

Biovigilance

Rapport annuel 2018 sur le dispositif de biovigilance

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

Direction générale médicale et scientifique

**Pôle sécurité qualité / Pôle qualité des données / Direction prélèvement
organes tissus/Direction prélèvement greffe cellules souches
hématopoïétiques**

Sommaire

I.	Introduction	3
II.	Chiffres clés d'activité	4
III	Bilan des déclarations de biovigilance	8
III.1	Données générales	8
III.1.1	Evolution du nombre de déclarations	8
III.1.2	Effets indésirables et incidents	8
III.1.3	Gravité des déclarations	10
III.1.4	Le typage des effets indésirables	11
III.1.5	Répartition des déclarations par centre	12
III.2	Biovigilance organes	13
III.2.1	Les déclarations organes	13
III.2.2	Les effets indésirables organes	14
III.2.3	Les incidents organes	24
III.3	Biovigilance cellules	32
III.3.1	Les déclarations cellules	32
III.3.2	Les effets indésirables (EI) cellules	32
III.3.3	Les incidents (I) cellules	39
III.4	Biovigilance Tissus	48
III.4.1	Les déclarations tissus	48
III.4.2	Les déclarations « cornées »	49
III.4.3	Les déclarations « artères »	50
III.4.4	Les autres déclarations	51
III.5	Biovigilance Lait	52
III.5.1	Les déclarations Lait	52
III.5.2	Les effets indésirables et les incidents Lait :	52
IV.	Bilan des actions 2018	54
IV.1	Mise en place de l'outil de télédéclaration BIOVigie	54
IV.2	Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration du référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH	54
IV.3	Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de cornées	55
IV.4	Mise en place d'un groupe de travail sur les mauvais rendements en CD34+ des greffons de CSP autologues	55
IV.5	Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel sur les incidents pouvant survenir au cours de la préparation de lait maternel à usage thérapeutique	56
IV.6	Sécurisation des récipients cryogéniques	56
IV.7	La diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES	57
IV.8	Actions de formation – information	57
IV.9	Participation aux actions européennes	58
V.	Perspectives pour l'année 2019	58
VI	Glossaire	60
	Annexe	63

I. Introduction

L'année 2018 a vu la mise à disposition d'une application de télédéclaration, BIOVigie, pour les correspondants locaux de biovigilance. Cette application doit encore être améliorée pour faciliter une déclaration plus aisée des événements de vigilance, pour permettre leur exploitation par les correspondants locaux (suivi des investigations et des mesures correctrices proposées le cas échéant) mais également pour valoriser auprès de leur direction, ce travail de pilote local de la biovigilance au sein de l'établissement dans lesquels ils ont été désignés. Un info service devrait compléter cette application en 2020-2021.

Si à l'issue du transfert de la biovigilance à l'Agence de la biomédecine en novembre 2016, les années 2017-2018 ont été consacrées au développement et à la mise en place de cette application de télédéclaration, les activités de biovigilance au sein de l'Agence vont maintenant s'orienter vers le déploiement du dispositif de surveillance tel que préconisé par le décret 2016-1622 du 29 novembre 2016.

Ainsi, au cours de l'année 2018, le développement de la méthodologie d'élaboration des référentiels de risques, première étape de ce dispositif de surveillance, s'est poursuivi. Ces référentiels devraient permettre aux professionnels d'identifier plus facilement les événements de vigilance à déclarer, contribuant ainsi à rendre le dispositif de biovigilance plus efficient. En effet, la sous-notification récurrente ne permet pas une vision nationale des événements de vigilance, avec comme conséquences une difficulté dans l'identification de signaux qui permettraient de mettre en œuvre, avec les professionnels, des réflexions sur les axes d'amélioration des pratiques et éviter la récurrence de ces événements.

Ce travail réalisé en lien avec des représentants des sociétés savantes de chaque domaine permettra également une harmonisation de ce qui doit faire l'objet d'une déclaration ou d'une surveillance. En effet, ces référentiels vont aider les professionnels à déterminer quels sont les événements indésirables attendus et acceptables au regard du bénéfice d'un acte thérapeutique donné, distinguant ainsi parmi l'ensemble des événements survenant au cours d'un processus de greffe d'organes, de tissus, ou administration de cellules, de lait maternel à usage thérapeutique, ceux qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate, d'une surveillance active, d'un recueil annuel ou d'une surveillance passive.

A l'issue de cette première étape, le travail avec les professionnels se poursuivra afin d'identifier les méthodes de surveillance les plus adaptées à chaque domaine. Pour les organes, le CUSUM (méthode dite des sommes cumulées, qui est une méthode statistique d'analyse en quasi temps réel d'indicateurs définis) est en cours de déploiement pour permettre aux équipes de greffes d'organes de réaliser un monitoring rapproché de leurs activités sur la base du suivi d'indicateurs comme le décès et les arrêts fonctionnels du greffon. Le CUSUM peut également être utilisé pour la vigilance puisque les indicateurs choisis sont ou peuvent être la conséquence d'un événement de vigilance. De même, dans le cadre de la greffe de cellules, une méthodologie semblable est à l'étude avec dans un premier temps une étude

de faisabilité avec quelques centres pilotes. Pour les tissus, une réflexion est également initiée avec les professionnels impliqués dans la greffe de cornée.

Le dispositif de surveillance peut enfin être complété de l'apport de données épidémiologiques, ce qui constituera le troisième volet de ce déploiement. En effet, l'Agence de la biomédecine va mettre à profit l'utilisation des données de complications figurant dans des applications internes (Cristal donneur, Cristal receveur, Glac) ou externes (Promise/Macro, le SNDS...). Cette analyse va s'appuyer sur des données ne figurant pas dans les applications de vigilance, comme les caractéristiques du greffon, du donneur, du receveur et des indications cliniques notamment.

II. Chiffres clés d'activité

Les chiffres clés relatifs aux activités de prélèvement/collecte et d'administration/greffe pour l'année 2018 sont présentés dans le tableau BIOV1.

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

- Concernant le nombre total de donneurs prélevés :

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

- Concernant la validation des produits biologiques :

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

Pour les PTC, le lait des lactariums et les tissus, leur validation peut s'effectuer avec un décalage de temps par rapport à leur prélèvement en raison de leur procédé de transformation. En

conséquence, les produits biologiques validés l'année N peuvent avoir été prélevés l'année N-1 et de la même façon, des produits prélevés l'année N peuvent n'être comptabilisables parmi les produits biologiques validés que l'année N+1.

- Concernant les produits distribués : la distribution (correspondant à la délivrance des produits en fonction des besoins au vu de prescriptions médicales nominatives) permet de refléter le nombre moyen de produits biologiques utilisés par acte de greffe ou d'administration. La comptabilisation s'est effectuée selon la règle suivante : si des greffons ont été regroupés (ou a contrario si un greffon a été divisé), seul un greffon a été compté. Pour les organes, le prélèvement et la greffe sont liés. En conséquence, seul le nombre total de greffes réalisées est exploitable.
- Concernant les actes d'administration ou de greffes :
 - Pour les tissus/cellules, si un patient a été greffé plusieurs fois à des temps différents, celui-ci a été compté autant de fois que d'actes de greffes. En effet, chaque acte de greffe est potentiellement à risque de survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. Les patients greffés avec des greffons importés ont également été comptabilisés ;
 - Pour le lait des lactariums, les nourrissons traités sur une période de temps n'ont été comptabilisés qu'une seule fois ; cet item a été complété mais les données reçues sont partielles.
- Concernant les cessions internationales : les activités d'exportation vers une banque étrangère ne sont pas comptabilisées. Concernant les activités d'importation, les données relatives à la transformation des produits suivie de leur exportation sans mise sur le marché national ne figurent pas dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2018*

