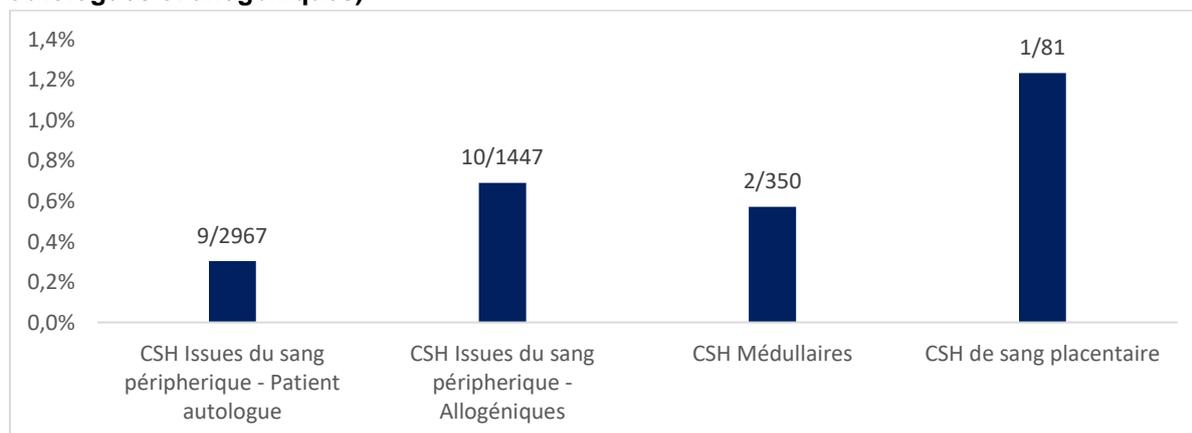


V.3.2 Les effets indésirables (EI) cellules

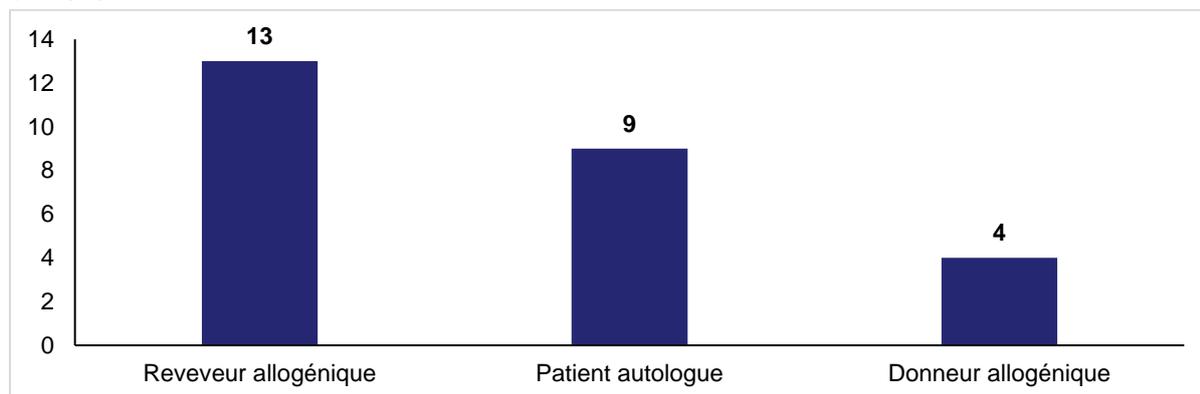
V.3.2.1 Chiffres clés

L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés, toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus.

Histogramme BIOV22 : Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)



Histogramme BIOV23 : Répartition des effets indésirables « cellules » par personne concernée en 2020



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.

V.3.2.2 Les EI donneurs allogéniques

Typage

Les EI « donneurs » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV12 : EI cellules donneurs par SOC et par PT (MedDRA) et par type de cellules prélevées en 2020

System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	CSH Issues du sang périphérique allogénique en IF	Cellules mononucléées allogéniques en IF	Total
Affections du système immunitaire	Réaction post-transfusionnelle du greffon	1	0	1
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	1	0	1
Affections vasculaires	Angiopathie	1	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie	0	1	1
Total		3	1	4

*NA : non –apparenté

*IF : intrafamilial

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un donneur prélevé par cytophérèse signale au « centre donneur » que 36 heures après le prélèvement, il a présenté des douleurs abdominales importantes accompagnées d'une sensation de malaise. Il consulte aux urgences où le scanner abdominal ne montre aucune anomalie. La numération formule sanguine montrait un taux de leucocytes à 20,26 giga/l. Les douleurs cèdent spontanément.

Une donneuse prélevée par cytophérèse présente 2 jours après le prélèvement un tableau d'œdèmes bilatéraux et de cyanose des membres inférieurs pour lequel elle consulte aux urgences de son hôpital de proximité. Le bilan initial ne montre pas d'anomalies particulières, l'écho doppler des membres inférieurs est normal.

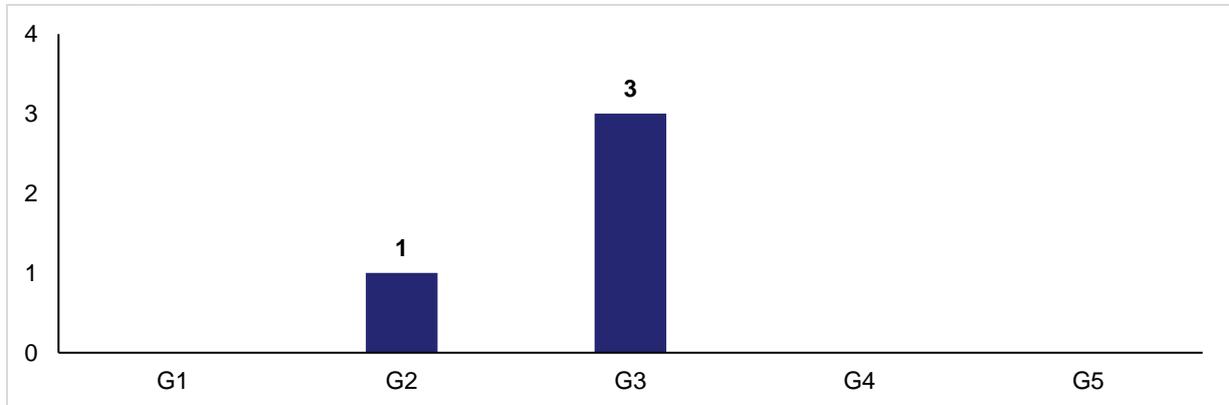
L'hypothèse de douleurs d'origine neuropathique est envisagée et un électromyogramme est prescrit. Cependant, la donneuse ne répond plus aux sollicitations et à ce jour l'évolution n'est pas connue, ni les résultats des examens dans le cas où ceux-ci auraient été effectués.

Une déclaration de pharmacovigilance a été envoyée à l'ANSM.

Gravité

L'histogramme BIOV24 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 BIOV24 : Répartition des effets indésirables « donneurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2020



V.3.2.3 Les EI patients autologues

Typage

Les EI « patients autologues » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV13 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT (MedDRA) en 2020

System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	Total
Affections du système immunitaire	Réaction post-transfusionnelle du greffon	2	0	2
	Choc anaphylactique	1	0	1
	Urticaire	1	0	1
Affections du système nerveux	Crise tonico-clonique	1	0	1
Infections et infestations	Infection à coronavirus	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Prise de greffe retardée	1	0	1
	Échec de prise de greffe	0	1	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie	1	0	1
Total		8	1	9

Les patients autologues peuvent présenter des effets indésirables, soit au moment du prélèvement, soit à l'infusion du greffon.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une patiente autologue a fait un choc anaphylactique quelques minutes après l'injection à domicile, de Mozobil® par voie sous cutanée. Le prélèvement de CSH était envisagé dans le cadre du traitement d'un lymphome non hodgkinien anaplasique T, en 2^{ème} ligne thérapeutique. La patiente n'avait pas d'antécédent d'allergie connue, il s'agissait d'un premier cycle de mobilisation et le passage au Mozobil a été motivé par le fait d'une réponse initiale insuffisante au GCSF. L'événement est survenu au 4^{ème} jour de la mobilisation alors que l'infirmière était encore au domicile. Les manœuvres de réanimation ont été débutées rapidement en l'attente des secours. Toutefois, l'évolution a été défavorable, la patiente est décédée 2 jours après l'admission en réanimation.

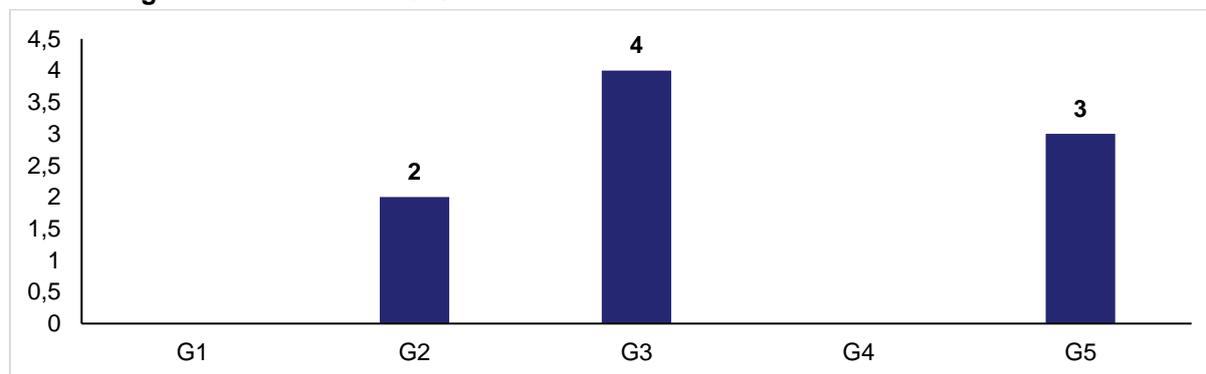
Une déclaration en pharmacovigilance est réalisée en parallèle.

Une RMM est programmée dans les suites de cet événement dont nous n'avons pas les conclusions à ce jour.

Gravité

L'histogramme BIOV25 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 BIOV25 : Répartition des effets indésirables « patients autologues » selon le niveau de gravité déclarés en 2020



V.3.2.4 Les EI receveurs allogéniques

Typage

Les EI « receveurs allogéniques » déclarés en 2020 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV14 : EI cellules receveurs par SOC et par PT (MedDRA) en 2020

System organ class (SOC)	Preferred term (PT)	CSH Méd.	CSH Issues du sang périph.	CSH de sang plac.	Tot
Affections du système immunitaire	Réaction post-transfusionnelle du greffon	0	3	0	3
	Anémie hémolytique auto-immune	0	1	0	1
	Rejet de greffe de moelle osseuse	0	1	0	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	Rechute de leucémie	0	1	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Syndrome de prise de greffe	1	0	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Prise de greffe retardée	1	0	0	1
	Échec de prise de greffe	0	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Cause de décès inconnue	0	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Carcinome épidermoïde du col utérin	0	1	0	1
	Carcinome épidermoïde cutané	0	1	0	1
	Carcinome épidermoïde de la vulve	0	1	0	1
Total		2	10	1	13

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Le receveur présente à 6 mois de l'administration d'un greffon de CSH périphériques non apparenté une anémie hémolytique auto immune sévère.
 La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) a été faite en pré-greffe, chez le donneur et chez le patient, les RAI sont négatives.
 Le greffon avait un taux d'hématocrite <1%, la chimère lymphocytaire est 98% donneur et l'hypothèse retenue est celle de la formation d'un auto anticorps anti RH1 et antiRH2 du greffon.