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 en dehors de tout essai clinique	Nombre de produits biologiques importés**	Nombre de produits biologiques exportés**
Organes	Cœur	470	470		450	4	12
	Cœur-Poumon	9	9		9	0	0
	Foie	1357	1398		1325	1	19
	Intestin	3	3		3	0	0
	Pancréas / Ilots	116	116		78	1	0
	Poumon	380	401		373	2	2
	Rein	2282	3918		3567	0	11
	Total	4668	6366		5805	8	44
Cellules	CSH périphériques - allogéniques	1069	ND	ND	1417	649	62
	CSH périphériques - autologues	5541	ND	ND	3313		
	CSH médullaires - allogéniques	320	ND	ND	457	157	14
	CSH médullaires - autologues	3	ND	ND	3		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	0	0	0	0		
	CSH placentaires non apparentées	8906	ND	ND	70	61	83
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	231	ND	ND	382	103	8
	CSM issues de tissu adipeux	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSM médullaires	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	4489	ND	ND	4665		
	Autres cellules triées (TIL...)	ND	ND	ND	ND		
	Ilots pancréatiques	51	51	0	0		
Total	20610	ND	ND	10307	970	167	

* Données non consolidées

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

ND: données non disponibles

Tableau BIOV1 (suite) : Résumé de l'activité 2018*

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	385	686	764	539	50	29
	Cornée	5599	5730	5448	4437	24	158
	Placenta pour membranes amniotiques	241	236				
	Membrane amniotique		2827	3182	2744	0	172
	Ménisque/cartilage	**	0	30	40	8	0
	Os massif	95	119	240	231	41	0
	Peau	323	49,8 M ²	36 M ²	205	0	35,7 M ²
	Tendon/ligament	**	92	192	168	227	0
	Tête fémorale	27339	0				
	Tête fémorale cryoconservée		ND	1811	1471	0	0
	Os spongieux viro-inactivé		ND	64188	45872	498	8190
	Cœur pour Valve	333				0	67
	Valve		144	230	230	57	0
	Veine	10630	2656	2625	1455	0	10
	Volet crânien ou côte autologue	338	123	210	210	0	0
	Total	44706	NA	NA	57602	NA	NA
LAIT	Lait pasteurisé	ND	61907	41624			
	Lait cru	ND	ND	ND	ND		
	Lait lyophilisé	-	13222	9641			
	Total	ND	75129	51265	5987***		
Total organes/cellules/tissus/lait		69984****	81495****	51265****	79701****		

* Données non consolidées

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

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

**** : hors produits ND.

III Bilan des déclarations de biovigilance

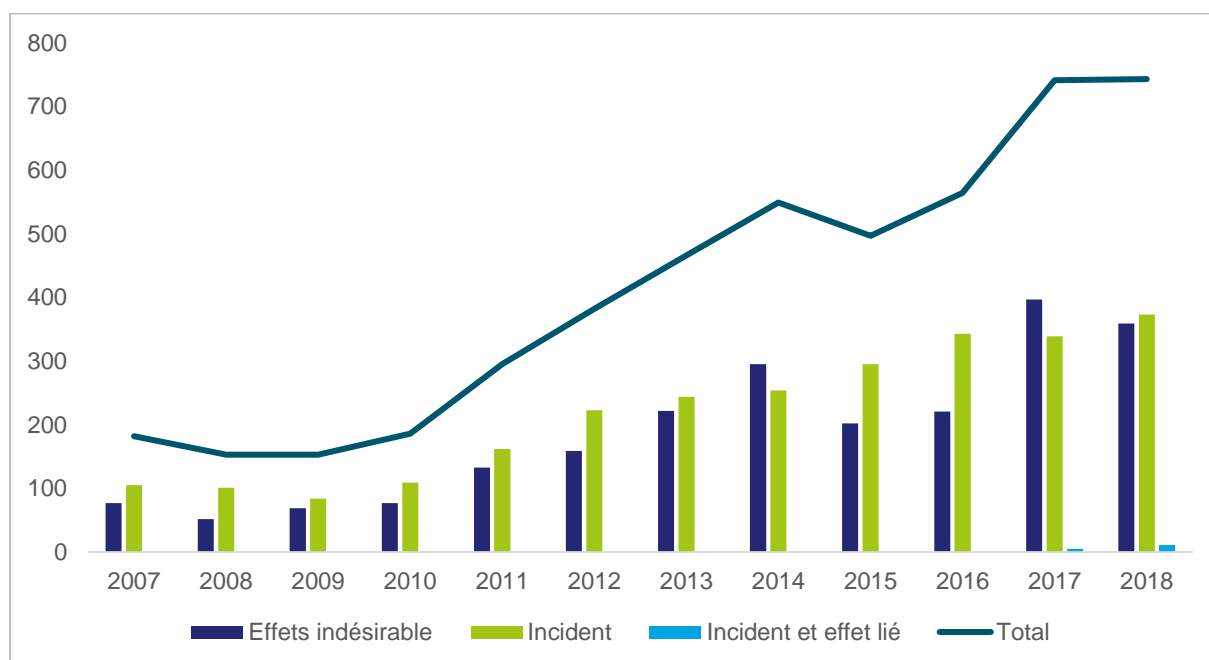
III.1 Données générales

III.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2018, l'Agence de la biomédecine a reçu 743 déclarations de biovigilance.

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

Histogramme BIOV1 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance entre 2007 et 2018



L'analyse du nombre de déclarations met en évidence pour cette année une stagnation du nombre de déclarations. Il n'y a pas eu en 2018 de modifications importantes dans les modalités de déclarations qui auraient pu entraîner des variations importantes de ce total. La mise en place de l'outil de télédéclaration en avril 2018 a pu, du fait du temps nécessaire à sa découverte et à son appropriation par les CLB, être un frein à la déclaration pour les CLB.

Plusieurs réflexions sont en cours au sein du Pôle sécurité-qualité concernant l'exploitation des événements dont l'Agence de la biomédecine a connaissance en lien avec ses bases opérationnelles (ex : Cristal).

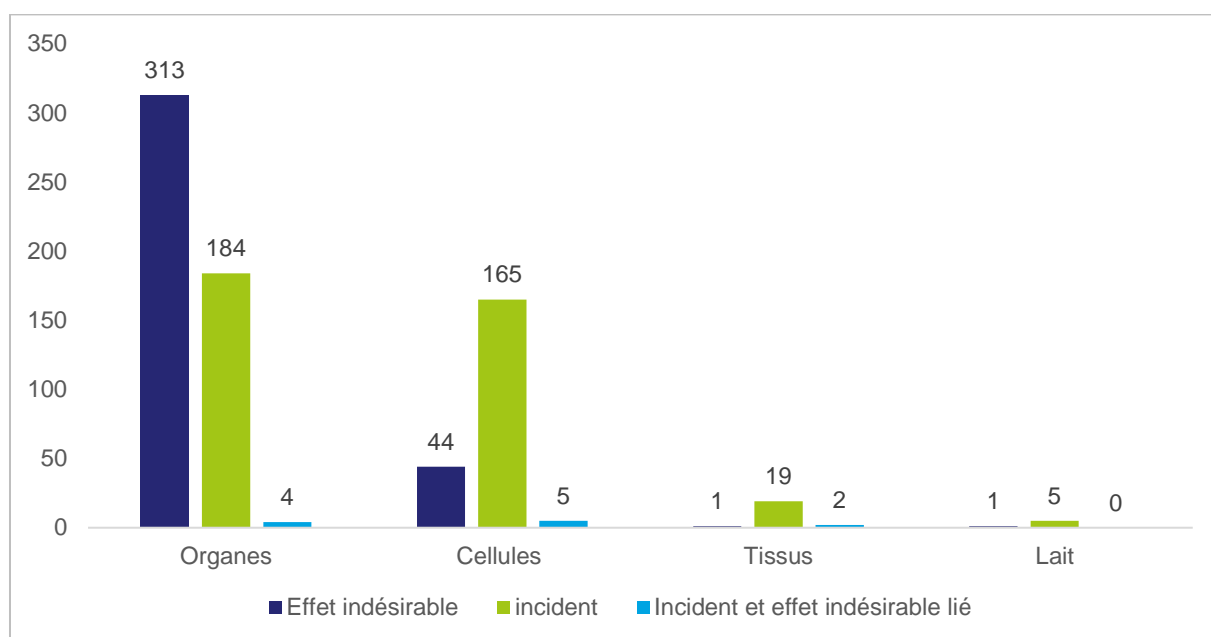
III.1.2 Effets indésirables et incidents

Les 743 déclarations de biovigilance sont réparties en 359 effets indésirables, 373 incidents et 11 incidents et effets indésirables liés.

Leur répartition en fonction des domaines concernés est représentée dans l'histogramme BIOV2. Comme chaque année, la part des événements « organes » est majoritaire et représente 67% du total avec 551 déclarations puis les événements « cellules » qui représentent 29 % du total avec 214

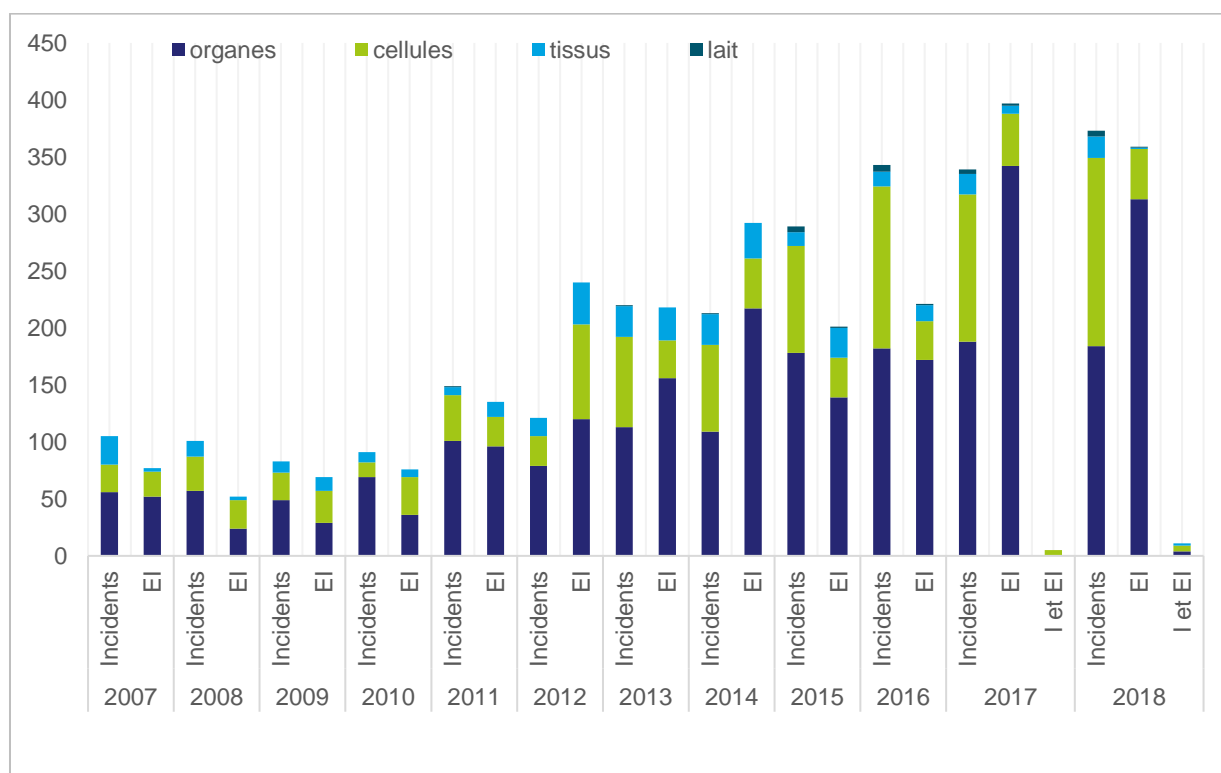
déclarations ; enfin les événements « tissus », qui représentent 3% avec 22 déclarations et les événements « lait », 1% avec 6 déclarations.

Histogramme BIOV2: Répartition des déclarations 2018 par domaine



L'évolution de la répartition des déclarations entre effets indésirables et incidents et entre catégories de greffons (organes, cellules, tissus, lait) de 2007 à 2018 est représentée sur l'histogramme BIOV3.

Histogramme BIOV3 : Evolution de la répartition des déclarations de 2007 à 2018 par catégorie de greffons et d'évènements



III.1.3 Gravité des déclarations

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

L'histogramme BIOV4 présente la distribution des déclarations d'effets indésirables en fonction de leur gravité finale dont voici ci-dessous la table des définitions.

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

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

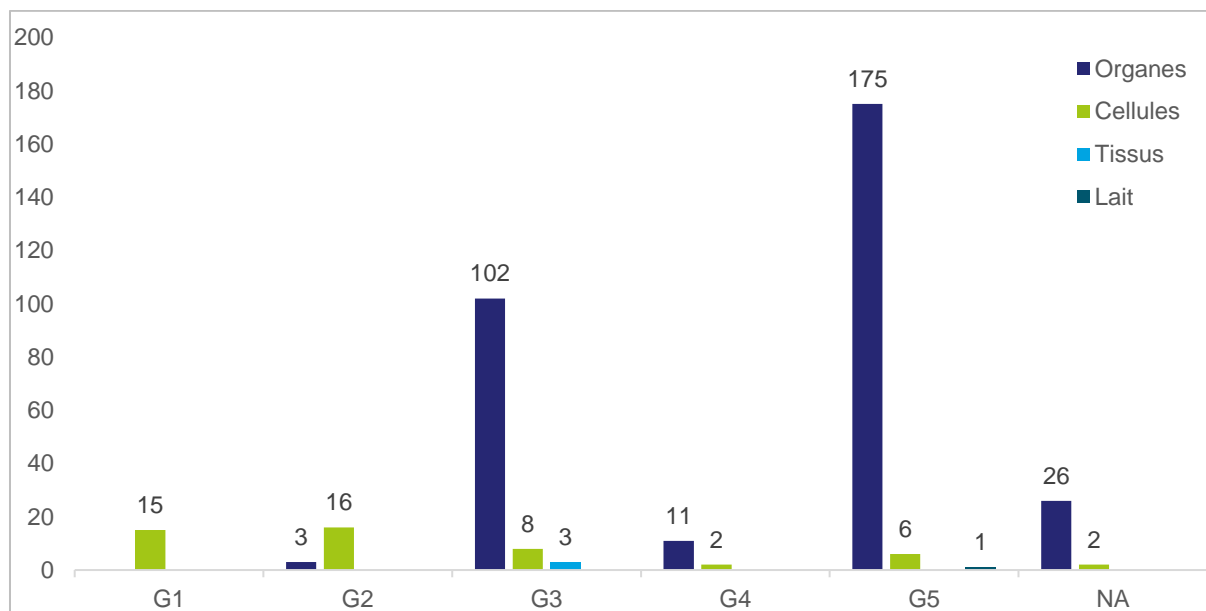
3-Sévère : Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant, prolongeant ou compliquant une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un dommage permanent ou la défaillance d'une fonction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

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

4-Majeure : Menace vitale immédiate.