Il est constaté une non prise de greffe dans les suites d'une infusion d'une unité de sang placentaire (USP) administrée dans le cadre d'une leucémie myélomonocytaire juvénile (patient pédiatrique) et dont les caractéristiques cellulaires de décongélation étaient satisfaisantes.
 Il est ensuite décidé de programmer une 2ème allogreffe moelle génoidentique (avec le frère).

Une RMM est effectuée dans le cadre du choix de l'USP pour une greffe pédiatrique et des mesures sont mises en place :

- Associer l'unité de thérapie cellulaire au choix de l'USP en particulier pour la richesse, la viabilité, la pousse en CFU, les contrôles sur le(s) segment(s) attaché(s) ;
- Eviter l'utilisation d'USP non miniaturisée ;
- Rechercher les *donor specific antibody* (DSA) ;
- Augmenter la dose cellulaire pour une indication de pathologie non maligne: CNT > 5 x 10⁷/kg ;
- Si dose CNT ≥ 3 x 10⁷/kg et CD34 ≥ 2 x 10⁵/kg, optimiser la compatibilité HLA haute résolution (dose supérieure à cette valeur ne confère pas d'avantage en terme de survie ou de prise du greffon).

Il est diagnostiqué un carcinome épidermoïde du col de l'utérus à 6 ans post greffe de cellules souches périphériques allogéniques apparentées.
En raison d'une GVH chronique diagnostiquée à 8 mois post greffe, la patiente a été traitée au long cours par immunosuppresseurs, 6 mois puis 2 ans.

Il est diagnostiqué un carcinome épidermoïde de la vulve à 4 ans post greffe de cellules souches périphériques allogéniques apparentées.
En raison d'une GVH chronique diagnostiquée à 6 mois post greffe, la patiente a été traitée au long cours par immunosuppresseurs pendant 1 an.
Par ailleurs, la patiente présente dans ses antécédents une infection à papillomavirus.

Il est diagnostiqué un carcinome épidermoïde infiltrant à 2 ans post greffe de cellules souches périphériques allogéniques non apparentées.
Le patient a été traité au long cours par voriconazol pour une infection fongique invasive, dans un premier temps en curatif, puis en post greffe en prophylaxie.

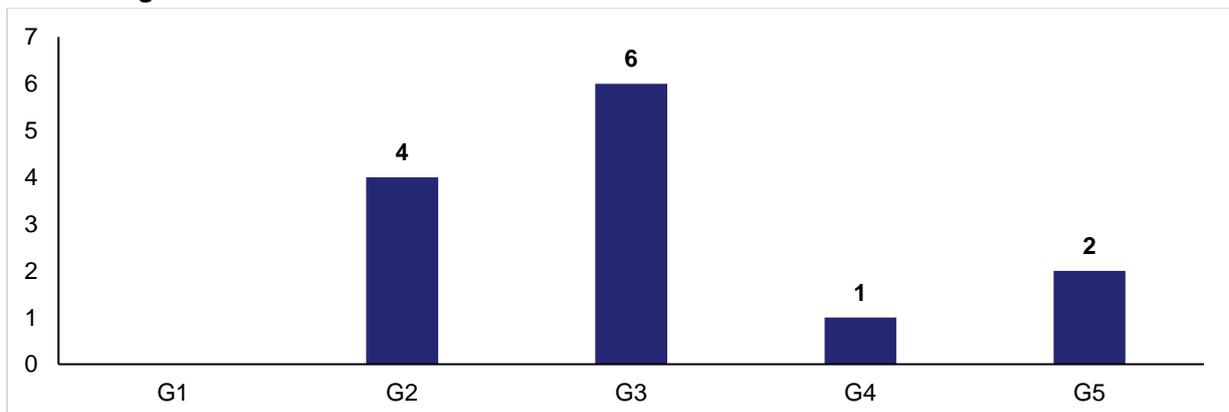
A 1 mois post greffe de CSP allogéniques non apparentées, une analyse de chimérisme est réalisée pour la patiente.
Les résultats sont les suivants (ST < 5% donneur, CD3 : 7% donneur) et sont immédiatement transmis au centre greffeur qui décide d'arrêter la ciclosporine.
Un mois après, une nouvelle analyse de chimérisme est réalisée et retrouve les résultats suivants : ST >95 receveur et CD3 7% donneur.
Devant cette discordance avec la première analyse et devant l'apparition chez la receveuse d'une GVH aiguë de grade III corticorésistante, les premiers échantillons sont repris et il est alors établi que pour l'analyse initiale, il y a eu une inversion des échantillons d'ADN receveur et donneur.
Sous traitement adapté, l'évolution de la receveuse est favorable.

Une analyse des causes racines a été faite ainsi qu'une déclaration d'EIG liée aux soins auprès de l'ARS dont nous n'avons pas reçu les conclusions.

Gravité

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

Histogramme BIOV26 : Répartition des effets indésirables « receveurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2020



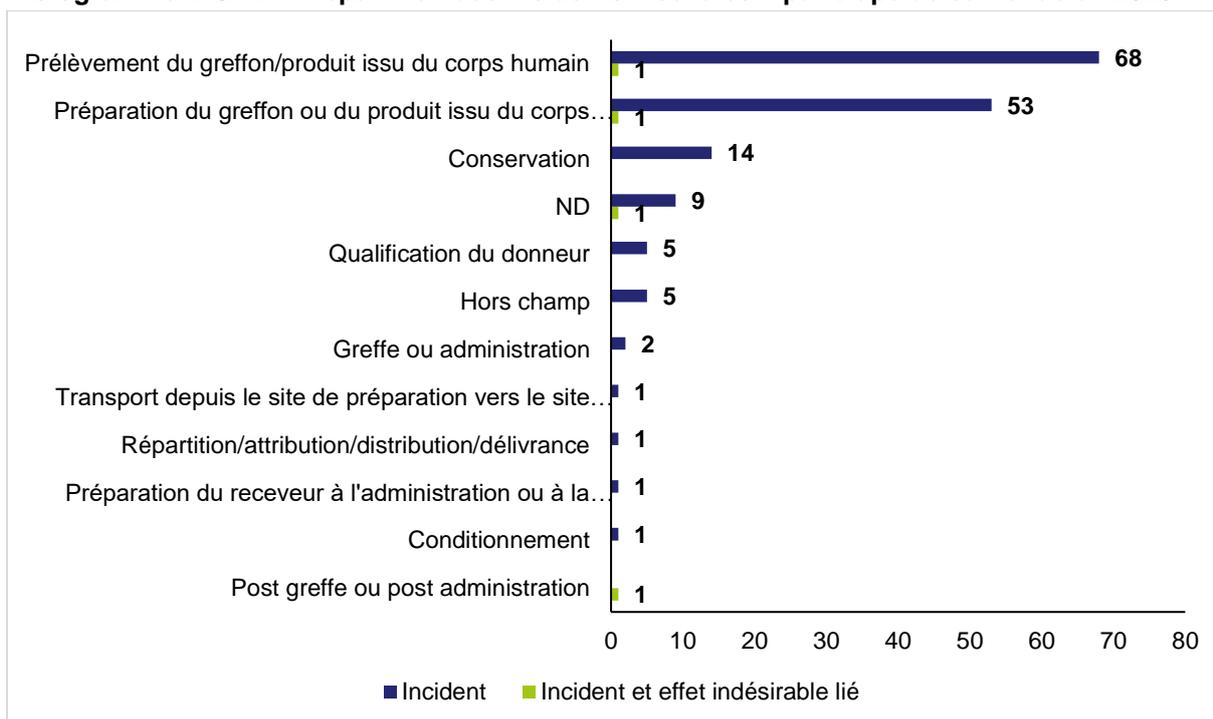
V.3.3 Les incidents (I) cellules

V.3.3.1 Données chiffrées

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « Cellules » déclarés au cours de l'année 2020 est de 164 déclarations (soient 160 déclarations incidents et 4 déclarations incidents et effets liés).

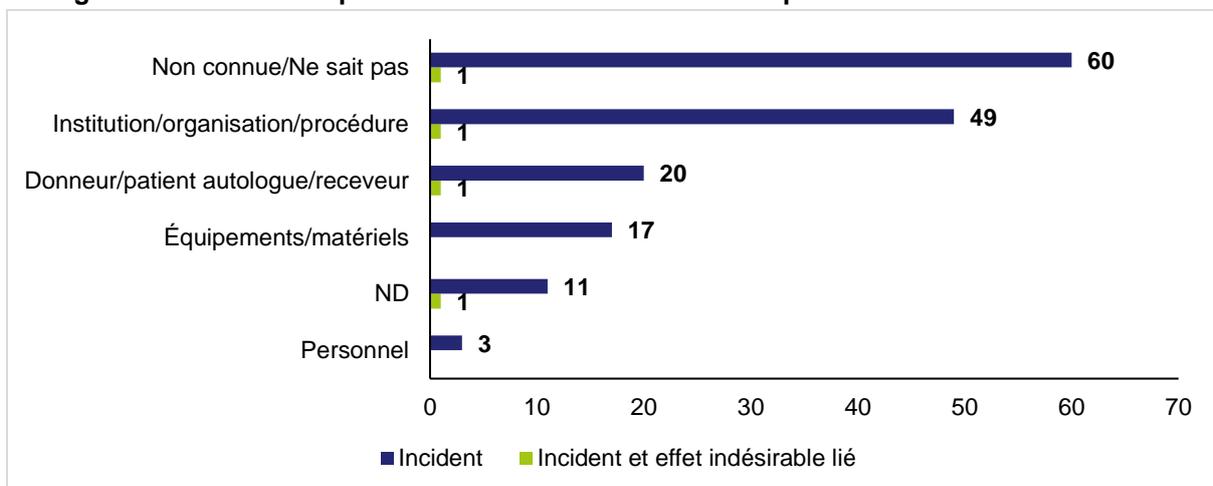
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée sur l'histogramme ci-dessous. Quand l'étape de survenue n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident.