5-Décès.

Histogramme BIOV4 : Distribution des déclarations en fonction de la gravité des effets indésirables en 2018



*NA : non applicable du fait de données insuffisantes dans les déclarations ou dans les suites de l'investigation.

Une très forte majorité des déclarations présente au moins une gravité supérieure ou égale à G3 ce qui souligne la part importante des risques liés aux activités thérapeutiques des domaines envisagés. La sous déclaration des effets indésirables post-greffe de cellules notamment doit être prise en compte dans l'interprétation de cet histogramme.

Par ailleurs, cette année, le nombre de déclarations « organes » cotées G5 était en légère augmentation en comparaison de l'année précédente. En effet, un certain nombre de déclarations ont été effectuées directement par le Pôle sécurité-qualité à partir des événements indésirables colligés dans les bases opérationnelles de l'Agence de la biomédecine et rapportait essentiellement les décès de receveurs survenus dans les 30 jours suivants la greffe. Le report quasi systématique de ce type d'évènement a pu induire cette hausse.

Les événements de gravité G1 et G2 sont une part importante des déclarations « cellules » et sont surtout le fait des EI donneurs et des EI patients autologues. Sur les 10 déclarations EI donneurs, 1 seule est cotée de gravité 3.

S'agissant des donneurs apparentés ou non qui sont considérés comme « sains » et évalués par un bilan clinique, biologique et paraclinique avant le prélèvement, ces résultats mettent en évidence une relativement bonne prise en charge de ces derniers.

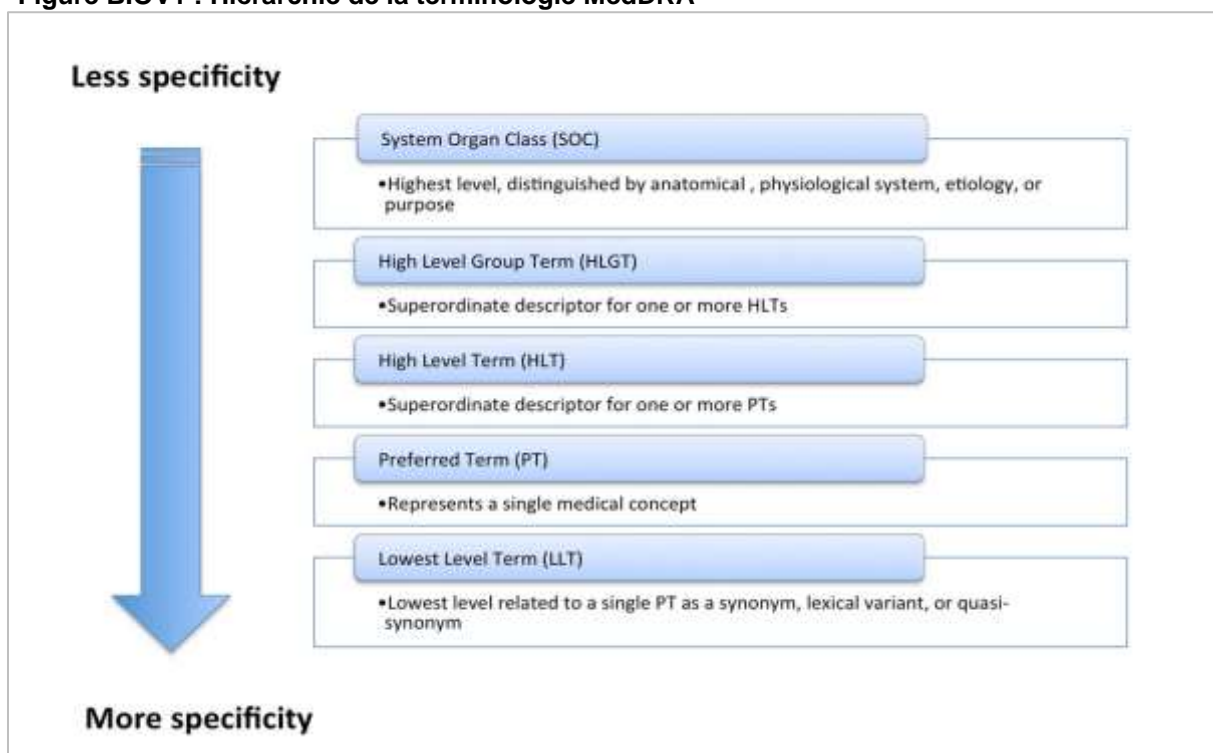
Concernant les donneurs vivants de rein, il est à noter que les chiffres relatifs aux EI enregistrés dans l'outil informatique « Cristal Donneur Vivant » n'ont pu être disponibles pour la rédaction de ce rapport (Cf. chapitre III.2.2.9). Aussi, seuls les EI donneurs déclarés en biovigilance sont pris en compte dans ce rapport.

III.1.4 Le typage des 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 sur la figure BIOV1.

Figure BIOV1 : Hiérarchie de la terminologie MedDRA



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

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

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

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

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

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

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

Chaque effet indésirable déclaré en 2018 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.

III.1.5 Répartition des déclarations par centre

L'Agence de la biomédecine a proposé depuis la mise en place du décret de 2016 de nommer un correspondant différent pour chacun des domaines de la biovigilance: organes (prélèvement et greffe), cellules et produits de thérapie cellulaire, tissus et lait.

La perspective envisagée est la suivante : en permettant au CLB d'être « spécialisé », celui-ci sera au plus près des services concernés par la biovigilance dans son domaine et donc sera plus à même de recueillir les événements qui pourraient survenir. Par ailleurs, cela permet d'être plus facilement reconnu et identifié par ses collègues pour le recueil de ces événements et d'alléger la tâche du CLB du domaine concerné.

La nomination du binôme - CLB principal-CLB suppléant - pourrait également être l'occasion de mettre en place une équipe complémentaire ; par exemple, un clinicien de l'équipe de greffe et un responsable d'un site de préparation, tissus, cellules ou lait. Pour les binômes organes-greffe on pourrait imaginer un CLB de l'équipe de néphrologie et un CLB de l'équipe d'hépatologie, pour les binômes organes prélèvement, il pourrait s'agir d'un membre de l'équipe de prélèvement et d'un membre de l'équipe de coordination.

On constate qu'il y a une grande hétérogénéité géographique des déclarations de biovigilance. Le nombre de déclarations par centre est présenté par domaine dans les tableaux en annexe 1.

Pour cette année, nous avons fait le choix de ne pas y mentionner les centres n'ayant fait aucune déclaration.

III.2 Biovigilance organes

III.2.1 Les déclarations organes

Le nombre total d'évènements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2018 est de 501 déclarations (soient 184 déclarations incidents, 313 déclarations d'effets indésirables et 4 déclarations incidents et effets liés).

Histogramme BIOV5 : Evolution des déclarations « organes » de 2007 à 2018

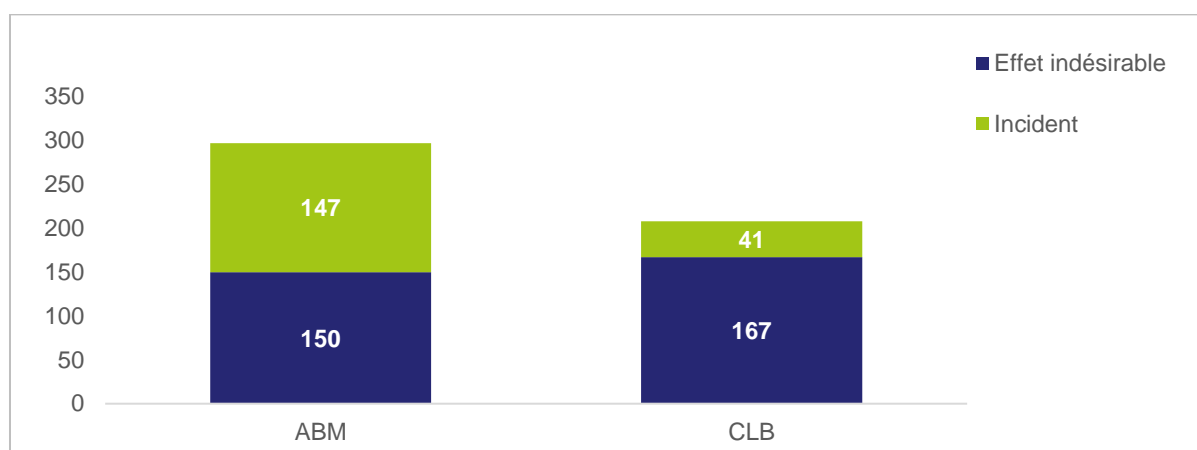


En 2017 et en 2018, comme évoqué dans le chapitre III .1.3 Gravité des déclarations, un certain nombre de déclarations a été effectué directement par le Pôle sécurité-qualité à partir des évènements indésirables colligés dans les bases opérationnelles de l'Agence de la biomédecine et rapportait notamment les décès de receveurs survenus dans les 30 jours suivants la greffe. Ce report systématique explique l'augmentation des déclarations à partir de 2016 mais montre une stabilisation du nombre de déclarations « effets indésirables organes » en 2017 et 2018.

Il est à noter qu'un délai était laissé au CLB afin de lui permettre de déclarer l'évènement lui-même avant que l'Agence ne le fasse.

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

Histogramme BIOV6: Répartition des déclarations « organes » par type de déclarants en 2018



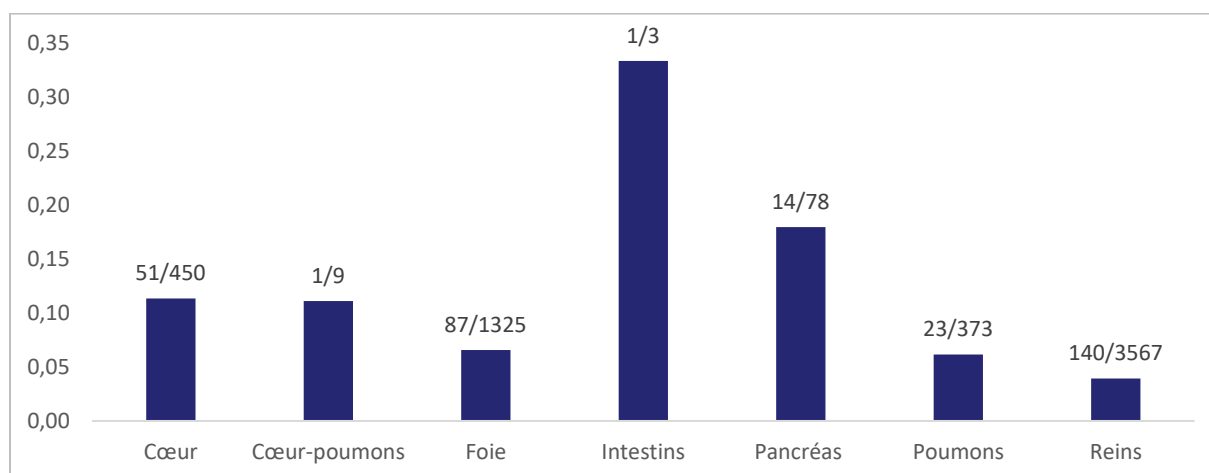
III.2.2 Les effets indésirables organes

III.2.2.1 Chiffres généraux EI organes

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

Ce taux, comme pour les années précédentes, reste bas aux regards des risques inhérents aux activités relevant de la biovigilance et aux pathologies prises en charge. La sous notification des évènements est en partie liée au caractère attendu de certains de ces effets indésirables. L'Agence de la biomédecine va entamer, un travail de référencement des effets indésirables attendus pour les greffes de reins, de foie puis de cœur, en coopération avec des groupes de travail composés d'experts, de professionnels de santé et de représentants des sociétés savantes. L'objectif étant de définir avec les professionnels ce qu'il convient de déclarer et ce qu'il convient de surveiller dans le cadre d'une surveillance continue de type CUSUM¹,* par exemple.

Histogramme BIOV7 : Répartition des EI déclarés par nombre de greffes et par type de greffons en 2018



¹ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cop_2017_2021_abm_def.pdf Objectif 1 point 1.3

III.2.2.2 Receveurs rein(s)

Les déclarations EI « rein » concernent 133 déclarations dont 61 pour le rein droit, 69 pour le rein gauche et 3 pour les greffes rénales de type mono bloc. Les effets indésirables déclarés en 2018 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV2 : EI receveurs rein(s) 2018

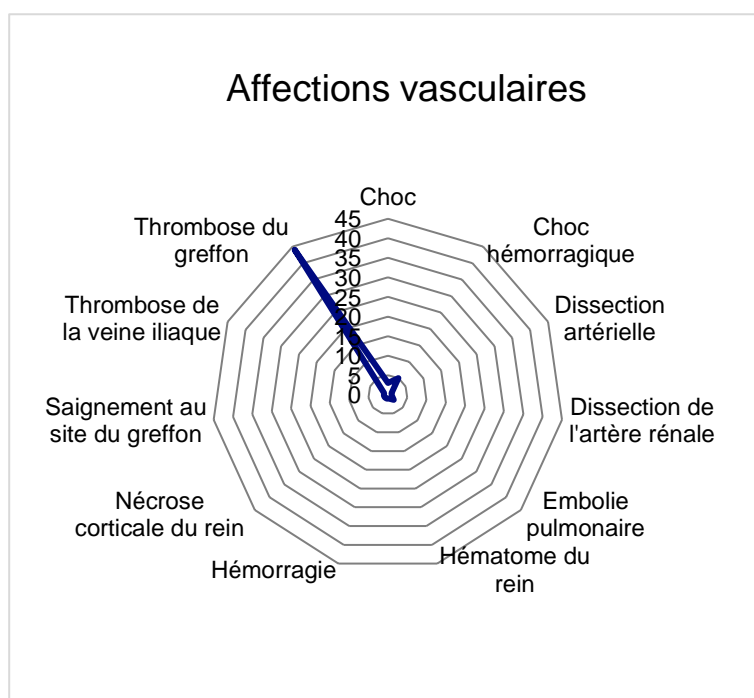
El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Tot.	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Mono-bloc ou Bi-greffe rénale	Rein droit	Rein gauche	Nombre de déclarations
Actes médicaux et chirurgicaux	1	Arrêt du traitement par le patient			1	1
Affections cardiaques	13	ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire)		3		3
		Arrêt cardiaque			1	1
		Arythmie cardiaque		1		1
		Choc cardiogénique			2	2
		Endocardite bactérienne			1	1
		Infarctus du myocarde			1	1
		Mort subite		2	1	3
		Œdème pulmonaire aigu		1		1
Affections du rein et des voies urinaires	4	Nécrose tubulaire rénale		1	1	2
		Néphropathie obstructive			1	1
		Sténose urétérale		1		1
Affections du système immunitaire	3	Rejet de la greffe du rein			1	1
		Rejet humoral			2	2
Affections gastro-intestinales	1	Éventration herniale		1		1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	Syndrome d'activation des macrophages			1	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	Bronchopneumopathie chronique obstructive		1		1
Affections vasculaires	61	Choc		1	2	3
		Choc hémorragique		3	2	5
		Dissection artérielle			1	1
		Dissection de l'artère rénale			1	1
		Embolie pulmonaire		1	1	2
		Hématome du rein			1	1
		Hémorragie			1	1
		Nécrose corticale du rein		1		1
		Saignement au site du greffon		1		1
		Thrombose de la veine iliaque			1	1
		Thrombose du greffon	2	24	18	44