Histogramme BIOV27 : Répartition des incidents « cellules » par étape de survenue en 2020



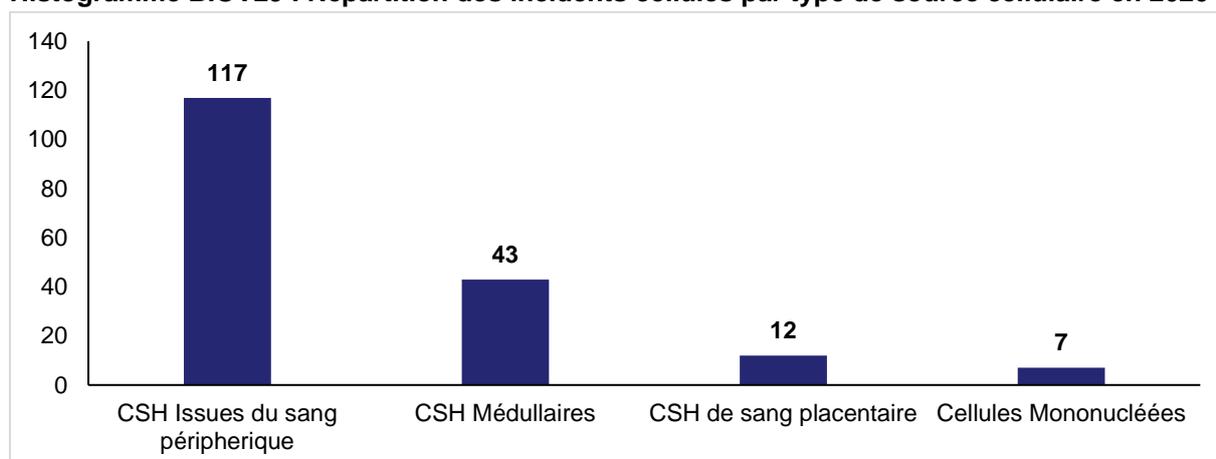
La répartition des incidents par cause représentée sur l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV28 : Répartition des incidents « cellules » par cause en 2020



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

Histogramme BIOV29 : Répartition des incidents cellules par type de source cellulaire en 2020



V.3.3.2 Les incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques identifiées dans les déclarations de biovigilance « cellules » a été mis en place en 2020.

La répartition des incidents déclarés en 2020 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV15 : Répartition par sous-type des incidents cellules en 2020

Thématiques cellule	Nombre de déclarations
Anomalie(s) lors du process d'identification	1
Conditionnement inapproprié des greffons	1
Contamination infectieuse du greffon	59
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement	4
Incident(s) relatifs) à la mobilisation avant prélèvement	1
Incident(s) relatif(s) aux appareils de montée et de descente en température	3
Incident(s) relatif(s) aux cuves	1
Incidents entraînant un mauvais rendement en CD34+/CD3+	51
Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis	3
Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement	12
Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon	3
Incident(s) relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon	1
Rupture du circuit/Fuite d'une poche	12
Autres	8
Hors champ	4

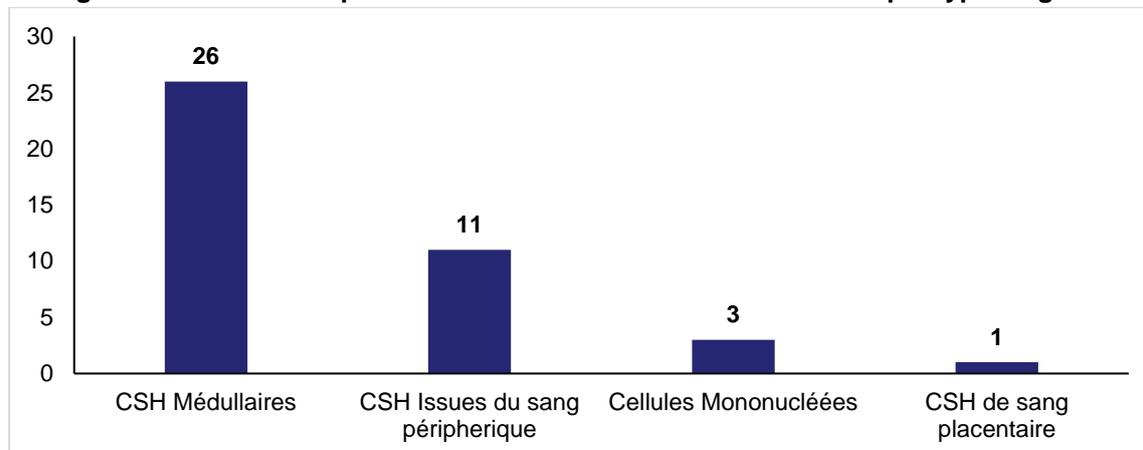
a. Contaminations infectieuses du greffon

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 (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus capitis*) comme reporté sur les deux histogrammes BIOV31 et BIOV32.

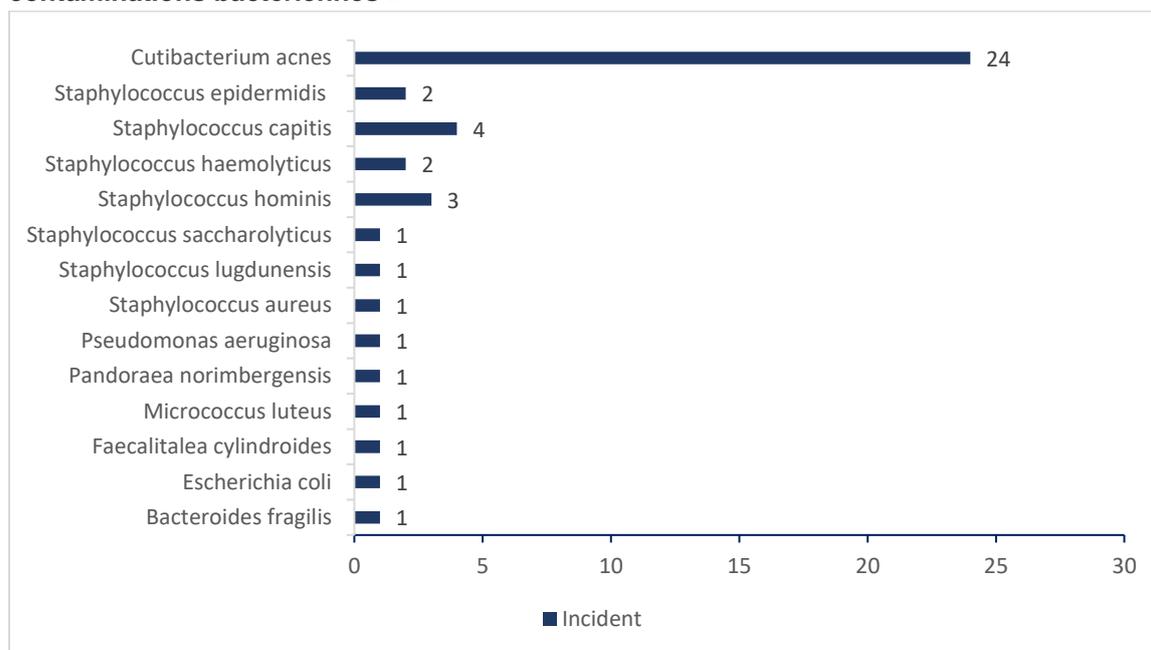
Ces contaminations, constatées régulièrement dans les rapports de biovigilance des années précédentes, reflètent vraisemblablement une problématique persistante en regard des procédures

de prélèvement des CSH médullaires. Cependant, à ce jour, il n'a jamais été déclaré d'effet indésirable associé à ce type d'incident.

Histogramme BIOV30 : Répartition des contaminations bactériennes par type de greffons



Histogramme BIOV31 : Répartition des germes identifiés dans les déclarations « contaminations bactériennes »



b. Incidents entrainant 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) autologues représentent une grande partie des déclarations d'incidents (51 incidents en 2020). Dans la majorité des cas, il n'y a pas d'impact sur la sortie d'aplasie des patients.

Une déclaration concernant un greffon de CSP autologue au rendement faible avec effet indésirable associée a toutefois été déclarée.

Après décongélation, il est constaté que le greffon de CSP autologues décongelées n'est pas conforme aux spécifications : rendement en cellules CD34+ de 17% et dose totale de cellules CD34+ administrées $0,78 \cdot 10^6 / \text{kg}$.

A J6 post infusion du greffon, le patient est transféré en réanimation pour choc septique associé à une défaillance multiviscérale qui entraîne le décès à 17 jours post greffe.

Une RMM est mise en place.

Concernant la cause du décès, choc septique associé à une défaillance multiviscérale dans un contexte de neutropénie prolongée. Il n'a pas été possible d'imputer l'absence de sortie d'aplasie à i) une faible viabilité et richesse en cellules CD34+ du greffon et/ou ii) l'état clinique du patient (rechute méningé de lymphome, plusieurs lignes et cures de chimiothérapie, plusieurs mois de réanimation dans l'histoire de sa maladie).

La reprise du dossier du patient a permis de retrouver une thrombocytose importante (1000 G/L) dans les suites de l'administration de Zarzio® prescrit pour la mobilisation des CSP.

Cet événement a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. Après discussion avec la pharmacovigilance de Sandoz, alors que la mobilisation des leucocytes à 90 G/L est rare mais rapportée dans 5% des cas après Zarzio®, la thrombocytose n'a jamais été rapportée. Au contraire, une des complications rapportées dans le RCP de ce médicament est plutôt le risque de thrombopénie. Chez le patient, la thrombocytose est clairement en lien avec la mobilisation car il avait un chiffre de plaquettes normal avant de débiter le Zarzio® et les chiffres sont revenus à la normale en 48h après l'arrêt du Zarzio®. Il n'y a pas de piste diagnostique pour expliquer cette thrombocytose : syndrome myéloprolifératif sous-jacent ? Effet secondaire non connu du Zarzio®?).

Concernant le mauvais rendement en cellules CD34 à la décongélation du greffon, il se peut que cela soit lié au chiffre élevé de plaquettes. En effet, les multiples molécules proaggrégantes produites à l'état basal par les granules plaquettaires ont été depuis longtemps décrites et dans ce contexte de thrombocytose aiguë, on peut s'attendre à une activation plaquettaire et à la libération en masse et brutale du contenu des granules. La présence de molécules d'adhésion des plaquettes à la surface des cellules CD34+ a été également décrite. Il est donc possible que la quantité importante de plaquettes ainsi que la libération du contenu des plaquettes ait entraîné l'agrégation des cellules CD34+ et leur perte.

Cependant, les autres patients pour lesquels nous avons obtenu un faible rendement en cellules CD34+ à la décongélation ne présentaient pas de thrombocytose majeure.

Il est proposé avec le service greffeur qu'en cas de leucocytose et/ou de thrombocytose post-mobilisation importante, une conduite à tenir soit discutée notamment sur le fait d'une congélation immédiate et/ou une déplaquettisation du produit avant congélation. Cette déplaquettisation entraînant une perte de cellules CD34+, il faudra alors prévoir de prélever une dose de CSP plus importante que nécessaire pour la réalisation de la greffe.