Tableau BIOV2 : EI receveurs rein(s) 2018 (suite)

Infections et infestations	16	Amibiase		1		1
		Choc septique		3	1	4
		Hépatite C aiguë			1	1
		Infection à virus d'Epstein-Barr			1	1
		Infection au virus BK			2	2
		Néphrite bactérienne focale aiguë			1	1
		Péritonite			1	1
		Rougeole			1	1
		Sarcome de Kaposi			3	3
		Sepsis mycotique			1	1
Informations insuffisantes*	14	Informations insuffisantes		7	7	14
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	10	Collection périnéphrétique			1	1
		Défaillance d'une anastomose		1	2	3
		Dysfonctionnement de la greffe		1	2	3
		Perforation colique		1		1
		Prise de greffe retardée		1		1
		Urinome		1		1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	8	Carcinome urothéliale			1	1
		Lymphome		1		1
		Métastases			1	1
		Tumeur rénale	1	2	2	5
Total			3	61	69	133

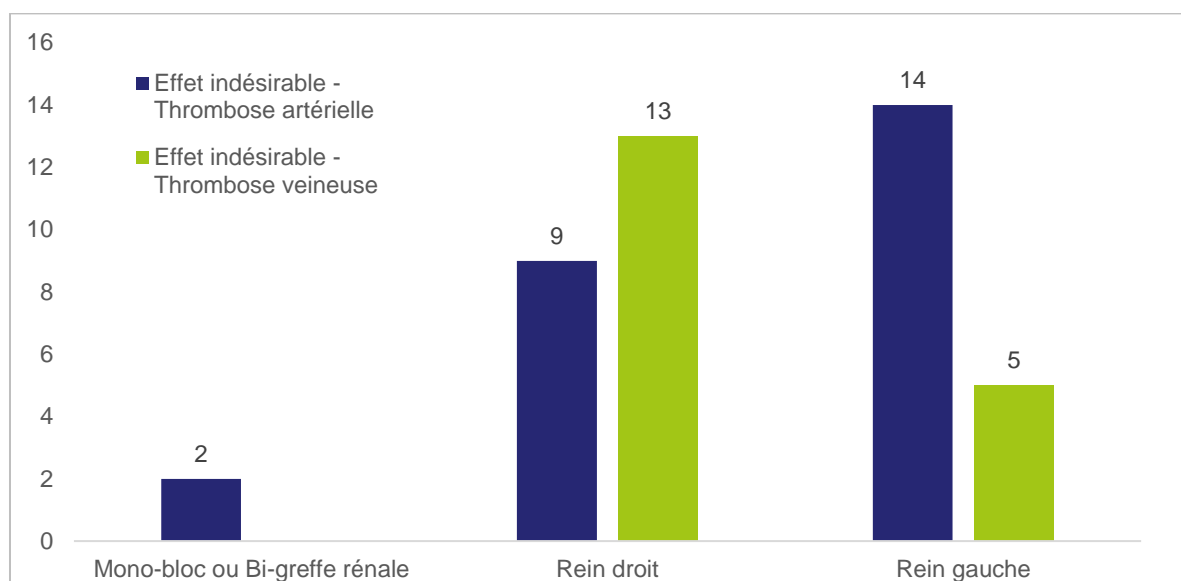
*Informations insuffisantes : il s'agit de déclarations pour lesquelles le typage n'a pas été possible compte tenu des informations obtenues après enquête

La catégorie « affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « thrombose du greffon » (44 déclarations).



Le niveau PT qui a été choisi pour l'ensemble des événements ne permet pas de préciser l'étiologie vasculaire, artérielle ou veineuse, de la thrombose. Ces données ont toutefois été analysées hors nomenclature MedDRA et sont présentées ci-dessous.

Histogramme BIOV8 : Localisation vasculaire des thromboses des greffons rénaux



La prévalence de ce type d'évènement est régulièrement mise en évidence dans les rapports de biovigilance et ce sujet sera abordé en comité de vigilance organes afin d'entamer une réflexion sur la mise en place d'un groupe de travail multidisciplinaire et d'entamer avec les professionnels concernés une réflexion sur cette problématique.

III.2.2.3 Receveurs foie

Les déclarations EI foie concernent 85 déclarations dont 83 déclarations pour les greffons « foie total ou entier », 2 déclarations pour les greffons « foie gauche ». Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV3 : EI receveurs foie

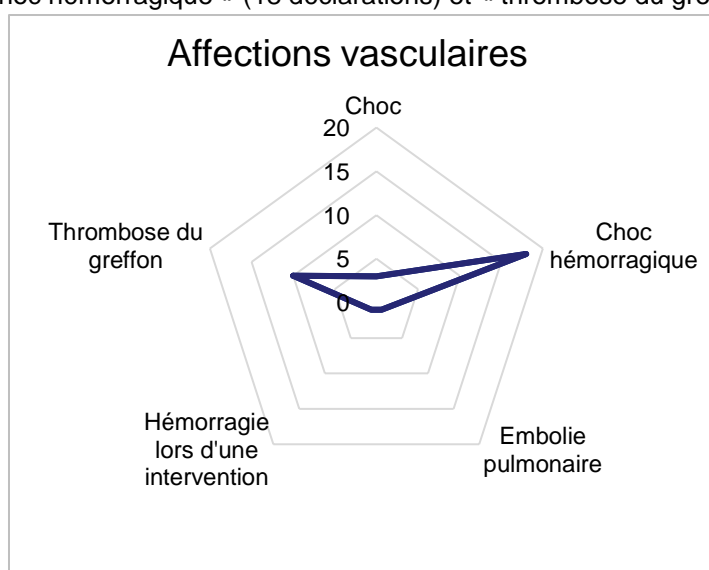
EI Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Tot.	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Foie gauche	Foie total ou réduit	Total
Affections cardiaques	5	Choc cardiogénique		1	1
		Mort subite		4	4
Affections du système immunitaire	3	Cholangite sclérosante primitive		2	2
		Maladie du greffon contre l'hôte		1	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	Réaction hémolytique aiguë à la transfusion		1	1

BIOV3 : EI receveurs foie (suite)

Affections vasculaires	33	Choc		3	3
		Choc hémorragique		18	18
		Embolie pulmonaire		1	1
		Hémorragie lors d'une intervention		1	1
		Thrombose du greffon		10	10
Infections et infestations	8	Choc septique		5	5
		Etat septique		1	1
		Septicémie		1	1
		Surinfection	1		1
Informations insuffisantes*	20	Informations insuffisantes		20	20
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	11	Dysfonctionnement de la greffe	1	9	10
		Embolie gazeuse		1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	Défaillance multiviscérale		2	2
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2	Carcinome hépatocellulaire récidivant		1	1
		Métastases hépatiques		1	1
Total			2	83	85

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

La catégorie « affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment les typologies « choc hémorragique » (18 déclarations) et « thrombose du greffon » (10 déclarations).



III.2.2.4 Receveurs cœur

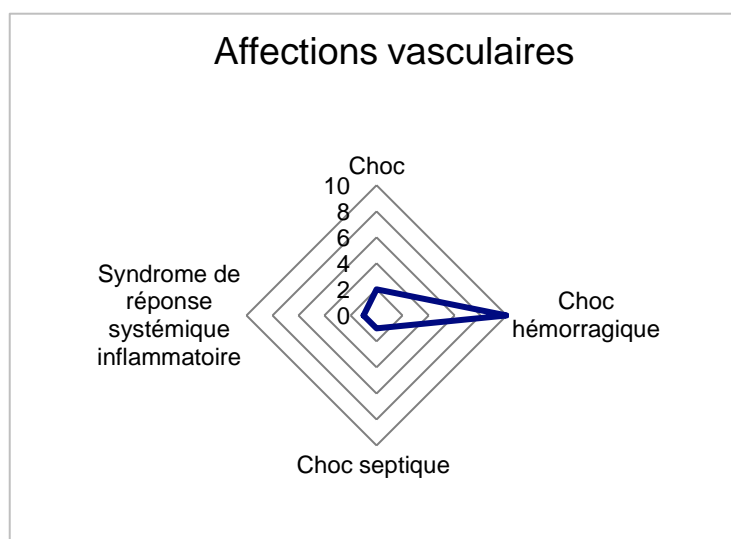
Les déclarations EI receveurs cœur concernent 51 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV4 : EI receveurs cœur 2018

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Tot.	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Affections cardiaques	3	Choc cardiogénique	2
Affections du système immunitaire		Rejet humoral	1
Affections vasculaires	14	Choc	2
		Choc hémorragique	10
		Choc septique	1
		Syndrome de réponse systémique inflammatoire	1
Infections et infestations	7	Choc septique	5
		Endocardite	1
		Toxoplasmose cérébrale	1
Informations insuffisantes	7	Informations insuffisantes	7
Investigations	2	Test du virus de l'herpès humain 8 positif	1
		Test HTLV positif	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	17	Dysfonctionnement de la greffe	17
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	18	Défaillance multiviscérale	1
Total			51

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

La catégorie « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI cœur et notamment la typologie « dysfonctionnement de la greffe » (17 déclarations). Il s'agit de la typologie MedDra qui s'apparente le plus à la dénomination généralement retrouvée dans les descriptions de ce type d'évènement appelé « échec primaire de greffe » sans étiologie claire retrouvée.



III.2.2.5 Receveurs poumons

Les déclarations EI poumons concernent 22 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV5: EI receveurs poumon(s) 2018

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Tot.	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Bi-poumons	Poumon droit	Poumon gauche	Total
Affections du système immunitaire	1	Rejet de la greffe du poumon	1			1
Affections vasculaires	9	Choc cardiogénique	1			1
		Choc hémorragique	6		1	7
		Trouble cérébrovasculaire	1			1
Infections et infestations	5	Choc septique	2			2
		Colite à Clostridium difficile	1			1
		Pneumonie bactérienne	1			1
		Sarcome de Kaposi		1		1
Informations insuffisantes*	5	Informations insuffisantes	4	1		5
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	2	Dysfonctionnement de la greffe	2			2
Total			19	2	1	22

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

III.2.2.6 Receveurs pancréas

Les déclarations EI pancréas concernent 4 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV6 : EI receveurs pancréas 2018

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Tot.	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de décl.
Affections vasculaires	4	Thrombose du greffon	4
Total			4

Les effets indésirables survenus sur les receveurs de greffons pancréatiques seuls sont peu nombreux ; en effet, le plus souvent le pancréas est greffé en association avec une greffe rénale. Ces greffes sont évoquées dans le chapitre suivant.

III.2.2.7 Receveurs bigreffes

Les déclarations EI de receveurs bénéficiant d'une bigreffe concernent 21 déclarations. Les effets indésirables se répartissent par catégorie dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV7 : Tableau EI receveurs bigreffe 2018

Org 1	Org 2	EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	Nombre de décl.
Bi-poumons	Foie total ou réduit	Infections et infestations	Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	1
Cœur	Rein droit	Informations insuffisantes	Informations insuffisantes	1
Cœur	Poumons	Informations insuffisantes	Informations insuffisantes	1
Foie total ou réduit	Bi-poumons	Affections vasculaires	Choc hémorragique	1
	Intestin	Affections vasculaires	Choc hémorragique	1
Pancréas	Rein droit	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
	Rein gauche	Affections vasculaires	Lésion lors de la reperfusion du greffon	1
	Rein gauche	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	6
	Rein gauche	Informations insuffisantes	Informations insuffisantes	2
Rein droit	Cœur	Affections vasculaires	Choc hémorragique	1
	Foie total ou réduit	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
	Pancréas	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
	Rein gauche	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Prise de greffe retardée	1
Rein gauche	Foie total ou réduit	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	1
	Pancréas	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Urinome	1

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

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.

III.2.2.8 Autres greffes

En 2018, il y a eu une seule déclaration de biovigilance concernant la greffe d'intestin seule ; la typologie retenue est celle d'une thrombose du greffon.

III.2.2.9 Donneurs vivants

Il n'y pas eu de déclaration d'EI via le dispositif de biovigilance en 2018 concernant un donneur vivant d'organes (rein ou foie) mais des événements indésirables peuvent être colligés dans la base de

données « Cristal Donneur Vivant » de l'Agence de la biomédecine. Le recueil des données 2018 est en cours et celles-ci ne sont pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport.

III.2.2.10 Focus sur le virus herpès humain de type 8 (HHV8)

Le virus herpès humain de type 8 (HHV8) est un virus à ADN qui appartient à la famille des *Herpesviridae* (sous-famille des *gammaherpesvirinae*). Le principal mode de transmission se fait par la salive. Cependant il existe aussi une transmission par voie sexuelle. Des cas de transmission ont été rapportés après transfusions et en post-greffes. Le HHV8 est notamment associé à la maladie de Kaposi, aux lymphomes primitifs des séreuses et à la maladie de Castleman. Son incidence varie selon les zones géographiques².

Après la primo infection, le HHV8 reste latent dans les cellules d'origine lymphoïde. Les réservoirs naturels du HHV8 sont les lymphocytes B CD19+ ; on le retrouve aussi dans les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules épithéliales. Il existe sous forme latente ou sous forme lytique.

L'incidence de la maladie de Kaposi associée à HHV8 à la suite d'une transplantation d'organe est 500 à 1 000 fois plus élevée que dans la population générale et son apparition est associée à la thérapie immunosuppressive. Cette incidence varie suivant le pays d'origine du patient/du donneur et le type d'organe qu'il a reçu. Deux mécanismes peuvent intervenir: la réactivation de l'HHV8 chez les patients qui étaient déjà infectés par le virus avant la greffe et la contamination du receveur par le biais de la greffe des organes provenant de donneurs infectés par le HHV8³.

Quatre déclarations de biovigilance concernant la survenue d'une maladie de Kaposi ou la découverte d'une séroconversion HHV8 ont été émises cette année. Les voici résumées ci-dessous sous forme de tableaux.

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

² Ella J. Ariza-Heredia and Raymund R. Razonable. Human Herpes Virus 8 in Solid Organ Transplantation. Transplantation 2011;92: 837-844

³ Céleste Lebbé, Christophe Legendre, Camille Francès. Kaposi sarcoma in transplantation Transplantation Reviews Volume 22, Issue 4, October 2008, Pages 252-61

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

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

A ce jour, nous n'avons pas pu établir avec certitude l'imputabilité ou non de l'apparition des symptômes, au greffon. Dans ce but, des examens complémentaires sont en cours (séquençage des souches retrouvées chez les receveurs pour comparaison) ; à ce jour, les résultats n'ont pas encore été obtenus, ils seront transmis aux CLB via le bulletin d'information diffusé par l'Agence de la biomédecine.