Dans le cadre de ses missions de vigilance, 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 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 des faibles rendements serait observée par les UTC. (cf chapitre actions)

Du fait du contexte épidémique COVID qui a entraîné la congélation de quasiment tous les greffons, allogéniques et autologues, des incidents concernant des rendements en CD34+ ont aussi été déclarés pour des greffons de CSP allogéniques. Par ailleurs, 8 déclarations pour faible rendement ont été émises concernant des USP.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Une allogreffe en intrafamilial est décidée pour un patient en traitement d'une LAL. Après le prélèvement, le greffon obtenu est de $10,3 \times 10^6$ CD34/kg (40% de granuleux), le greffon est alors congelé à J+1 en 4 poches (la congélation de CSP allogéniques est liée au contexte de l'épidémie COVID). Après décongélation, le greffon obtenu est de $3,2 \times 10^6$ CD34/kg (rendement de 31,4%). Aucune anomalie notifiée au cours des étapes de préparation de congélation et de décongélation ne peut expliquer le mauvais rendement en CD34, cependant il convient de souligner que le greffon était riche en granuleux. Le patient est sorti d'aplasie à J18.

c. Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement (concernant la quantité cellulaire prescrite, l'hématocrite demandée, le type de source cellulaire, ...)

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Suite à un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques médullaires allogéniques en intrafamilial, il est constaté une qualité pauvre du greffon (quantité de CD34 non conforme aux spécifications), le rendement de récupération en cellules CD34+ après désérythrocytation était conforme. Le patient n'étant pas sorti d'aplasie, une deuxième allogreffe (boost de CD34+) avec le même donneur a été réalisée (le patient était toujours en aplasie à J27 du boost de CD34). Au final le recrutement d'un donneur non apparenté pour une troisième allogreffe de CSP a été réalisé, le patient est sorti d'aplasie à J10.

d. Rupture du circuit/Fuite d'une poche

Les ruptures et fuites de poche ont représenté 12 déclarations en 2020. 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 minimale de produit) et sur l'évolution clinique du receveur.

e. Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire

Exemple d'une déclaration ou plusieurs déclaration(s)

Découverte d'une discordance de groupe lors de la délivrance d'une USP décongelée pour allogreffe chez un patient pédiatrique.

Le groupe sanguin trouvé par le laboratoire du centre receveur est B négatif, alors que sur le certificat de la banque d'origine le groupe sanguin est B positif.

La décongélation s'est déroulée de manière conforme. La viabilité et le rendement de décongélation des CD34, par rapport aux données de la banque, sont conformes également.

Le typage HLA en technique linkage est compatible, le médecin greffeur est informé et la greffe est réalisée.

L'événement est reporté à la banque d'origine ; à ce jour nous n'avons pas retourné sur les éventuelles mesures mises en place.

A noter que le patient n'est pas sorti d'aplasie (imputabilité à cet incident non établie) et une greffe haploidentique est programmée dans un second temps.

f. Résultat(s) erronés du bilan donneur

Aucune déclaration de ce type d'événement n'a été déclarée en 2020.

g. Incident(s) relatif(s) à la mobilisation avant prélèvement - prescription/ administration/prise (concernant les jours du prise, la dose, ...)

Exemple d'une ou plusieurs déclarations

Lors de la délivrance de G-CSF pour un donneur de CSH, la pharmacie d'officine a fait une erreur de dose. L'erreur n'a pas été rectifiée par l'infirmière lors de l'administration du médicament au donneur. La mobilisation a été insuffisante (cause mixte, erreur de posologie et mauvais répondeur au GCSF). Il s'agissait d'un greffon qui prévu pour être congelé dans le contexte COVID.

Le receveur est toutefois sortie d'aplasie.

h. Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement

Exemple d'une ou plusieurs déclarations

Un prélèvement de CSP allogéniques n'a pas pu se poursuivre à cause de la perte de l'abord veineux chez le donneur. Devant l'impossibilité de poursuivre le prélèvement par voie périphérique et l'impossibilité médicale d'un recours alternatif au prélèvement de moelle, il est décidé de poser un cathéter fémoral, la balance bénéfice/risque du receveur et du donneur était en faveur d'un second prélèvement de CSP allogéniques le lendemain.

Après investigation, il semble que l'évaluation initiale du capital veineux chez le donneur n'a pas été optimale.

Un rappel de la nécessité majeure de bien évaluer le capital veineux d'un donneur volontaire de CSH avant de réaliser une cytophérèse par voies périphériques a été réalisé.

i. Incident(s) relatif(s) aux modalités de préparation du greffon (concernant les procédures de congélation, décongélation, désérythrocytation...)

Exemple d'une ou plusieurs déclarations

Après administration d'une poche de CSP allogéniques apparenté, il est signalé une erreur sur l'interprétation de la prescription qui notifiait une décongélation de CSP pour DLI.

Une poche de CSP a été décongelée et utilisée à la place des DLI (le process de transformation d'une poche de CSP en poche de DLI n'a pas été réalisé), la dose de lymphocytes du donneur (DLI) injectée ($175 \times 10.6 \text{ CD3/kg}$) est alors supérieure à la dose prescrite ($1 \times 10.6 \text{ CD3/kg}$).

La patiente a été prise en charge comme s'il s'agissait d'une greffe haploidentique afin de maîtriser le risque GVH.

Cette déclaration a fait l'objet d'une déclaration conjointe d'EIGS auprès de l'ARS.

A la suite de cet incident, une analyse des causes et une RMM ont été réalisées, un plan d'actions correctives a été transmis.

Le circuit de prescription des produits de thérapie cellulaire a été revu avec notamment l'ajout de contrôles tout au long du process :

- Envoi de la prescription à l'UTC dès la date de greffe connue ;
- Vérification systématique de la prescription avant libération du produit ;
- Description explicite du produit attendu lors de la prescription de DLI à partir d'un back up de CSP ;

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inclusion de la vérification de prescription médicale aux items de validation du produit délivré ; ▪ Dossier produit contenant conjointement la prescription médicale et l'ordre de préparation pour une meilleure traçabilité ; ▪ Préparation de fiches spécifiques de prescription pour chaque produit ; ▪ Lors du double contrôle avant administration, ajout de la vérification conjointe de la prescription et du certificat de validation. <p>Concernant l'organisation et pour faciliter les échanges d'information entre les équipes cliniques et les équipes de l'unité de thérapie cellulaire, il est prévu que les équipes de l'UTC participent au staff hebdomadaire du service clinique.</p> <p>Par ailleurs, pour éviter toute confusion face aux différents produits de thérapie cellulaire, une formation a été engagée pour le personnel et plus spécifiquement sur la nomenclature de ces produits.</p> <p>Il convient de souligner que la préparation de DLI à partir de CSP allogéniques doit faire l'objet d'une autorisation procédé auprès de l'ANSM.</p>

<p>Lors de la congélation d'un greffon de CSP allogéniques (congélation liée au contexte COVID), une erreur dans le choix du programme de congélation a été constatée, les cellules ont été congelées trop rapidement (20 minutes au lieu de 1h10) (greffon 1). Un deuxième prélèvement a été réalisé (greffon 2), le patient a été greffé, la quantité de CD34+ infusée est alors de 2.98.10e6 CD34/kg (greffon1 + greffon2), et est sorti d'aplasie à J28.</p> <p>Un rappel est effectué en réunion de service :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sur l'importance de la vérification du programme de congélation choisi (allure de la courbe de congélation théorique, durée prévue de la congélation) ▪ Du suivi de la progression de la congélation sur logiciel VNC Viewer.

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

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

<p>Découverte d'une panne de la sonde d'un appareil de descente programmée en température lors de la congélation de deux poches de CSP autologues (2^{ème} cytophérèse), la qualité du greffon n'étant pas optimale, une troisième cytophérèse est réalisée.</p> <p>La panne n'est pas explicitée et il n'est pas émis conjointement de déclaration de matériovigilance ; la qualité des greffons n'a pas été impactée.</p>
<p>Suite à cet événement, des mesures ont été mises en place :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Changement de la sonde ; ▪ Revalidation du programme de congélation ; ▪ Mise en place du protocole dégradé lors de la panne.
<p>Il convient de souligner que les procédés de préparation des cellules, même si ceux –ci sont mis en œuvre de façon exceptionnelles, doivent faire l'objet d'une autorisation procédé auprès de l'ANSM.</p>

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

Ce type d'incident concerne une seule déclaration en 2020 et n'a concerné alors qu'un seul greffon.

I. Conditionnement inapproprié du greffon

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Lors de la réception par l'unité de thérapie cellulaire d'un greffon de CSH médullaires allogéniques non apparenté, il est noté une non-conformité de la température du greffon. En effet, la température constatée est de 16°C. La courbe de température montre une conservation au-delà de 8°C pendant plus de 11 heures dont plus de 9h00 au-delà de 10°C. Par ailleurs, les informations issues du traceur de températures ne font pas références ni au bon patient ni au bon type de produit. Les dates, elles concordent. Après enquête, il apparaît que le transporteur ne disposait pas de packs réfrigérants suffisamment froids. Le traceur de température n'avait pas été réinitialisé depuis la mission précédente, d'où les mentions erronées concernant le patient, le donneur, et le type produit transporté. Le greffon a été infusé, le patient est sorti d'aplasie à J19.

Un retour de cet événement a été fait auprès du transporteur.

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

Ce type d'incident concerne une seule déclaration en 2020 : elle concerne un greffon de CSP allogéniques dont la perfusion a été difficile du fait d'une quantité importante de granuleux, aucune explication n'est retrouvée pour expliquer ces caractéristiques.

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

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Découverte d'une différence d'identification entre la poche et le document d'accompagnement d'un greffon de CSP allogéniques non apparenté importé, cette discordance porte sur le code pays. Le centre donneur n'utilise pas la norme d'étiquetage ISBT 128, aussi l'étiquetage et les documents d'accompagnement comportent exclusivement des mentions imprimées ou manuscrites ; par ailleurs, le centre ne fait pas usage de codes-barres permettant une lecture automatisée. Le centre receveur a corrigé immédiatement l'incohérence, permettant la libération et la distribution du greffon. Un retour sur cet événement a été fait au centre donneur.

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

Aucune déclaration n'a concerné ce type d'événement en 2020.

p. Information post don

Aucune déclaration n'a concerné ce type d'événement en 2020.

q. Perturbation(s) environnementale(s)

Aucune déclaration n'a concerné ce type d'événement en 2020.

r. Fréquence inhabituellement élevée d'incidents

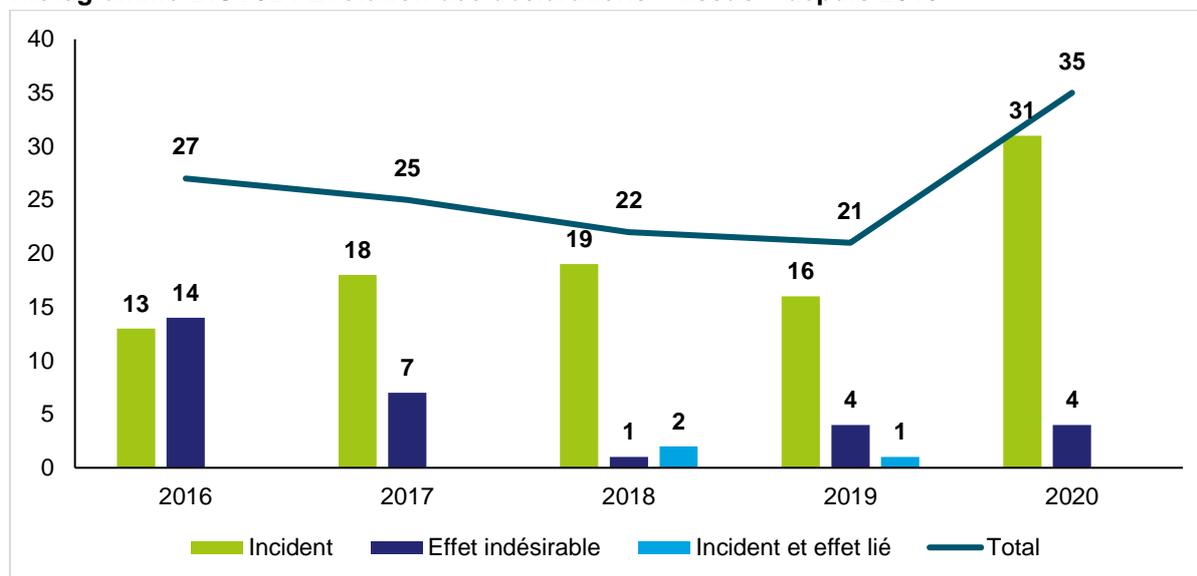
Aucune déclaration n'a concerné ce type d'événement en 2020.

V.4 Biovigilance tissus

En 2020, 35 déclarations de biovigilance « tissus » (4 déclarations d'effets indésirables, 31 déclarations d'incidents et aucune déclaration d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

L'histogramme BIOV32 montre l'évolution du nombre de déclarations « tissus » depuis 2016.

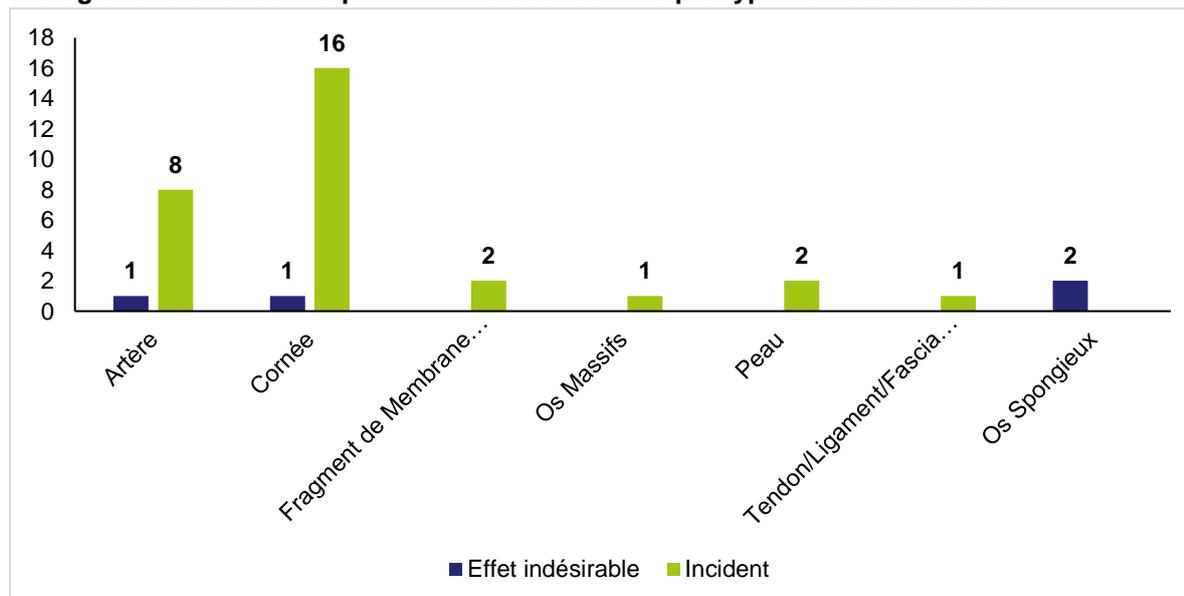
Histogramme BIOV32 : Evolution des déclarations « tissus » depuis 2016



Entre 2016 et 2019, le nombre de déclarations « tissus » est relativement stable avec une vingtaine de déclarations par an. En 2020, on observe une augmentation de plus de 60 % de ces déclarations par rapport à 2019. Ces déclarations concernent majoritairement la survenue d'incidents.

L'histogramme BIOV33 montre la répartition des déclarations reçues en 2020 par type de tissu.

Histogramme BIOV33 : Répartition des déclarations par type de tissu en 2020



Le nombre total d'effets indésirables et d'incidents et effets liés « tissus » déclarés au cours de l'année 2020 est de 4 déclarations (soient 4 déclarations effets indésirable et 0 déclaration d'incidents et d'effets liés). Certains de ces effets indésirables sont présentés ci-après.

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « tissus » déclarés au cours de l'année 2020 est de 31 déclarations (soient 31 déclarations incidents et 0 déclaration incidents et effets liés).

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

L'analyse par étape montre que les 3 étapes pour lesquelles on observe un nombre plus important d'incidents en 2020 sont :

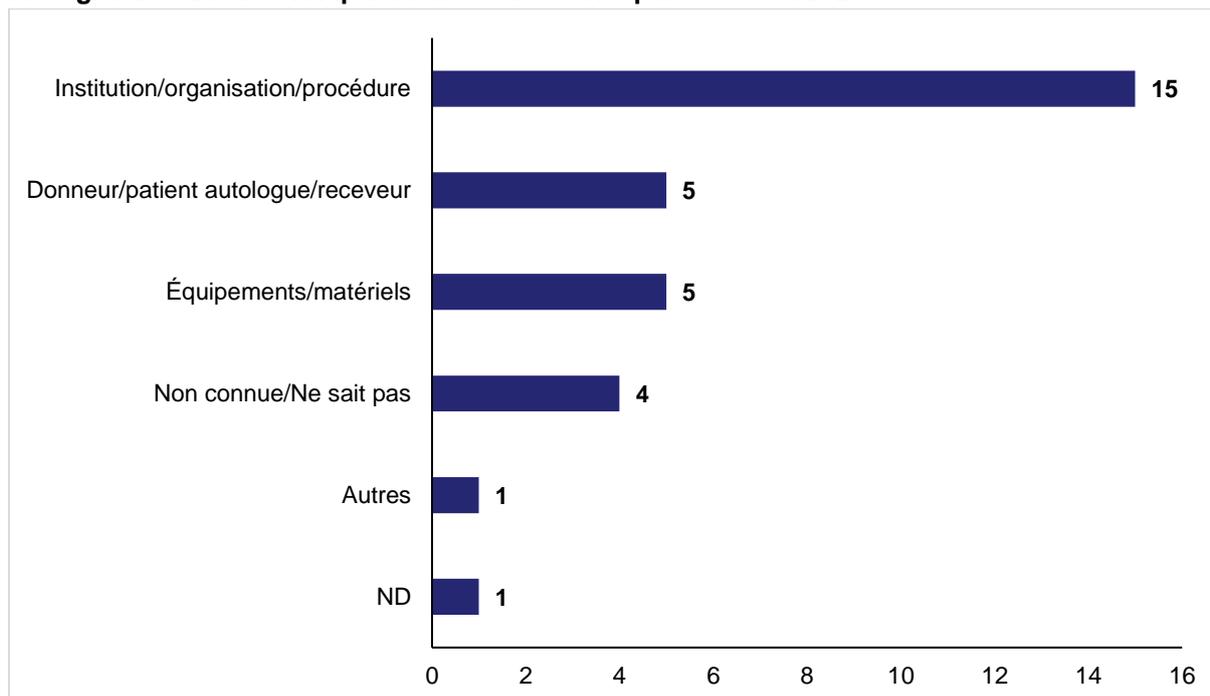
- La préparation du greffon ou du produit issu du corps humain (29%)
- Le transport depuis le site de préparation vers le site d'administration ou de greffe/Colisage (16%)
- Le prélèvement du greffon/produit issu du corps humain (16%)

Histogramme BIOV34 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2020



La répartition des incidents par cause est représentée sur l'histogramme BIOV35. Le plus souvent, la cause identifiée est le fait de l'institution, de l'organisation ou des procédures (15 déclarations). Parmi les 31 déclarations d'incident, la cause n'a pas été retrouvée ou n'est pas connue dans 13% des déclarations (4/31).

Histogramme BIOV35 : Répartition des incidents par cause en 2020



Un thesaurus des thématiques identifiées dans les déclarations « Tissus » de biovigilance a été mis en place en 2020. La répartition des incidents déclarés en 2020 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV16: Répartition par sous-type des incidents en 2020

Thématique "Tissus"	Nombre de déclarations
Contamination infectieuse du(es) greffon(s)	12
Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon	5
Autres	5
Fréquence inhabituellement élevée d'incidents	3
Incident(s) relatif(s) aux équipements de transport	2
Incident(s) relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon	1
Information post don	1
Anomalie(s) lors du process d'identification	1
Incident(s) relatif(s) aux cuves/congérateurs	1

En 2020, quasiment 40 % des déclarations « Tissus » concernaient des contaminations infectieuses du greffon (12/31) et 16% (5/31) concernaient des incidents relatifs aux modalités de préparation du greffon.

V.4.1 Les déclarations cornées

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Effet indésirable : Surinfection fongique

Une patiente présente une infection à agents fongiques filamenteux sur toute la surface de dissection de la cornée 13 jours après la greffe. Une intervention est réalisée pour rincer l'interface et évaluer la nécessité d'une nouvelle greffe. Suite au rinçage à la Bétadine, un abaissement de la densité cellulaire endothéliale est observé mais une nouvelle greffe n'est finalement pas nécessaire. Différents contrôles bactériologiques sont réalisés :

- Vérifications des contrôles microbiologiques réalisés en banque : les résultats finaux sur le milieu de prélèvement et de conservation sont négatifs ;
- Contrôle microbiologique du milieu de transport de la cornée post greffe: les contrôles bactériologiques et mycologiques sont négatifs.

La cornée controlatérale n'a pas présenté de contamination. A 6 mois post greffe, la greffe se comporte bien.

L'investigation a conclu à une probable contamination au bloc opératoire lors de la dissection.

Incident : Autres

Au cours d'une greffe de cornée, un cheveu est retrouvé alors que la cornée est sur le trépan avant découpe. Le cheveu est retiré et la cornée est greffée. Les contrôles microbiologiques réalisés en banque sont revenus négatifs et il n'y a aucune mention de la présence d'un cheveu lors des observations par les techniciens au moment des contrôles endothéliaux. L'habillement des techniciens comporte une double protection (charlotte et cagoule). Cet incident n'a pas eu d'impact sur le patient en post greffe.

Incident : Anomalie(s) lors du process d'identification

Au bloc opératoire, un patient qui vient pour une chirurgie de paupière a par erreur bénéficié d'une greffe de cornée. Les résultats des investigations n'ont pas été communiqués à ce jour.

Incident: Contamination infectieuse du(es) greffon(s)

Les contrôles microbiologiques du milieu de prélèvement des cornées réalisés avant la greffe sont négatifs. Ces résultats se positivent pendant un week-end end et l'information n'a pas été remontée à la banque de tissus. L'organisation de la banque de tissus prévoit de distribuer le greffon en l'absence d'alerte sur les contrôles du milieu de prélèvement. Le compte-rendu définitif du milieu de prélèvement arrive après la greffe.

Une alerte est émise auprès du chirurgien greffeur pour le suivi post opératoire du receveur. Les liquides de transport et la collerette de cornées sont négatifs. Le receveur est revu à 1 mois post opératoire, l'évolution de la greffe est favorable sans signe d'inflammation.

Suite à cet incident, différentes mesures correctives ont été mises en place :

- Modification de la validation des étapes de contrôles microbiologiques ;
- Rappel des procédures sur les alertes des résultats positifs des milieux de conservation des tissus pour la banque de tissus (alerte à faire dans les plus bref délais) ;
- Demande d'accès aux résultats du service de microbiologie pour pouvoir imprimer les résultats intermédiaires des contrôles en cours ;
- Demande de modification du paramétrage informatique pour que la banque de tissus puisse recevoir directement l'information en cas de résultat positif.

Incident : Fréquence inhabituellement élevée d'incidents

Il est découvert une contamination à *Sphingopyxix alaskensis* sur deux cornées prélevées. Deux autres prélèvements de cornées ont été contaminés avec ce même germe. C'est un germe qui peut être retrouvé dans les chambres froides (germe présent dans le givre).

Après investigation, une défaillance du nettoyage de la chambre froide positive est constatée par un manque de procédure.

Les mesures correctives mises en place sont les suivantes :

- Création d'une procédure sur le nettoyage des chambres froides (nettoyage mensuel au minimum) ;
- Réalisation d'un CREX avec l'équipe de la chambre mortuaire ;
- Sensibilisation sur l'importance du risque infectieux pouvant entraîner la perte des tissus prélevés voir la contamination d'un receveur.

Depuis la mise en place de la nouvelle procédure de nettoyage et du rappel des procédures, il n'y a eu aucune autre contamination.

V.4.2 Les autres déclarations tissus

V.4.2.1 Les déclarations artères

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Incident : Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon

Lors de la décongélation de 2 artères au bloc, un greffon de 10 cm et un greffon de 46 cm, la poche de la seconde artère est retrouvée ouverte. Les 2 greffons ne sont pas utilisés et sont remplacés par des greffons d'une autre banque. Après investigation, un défaut de soudure de la poche a été identifié. Il n'y a pas eu de conséquences sur le patient.



Incident : Contamination infectieuse du(es) greffon(s)

Il est découvert une contamination de greffons de CSP autologues et de 3 greffons tissulaires artériels à *Pandora* *norimbergensis*. Le service d'hygiène est contacté et un contrôle des eaux, des réactifs, des désinfectants, et des surfaces des ZAC et PSM est réalisé. Les résultats montrent une contamination provenant du bain-marie de décongélation, malgré la réalisation de l'entretien préconisé et de la présence de Réa-Stabil® (désinfectant bactéricide concentré pour bains-marie). Les receveurs des produits concernés n'ont pas présenté de complications en rapport avec cet incident.

Suite à cet incident, les mesures suivantes sont mises en place :

- Modification du protocole de préparation du bain-marie (préparation extemporanée à l'eau stérile) ;
- Mise en place de contrôles réguliers de l'eau du bain-marie ;
- Interactions régulières avec le CLIN et solutions recherchées auprès des autres banques.

Effet indésirable : Rupture artérielle

Un receveur d'artère décède 3 heures après la fin de l'intervention suite à une rupture de la paroi du greffon. Il est initialement opéré pour une cure chirurgicale d'un anévrisme de l'aorte abdominale sous rénale et, dans le même temps opératoire, pour une intervention d'un cancer de la charnière recto sigmoïdienne.

Quand les symptômes surviennent en post greffe, on constate que la rupture de la paroi du greffon est localisée au même endroit qu'une brèche faite en dessous de l'anastomose proximale pendant l'intervention initiale, ce qui a probablement fragilisé la zone.

Le greffon artériel a été prélevé 2 ans auparavant. Trois greffons sont issus du même donneur (2 greffons fémoro-poplités et 1 crosse aortique /artère thoracique). Ces greffons sont reçus à la banque à J+1 du prélèvement et préparés le jour même. A J+2, ces 3 greffons artériels sont congelés avec 4 autres artères.

Le jour de son utilisation, après décongélation, le greffon est adressé au bloc par dry shipper et le délai entre la fin de décongélation et la pose est de 2h (Greffon baigné dans du sérum hépariné stérile).

L'investigation ne montre aucune anomalie dans le dossier donneur ou dans la préparation, congélation et conservation du greffon. Il n'est pas non plus retrouvé de lien entre la pathologie néoplasique du receveur et la rupture. Les 2 autres artères issues du même donneur ont été greffées 3 semaines après le prélèvement et il n'y a pas eu d'anomalie constatée.

V.4.2.2 Les déclarations os massifs

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Effet indésirable : Hépatite C aiguë

Un patient présente une séroconversion au virus de l'hépatite C un mois après une intervention pour arthrodeuse rachidienne pour laquelle a été utilisé un greffon d'os viro inactivé.

En effet, sur le bilan hépatique de contrôle réalisé 1 mois après l'intervention chirurgicale, il est retrouvé ceci :

- Sérodiagnostic VHC positif : HCV index > 11.0 (positif si >1.0)
- Charge virale 1383192 UI/ml (seuil de quantification 10 UI/MI)

Le bilan biologique de référence 1 an avant était négatif. A noter que le patient a été transfusé avec des culots globulaires pendant l'hospitalisation pour la greffe.

Des investigations sont menées :

- La transmission du virus de l'Hépatite C par les greffons (2 donneurs) au receveur semble improbable pour plusieurs raisons:
 - o Le dépistage des anticorps anti-VHC sur les 2 donneurs de tissus est négatif ;
 - o Il est appliqué aux greffons osseux un procédé de viro-inactivation sur les tissus, validé pour l'inactivation du VHC ;
- Les autres produits issus des mêmes donneurs n'ont déclenché aucune séroconversion chez les patients qui ont reçu ces greffons.

L'enquête réalisée par l'hémovigilance conclut à la non imputabilité des produits sanguins labiles dans la contamination de la patiente.

Les hypothèses de contamination relatives au mode de vie du receveur (tatouage, toxicomanie, rapports sexuels non protégés) sont également écartées.

En conclusion, l'hypothèse de la transmission de l'infection VHC du receveur par la greffe osseuse semble écartée sans qu'il soit identifié d'autres causes.

V.4.2.3 Autres tissus

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Incident : Incident(s) relatif(s) aux cuves/congérateurs

Un incendie dans un bâtiment de l'hôpital (local des groupes électrogènes de secours du secteur) entraîne une coupure de courant de plusieurs heures. L'arrêt de l'alimentation électrique est total dans le secteur pendant environ 6 heures. Des mesures de sauvegarde sont prises rapidement :

mise de certains greffons en carboglace et déplacement des congélateurs dans un autre bâtiment. Tous les congélateurs n'ont pas supporté le "déplacement", dont un congélateur à -80°C.

Cet accident entraîne la perte de 143 greffons dont un en vue d'une autogreffe : 21 têtes fémorales, 121 membranes amniotiques et 1 volet crânien autologue. Les produits autologues sont tous déplacés en priorité. Les produits allogéniques sont, à ce moment-là, en attente de qualification. Les tissus conservés en azote n'ont subi aucun dommage.

Cet incident entraîne un dérèglement du fonctionnement de la Banque de Tissus qui dure plusieurs semaines avec la requalification des installations et des inventaires multiples.

Un RETEX a lieu et l'installation d'un groupe électrogène supplémentaire est réalisée en dehors du local sinistré.

Incident : Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon

Dans le cadre d'une greffe de membrane amniotique chez une patiente présentant un abcès cornéen, le chirurgien réalise une greffe monocouche à la place d'une greffe double couche. En effet, la membrane est de trop petite taille (10mmx8mm) et de mauvaise qualité, trop friable et trop fine. Aucun autre incident n'est signalé sur les autres membranes du même donneur (24 retours de fiches de greffe sans incident sur un lot de 30).

Deux pistes sont évoquées pour expliquer la mauvaise qualité de la membrane amniotique:

- Un problème à la décongélation : le chirurgien concerné a l'habitude d'utiliser des membranes amniotiques et aucun retour sur un éventuel problème à la décongélation n'a été signalé.
- Un problème à la congélation avec une membrane amniotique qui se serait collée contre une surface avant le début de la congélation ou bien qui serait remontée à la surface, expliquant une sorte de déshydratation et donc un rétrécissement et une certaine fragilité du greffon.

V.5 Biovigilance lait

En 2020, 7 déclarations de biovigilance « lait » (0 déclaration d'effets indésirables, 7 déclarations d'incidents et 0 déclaration d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Il s'agit d'un nombre restant faible au regard des activités de délivrance de lait maternel sur le territoire national.

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

Il faut rappeler ici que les déclarations de biovigilance doivent être effectuées dès que le lait maternel est suspecté comme pouvant être à l'origine d'un événement indésirable observé chez un nourrisson receveur (et non pas après la fin des investigations qui confirmeront ou excluront son imputabilité finale). 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.

Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s)

Un cycle de pasteurisation est lancé au lactarium et se déroule sans incident particulier. Il doit être suivi d'un cycle de refroidissement qui s'avère inefficace. En effet, la température du bain n'est pas descendue en dessous de 15°C. Le refroidissement dépend d'un groupe froid à l'intérieur du pasteurisateur qui est relié au système d'eau glacée de l'établissement. Ce système est géré par deux groupes froids (pour avoir une continuité de fonctionnement en cas de panne) et l'un des deux est tombé en panne la veille et la distribution d'eau froide a été basculée sur le groupe restant. Celui-ci ne peut assurer la distribution de l'eau glacée à l'ensemble des services demandeurs (laboratoire, hémodialyse, bloc et lactarium), le lactarium est desservi en fin de circuit.

Le groupe froid du pasteurisateur a disjoncté, empêchant la phase de refroidissement de la pasteurisation en cours.

Le lactarium n'a pu anticiper car il n'a pas été informé de la panne.

Cet incident entraîne une perte de 10 biberons.

Dans les suites de cet événement une réunion se tient avec le biomédical.

Il y est reporté que ce type d'événement est déjà survenu à deux reprises en 2019 pour les mêmes raisons. Il avait été alors proposé d'installer une surveillance de la température de l'eau glacée et de discuter de l'installation éventuelle d'une production d'eau glacée indépendante pour le lactarium ; ce qui n'a finalement pas été réalisée.

Suite à ce nouvel incident, des actions ont été mises en place :

- Installation de sondes externes de température au niveau de l'arrivée et de la sortie d'eau glacée du pasteurisateur avec report sur le système d'alarme du lactarium. Le seuil d'alarme est fixé à +16°C (les températures de l'eau étant habituellement comprises entre +9°C et +13.6 °C). Ceci permet donc d'alerter les équipes du lactarium sur un dysfonctionnement des groupes froid de l'établissement ;
- Ajout d'un circulateur au niveau de l'arrivée d'eau glacée afin d'assurer un débit d'eau suffisant au niveau du pasteurisateur.

Des propositions sont faites :

- Mise en place d'un report visible par les agents de la température de la cuve du groupe froid du pasteurisateur afin de pouvoir détecter un éventuel dysfonctionnement interne. Une pasteurisation à vide est prévue dans les suites de l'intervention afin de déterminer la rapidité de refroidissement de la cuve du pasteurisateur et de définir les seuils de température devant alerter l'agent (refroidissement anormalement lent de la cuve du groupe froid) ;
- Modification du protocole d'utilisation du pasteurisateur qui prendra en compte ces modifications.

La commande de lait attendue par un établissement n'a pas été livrée, le lactarium est contacté et il apparaît que, du fait d'un retard important pendant la livraison (panne du véhicule), il y a eu une rupture de la chaîne du froid. Il s'avère que le retard important de la livraison a conduit à la destruction de 5 litres de lait pasteurisé (produits non conformes).

En ce qui concerne le transporteur, il existe une convention avec un cahier des charges précis.

Dans les suites de cet événement, une modification des pratiques est envisagée avec, notamment, la vérification à chaque envoi de colis congelé des courbes de température pour libérer le lot.

Ce type d'événement se répète avec le même transporteur. Le contrat de transport qui prend fin dans quelques mois est dénoncé.

Les exigences en terme de qualité selon la réglementation sont transmises à la nouvelle société de transport.

Le lactarium apprend après le don et après que les lots aient été distribués que la donneuse prenait un antibiotique au moment du recueil.
Les enfants receveurs n'ont pas présenté d'effets indésirables.
Il apparaît que l'application informatique des dossiers donneuses a été modifiée et de ce fait, le médecin en charge de l'interrogatoire a fait une erreur de validation.

Dans les suites de cet événement, une sensibilisation du personnel est faite concernant les évolutions de l'application.

VI. Bilan des actions

VI.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 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+ < 2.10^6 /kg patient après décongélation

Pour cette enquête 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 avec cryoconservation décongelés, entre 2015 et 2019,
- Nombre de greffons de CD34+ autologues décongelés avec anomalie (rendement en CD34+ < 70% ET quantité en CD34+ < 2.10^6 /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 seront transmis aux équipes en 2021.

VI.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°).

Les effets indésirables « attendus » font l'objet d'une surveillance locale afin de permettre, lors de l'observation d'une dérive tendancielle défavorable, une meilleure réactivité des professionnels. Ainsi lors de la survenue d'une dérive, une déclaration de biovigilance doit être réalisée et une enquête débutée afin d'identifier les causes éventuelles de cette augmentation (changements de pratiques, d'organisation, de population, ...) avec, le cas échéant, la mise en place des mesures correctives ad hoc.

L'intérêt de cette surveillance pour les professionnels est double ; d'une part, elle permet la mise en évidence d'une éventuelle déviation des pratiques locales, l'analyse des événements au sein de l'établissement (RMM, RCP, ...) et l'amélioration de la réactivité dans la mise en œuvre de mesures correctives. D'autre part, elle rend possible la mise en évidence d'une déviation dans plusieurs établissements, l'analyse collégiale nationale des pratiques avec les professionnels concernés et la proposition, le cas échéant, de mesures adaptées d'amélioration et de suivi.

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 attendus² adaptés aux spécificités de cette activité de soins. 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 est proposée pour que soient systématiquement déclarés les événements identifiés et validés par le groupe lors de la réunion de mai 2020.

Dans ce cadre, il est demandé à tous les cliniciens de signaler, aux correspondants locaux de biovigilance cellules de leur établissement, les événements attendus repris dans le tableau A ci-dessous et les effets inhabituels (nouveaux ou inattendus), repris dans le tableau B. La déclaration effective de ces événements devra être faite par l'application de télédéclaration BIOVigie. Cette période de test sera mise en application à la réception de ce courrier, et ce pour une durée d'un an.

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

A l'issue de cette année de test, il est prévu une analyse des déclarations avec ces mêmes professionnels afin de s'assurer de la pertinence des critères retenus, de définir leurs fréquences nationales de survenue, de manière à mettre les centres en mesure de réagir lorsque cette fréquence se trouvera dépassée localement, les années suivantes.

En parallèle, les critères de déclaration des effets inhabituels (nouveaux ou inattendus) ont également été définis avec le groupe de travail et sont repris dans le tableau B ci-dessous. La survenue de ces effets est une alerte qui appelle une série d'actions et de mesures visant à prévenir la survenue de

² 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 a été choisie, cette forme est souvent retrouvée dans la littérature et a été présentée au groupe de travail.

nouveaux épisodes du même type. Ces événements devront être déclarés à l'Agence de la biomédecine par l'application BIOVigie dans les meilleurs délais.

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

VI.3 Les pertes de greffons

La notion de perte de greffon est introduite par le décret de biovigilance de novembre 2016. En effet, dans les définitions d'un incident de biovigilance, il est indiqué ceci : un « 2° 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** ».

On sait par ailleurs que de nombreux greffons prélevés sont non utilisés.

Un groupe de travail a donc été mis en place pour, dans un premier temps, définir le périmètre des événements répondant à la définition d'un incident grave de biovigilance impliquant la perte de greffon et dans un second temps, améliorer la gestion et l'analyse de ces incidents avec, notamment, la mise en place d'actions au niveau local ou national

Ce projet est présenté et validé au COVI organes le 22 novembre 2019 (*COVI : Comité de Vigilance composé de professionnels du prélèvement et de la greffe et de professionnels de l'Agence de la biomédecine*).

Pour commencer, les données concernant les greffons rénaux prélevés non utilisés, calculées à partir de la différence entre le nombre de greffons prélevés et le nombre de greffons greffés, ont été collectées à partir des différentes bases de l'Agence (Cristal Green, Cristal donneur, Cristal receveur et BIOVigie). Les résultats de cette première analyse a posteriori sont les suivants :

- Plusieurs motifs de non utilisation du greffon sont identifiés à partir desquels on établit un thesaurus (cf. tableau ci-dessous).
- Ce type d'événement survient le plus souvent aux étapes suivantes :
 - Lors de la qualification du donneur : par exemple, du fait de la non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis ;
 - Lors du prélèvement du donneur : par exemple, du fait de la survenue d'un incident chirurgical : lésions vasculaires, décapsulation, absence de réalisation d'un patch ;
 - Lors du conditionnement ou du transport : par exemple, du fait de l'utilisation d'un liquide de transport inadapté, ou du mésusage d'une boîte de transport ;
- Au moment de la greffe : par exemple, du fait de lésions vasculaires pendant la préparation du greffon, d'une chute du greffon au bloc, ...

- Certains événements retrouvés ne répondent pas à la définition d'un incident de biovigilance, à savoir qu'il n'a été identifié aucun accident ou aucune erreur lors des différentes étapes du processus.

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

VI.4 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 (2015-2017) et la phase de déploiement en 2019, les résultats du CUSUM (cf. encadré à la fin du paragraphe) sont un des facteurs déclenchant de l'audit (atteinte du seuil d'alerte), ainsi que le niveau d'activité de l'équipe.

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.

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.

Cette méthode de gestion est en cours de mise en place avec la direction prélèvement greffe de CSH.

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 afin que ses résultats soient pris en compte par l'établissement et que le plan d'actions éventuel soit inscrit dans le programme qualité sécurité des soins de l'établissement.

VI.5 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.

En 2020, deux évolutions de l'application ont été achevées : d'une part la gestion de la partie B destinée à la description des mesures correctives et d'autre part, la gestion de la saisie des déclarations du domaine Tissus.

Récupérer une partie B fonctionnelle permet une meilleure exploitation des mesures mises en place par les établissements dans les suites d'un événement de biovigilance. En effet, la partie A d'une déclaration est la « photographie » de l'événement à l'instant T, elle ne comporte pas nécessairement d'analyse, elle doit être effectuée sans délai comme indiqué par le décret de biovigilance du 29 novembre 2016.

La partie B doit être implémentée a posteriori de la survenue de l'événement, une fois l'enquête réalisée. Grâce à ces informations, un retour d'expérience peut être fait auprès des autres CLB qui ont accès à la déclaration. Ces informations, qui peuvent être utiles à d'autres professionnels confrontés au même type d'événement, sont également diffusées par d'autres outils mis en place par l'Agence de la biomédecine comme les bulletins d'information, le rapport annuel de biovigilance....

La gestion des déclarations du domaine « tissus » est rendue compliquée par la multiplicité des produits et leur double origine, soit issus de donneurs vivants (résidus opératoires), soit issus de donneurs décédés (et alors souvent associés à un prélèvement multi-organes). Par ailleurs, du fait de la préparation en banque, le produit d'entrée en banque diffère du produit de sortie et il doit être possible de retrouver le produit exact concerné par l'événement déclaré (placentas → membranes amniotiques ; cœur pour valves → valves, ...). Aussi, le thesaurus des tissus a été revu et l'algorithme de saisie modifié pour y inclure dans une même page les tissus provenant de donneurs vivants et ceux provenant de donneurs décédés.

VI.6 La diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES

Compte tenu du contexte épidémique COVID, il n'y a pas eu d'envoi de bulletins d'informations BIO'VIGILANCES en 2020.

VI.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.

L'apparition de virus émergents, et plus particulièrement les arboviroses dont la circulation s'intensifie et la fréquence des infections s'accélère, a conduit à de nombreuses sollicitations de ce groupe de travail. Le West Nile Virus est désormais endémique dans le sud de la France ce qui peut amener à diffuser plusieurs recommandations au cours des mois de l'été.

En 2020, la situation sanitaire due à l'épidémie COVID a ajouté son tribut de 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 deux tableaux récapitulatifs des mesures élaborées par le Secproch pour l'année 2020 et envoyées par le Pôle sécurité-qualité aux professionnels du prélèvement et de la greffe d'organes, tissus et de cellules souches hématopoïétiques.

	Janv.	Fév.	Mars	Mai	Juin	Juil.	Aout	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Total
Arboviroses												
West Nile Virus												12

Courrier d'attente concernant la mise à jour des pays concernés par le WNV - saison 2020				2	2							4
Mise à jour des recommandations et des pays concernés par le WNV - saison 2020					2		2	2	2			8
Dengue												4
Courrier d'information sur un cas autochtone de Dengue à Cessenon-sur-Orb dans l'Hérault							2					2
Courrier d'information sur cas autochtones de dengue dans le Var et les Alpes-Maritimes								2				2
Encéphalite à tique												2
Courrier d'information sur les risques TBEV							2					2
Paludisme												
Recommandations concernant les pays et territoires identifiés comme à risque de transmission du paludisme.		2										2
Diffusion des nouvelles recommandations paludisme											1	1

	Janv.	Févr.	Mars	Mai	Juin	Juil.	Aout	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Total
SARS-CoV-2												
Information sur les risques liés au coronavirus chinois	2											2
Information coronavirus COVID-19		1										1
Information et mesures sur les risques liés au coronavirus COVID-19 (2019-nCov)		2										2
Mise à jour des recommandations, des pays et territoires identifiés comme à risque de transmission du nouveau coronavirus		2	5									7
Kit salivaire et SARS-CoV-2 donneurs CSH					1							1
Courrier d'information seconde vague COVID-19										2		2

VI.8 Actions de formation – information

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2020 :

- Master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 29,30 et 31 janvier 2020 ;
- Master Sciences Technologie Santé, mention Biologie Moléculaire et Cellulaire (Faculté des Sciences – Sorbonne Université) – Sélection du donneur.

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a encadré en 2020 :

- Deux stagiaires étudiants en pharmacie en 5^{ème} de cursus ;
- Un apprenti étudiant en pharmacie en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances ;
- Un apprenti étudiant en Master de qualité - gestion des risques.

VI.9 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, 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 – 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 (Direction Européenne de la Qualité du Médicament) pour la Commission Européenne et qui 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 travail à un tel projet. Les travaux d'avancement de groupe 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 sont encore en cours en 2020.
- 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/>

VII.Perspectives pour l'année 2021

Pour les années 2021 et 2022 les perspectives du Pôle sécurité-qualité dans le domaine de la biovigilance sont notamment les suivantes :

1. Développer et mettre à disposition des professionnels un dispositif de surveillance en temps quasi réel des effets indésirables considérés comme attendus et critiques au regard des référentiels de risques ;
2. Présenter aux professionnels de la greffe d'organes (rein, foie) le principe des référentiels de risques ;
3. 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 ;
4. Poursuivre le développement de la formation sur la biovigilance : classes virtuelles, e-learning. Poursuivre le développement de BIOVigie et l'ouvrir aux experts internes et externes et aux Agences partenaires ;
5. Développer un dispositif d'info-service permettant à chaque CLB d'avoir une vision des principaux effets indésirables et incidents concernant son établissement en comparaison avec les données nationales ; étendre cet infoservice aux agences partenaires ;
6. Poursuivre la diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES avec une fréquence idéale de trois numéros dans l'année ;
7. 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 ;
8. Poursuivre la participation aux travaux européens sur la vigilance, les tissus, cellules et les organes ;
9. 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 ;
10. Développement d'un 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.

VIII. 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.

IX. Annexes

Annexe 1 Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'événements			Tot.
			Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	BRON	HOPITAL LOUIS PRADEL HCL	11	2	0	13
		HOPITAL FEMME MERE ENFANT HCL	1	0	0	1
	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL GABRIEL MONTPIED CHU63	1	0	0	1
		HOPITAL ESTAING CHU63	1	0	0	1
	LA TRONCHE	HOPITAL NORD CHU38	6	0	0	6
	LYON 3 ^E ARRONDISSEMENT	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	5	0	0	5
LYON 4 ^E ARRONDISSEMENT	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	8	0	0	8	
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	CHRU JEAN MINJOZ	3	0	0	3
		EFS BFC LBM IHG MULTISITE	1	0	0	1
	DIJON	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	1	1	0	2
Bretagne	RENNES	CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	3	3	0	6
Centre-Val de Loire	TOURS	CHRU BRETONNEAU TOURS	1	0	0	1
Grand-Est	ARS-LAQUENEXY	HOPITAL DE MERCY CHR METZ THIONVILLE	0	1	0	1
	NANCY	CHRU NANCY HOPITAL CENTRAL	0	1	0	1
	REIMS	HOPITAL MAISON BLANCHE CHU REIMS	3	1	0	4
	STRASBOURG	HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	13	9	1	23
		HOPITAL DE HAUTEPIERRE	11	6	0	17
	VANDOEUVRE-LES-NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	2	1	0	3
Hauts-De-France	LENS	CH LENS	0	1	0	1
	LILLE	HOP CLAUDE HURIEZ CHR LILLE	0	1	0	1
	SALOUËL	CHU AMIENS SALOUËL	2	2	1	5
Ile-de-France	CRETEIL	HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	7	1	1	9
	LE KREMLIN-BICETRE	HU PARIS SUD SITE KREMLIN BICETRE APHP	1	0	0	1
	PARIS 13 ^{EME}	HU PITIE SALPETRIERE APHP	1	0	0	1
	PARIS 14 ^{EME}	HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP	0	2	0	2
	PARIS 15 ^{EME}	HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	4	0	0	4
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	3	0	0	3
	PARIS 18 ^{EME}	HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	1	1	0	2
	SURESNES	HOPITAL FOCH	2	1	0	3

Ville/Nom de l'établissement			Type d'événements			Tot.
			Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
Normandie	CAEN	CHU COTE DE NACRE CAEN	3	0	0	3
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	1	3	0	4
	LIMOGES	C H U DUPUYTREN LIMOGES	7	1	0	8
	PERIGUEUX	CENTRE HOSPITALIER DE PERIGUEUX	0	1	0	1
	PESSAC	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	2	0	0	2
	POITIERS	CHU LA MILETRIE	1	1	0	2
	SAINTES	CTRE HOSP. DE SAINTONGE SAINTES	0	1	0	1
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL GUI DE CHAULIAC CHU MTP	0	1	0	1
	PERPIGNAN	CH PERPIGNAN	0	1	0	1
	TOULOUSE	HOPITAL DE RANGUEIL CHU TOULOUSE	18	0	0	18
		HOPITAL PURPAN CHU TLSE	0	1	0	1
Pays de la Loire	NANTES	CHU DE NANTES :SITE HOTEL DIEU HME	5	1	0	6
	SAINT-HERBLAIN	CHU DE NANTES : HOPITAL G. R. LAENNEC	1	1	0	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 05EME	APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	3	1	0	4
	MARSEILLE 15E ARRONDISSEMENT	APHM HOPITAL NORD	1	0	0	1
	MARSEILLE 5E ARRONDISSEMENT	APHM HOPITAL LA TIMONE	2	0	0	2
	NICE	CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	2	0	1	3
		CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	2	0	0	2
Réunion	SAINT-PIERRE	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	2	1	0	3

Annexe 2 Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'événements			Tot.
			Incident	Effet indésirable	I et EI lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL ESTAING CHU63	22	0	0	22
	LYON 3E ARRONDISSEMENT	EFS AURA LYON HEH	9	1	0	10
		EFS AURA SAINT ISMIER	9	0	0	9
		INSTITUT CANCEROLOGIE LUCIEN NEUWIRTH	1	1	0	2
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	EFS BFC LBM IHG MULTISITE	7	1	0	8
		CHRU JEAN MINJOZ	1	1	0	2
	DIJON	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	0	1	0	1
Bretagne	BREST	EFS BRETAGNE BREST MORVAN	4	0	0	4
		CHRU BREST SITE HOPITAL MORVAN	1	1	0	2
	RENNES	EFS BRETAGNE RENNES	6	0	0	6
Centre-Val de Loire	TOURS	EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU	1	0	0	1
Grand-Est	MULHOUSE	HOPITAL EMILE MULLER	2	2	0	4
	VANDOEUVRE-LES-NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	6	0	0	6
Hauts-De-France	LILLE	EFS NORD DE FRANCE LILLE BELFORT	15	0	0	15
	SALOUEL	CHU AMIENS SALOUEL	1	3	0	4
Ile-de-France	CRETEIL	EFS IDF SITE HENRI MONDOR	6	0	0	6
	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	2	1	1	4
		HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	4	1	0	5
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	1	0	0	1
Normandie	BOIS-GUILLAUME	EFS HDF NORM BOIS GUILLAUME SIEGE	4	0	0	4
	CAEN	CHU COTE DE NACRE CAEN	1	0	0	1
		EFS HDF NORM LBM NORM CAEN	1	0	0	1
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	19	0	0	19
		GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	1	0	0	1
	LIMOGES	C H U DUPUYTREN LIMOGES	1	0	0	1
		EFS NOUVELLE AQUITAINE LEGENDRE	1	0	0	1
	PESSAC	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	1	0	0	1
	POITIERS	EFS NOUVELLE AQUITAINE POITIERS	5	1	0	6
		CHU LA MILETRIE	0	0	1	1
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER	0	1	0	1
	TOULOUSE	EFS OCCITANIE TLS LANGLADE IUCT	9	0	0	9
		ONCOPOLE CHU TOULOUSE	4	3	0	7
Pays de la Loire	ANGERS	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE ANGERS	2	0	1	3
	NANTES	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE NANTES	1	0	1	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 09EME	INSTITUT PAOLI CALMETTES	6	5	0	11
	SAINTE LAURENT DU VAR	EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR	6	1	0	7

Annexe 3 Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'événements		Total
			Incident	Effet indésirable	
Auvergne-Rhône-Alpes	LYON 3E ARRONDISSEMENT	EFS AURA LYON HEH	4	1	5
	SAINT ETIENNE	EFS AURA SAINT ETIENNE	1	0	1
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	EFS BFC LBM IHG MULTISITE	5	0	5
Hauts-De-France	CREIL	CH GHPSO CREIL	3	0	3
	LILLE	CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE	2	0	2
Ile-de-France	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	1	0	1
	PARIS 11EME	BANQUE FRANCAISE DES YEUX	5	1	6
	PARIS 12EME	EFS IDF SITE SAINT ANTOINE	1	0	1
	PARIS 19E ARRONDISSEMENT	HOPITAL FONDATION A DE ROTHSCHILD	1	0	1
	PRESLES EN BRIE	BIOBANK	0	2	2
Normandie	ROUEN	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	1	0	1
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	3	0	3
Pays de la Loire	NANTES	CHU DE NANTES :SITE HOTEL DIEU HME	2	0	2
		INSTITUT DE BIOLOGIE CHU NANTES	1	0	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 5E ARRONDISSEMENT	EFS PACA CORSE SITE MARSEILLE BAILLE	1	0	1

Annexe 4 Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant

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