Le traitement de ces déclarations a présenté des difficultés de gestion ; en effet,

- En pré-greffe, le statut sérologique HHV8 du donneur n'est pas systématiquement établi → pour les 3 donneurs impliqués, il a été possible de faire pratiquer une sérologie et une PCR HHV8 sur des échantillons pré-greffe ; ces 3 donneurs présentaient un profil sérologique avec des IgG positifs et une recherche d'ADN viral négative ;
- Le statut sérologique des receveurs en pré-greffe n'est pas systématiquement établi → cette information n'a pu être récupérée pour tous les receveurs impliqués ;
- La répartition géographique des receveurs, étendue à tout le territoire, rend plus complexe le regroupement d'échantillons receveurs, pour une comparaison des séquences virales. Ce regroupement dans un même laboratoire présente l'intérêt d'avoir un traitement identique des échantillons, un dépistage avec une même technique et un résultat avec les mêmes unités... ;
- Le délai d'apparition des symptômes est long : certains receveurs ne sont plus suivis dans l'établissement de greffe où se trouve notre principal interlocuteur, le correspondant local de

biovigilance. La transmission des demandes d'informations complémentaires entre les différents interlocuteurs n'a pas été aisée et a rendu les investigations complexes et longues.

A la lueur de ces évènements, des mesures de gestion ont été envisagées et transmises via le bulletin d'information de l'Agence de la biomédecine à l'ensemble des CLB.

Il s'agit essentiellement :

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

La participation active des CLB apparaît centrale pour ce type d'évènements impliquant des investigations complémentaires, afin de récupérer le plus d'informations pertinentes permettant d'imputer ou non le lien avec le greffon. A défaut ce lien ne pourra être invalidé ou confirmé. Or il s'agit du préalable nécessaire à d'éventuelles réflexions sur une amélioration de la qualification du donneur dans ce cas particulier.

III.2.3 Les incidents organes

III.2.3.1 Chiffres généraux incidents organes

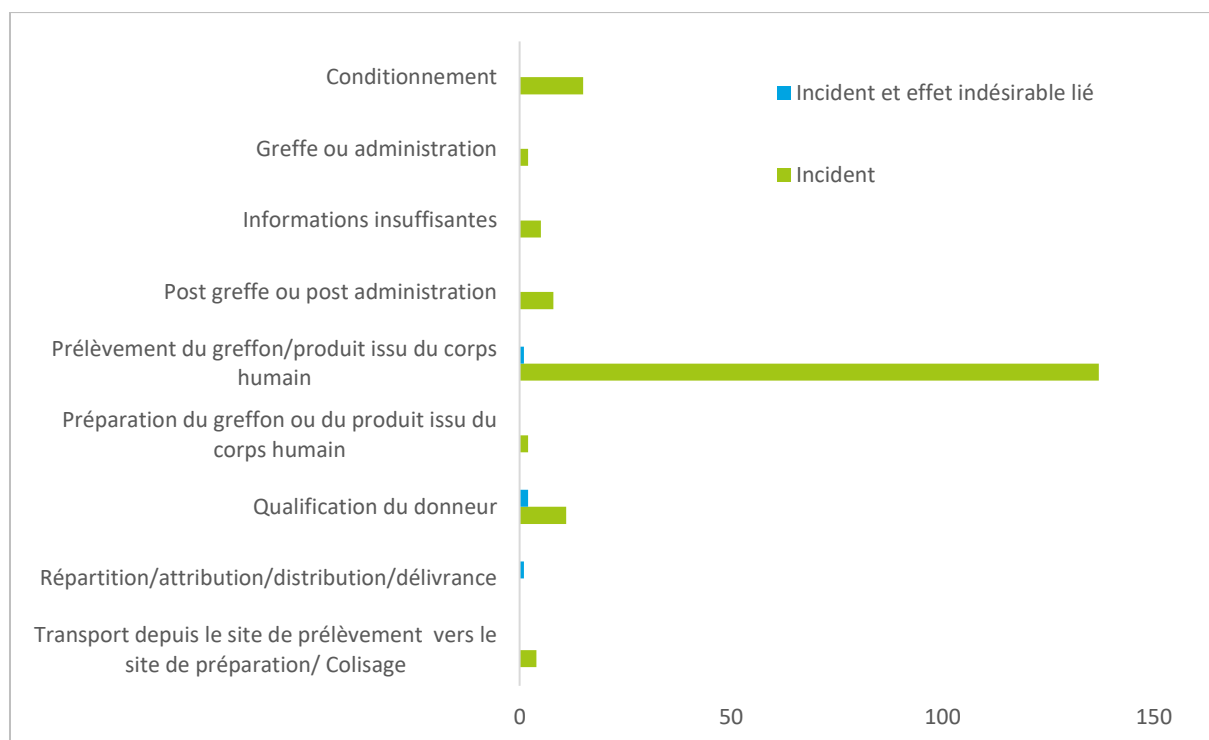
En 2018, 188 déclarations « incident » et « incident et effet indésirable lié » concernant des organes ont été reportées.

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

Il convient de noter que par principe les contaminations de liquide de conservation ont été rattachées à l'étape du prélèvement bien qu'il puisse y avoir théoriquement des contaminations qui se produisent soit lors du déconditionnement du greffon à l'étape de la greffe, soit lors de l'échantillonnage du liquide

de conservation pour contrôle microbiologique, soit encore lors de la réalisation des techniques microbiologiques de contrôle (cf. chapitre III.2.3.5 Contaminations bactériennes). De ce fait, la répartition des déclarations d'incidents par étape de survenue dans le processus montre que les incidents déclarés surviennent principalement à l'étape de prélèvement du greffon comme on le voit sur l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV9 : Répartition des incidents par étape de survenue 2018



III.2.3.2 Incidents pertes de greffons

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'évènement est alors considéré comme relevant du système de management de la qualité des acteurs des process impliqués.

La perte de greffon (46 déclarations) est la conséquence d'incidents d'origine variée mais représentés pour la plus grande part par des incidents survenus au prélèvement (33 déclarations). Ce sont le plus souvent le fait de lésions vasculaires, de décapsulation, de problématiques de patch artériels et veineux. Seuls les greffons rénaux (27 déclarations pour le rein droit et 15 pour le rein gauche) et hépatiques (4 déclarations) sont concernés.

S'agissant des autres étapes comme le conditionnement ou le transport, il s'agit le plus souvent de problématiques liées à la mise sous machine, d'anomalies d'utilisation du VITAL Pack ou d'utilisation d'un liquide de transport inadapté.

Sur le tableau ci-dessous sont reportées les déclarations ayant eu pour conséquences une perte de greffon et l'étape à laquelle l'incident s'est produit.

Tableau BIOV8: Les pertes de greffon par organes et par étape

	Total Incident
Foie total ou réduit	4
Conditionnement	1
Défaut d'utilisation du Vital Pack	1
Grefe ou administration	1
Accumulation d'incidents	1
Prélèvement du greffon/produit issu du corps humain	2
Lésions vasculaires lors de la mise en place de la circulation normothermique	1
Informations insuffisantes*	1
Rein droit	27
Conditionnement	3
Température du VITALPACK ECO trop élevée.	1
Boîtes à ganglions et rate présentes à l'intérieur du pack mais vides.	
Fuite au niveau du patch au décours de la mise sous machine	1
Résistances très élevées lors de la mise sous machine	1
Prélèvement du greffon/produit issu du corps humain	22
Lésions vasculaires	5
Décapsulation	5
Lésion urétérale	1
Lésions vasculaires lors de la mise en place de la CRN	2
Plaie duodénale sur diverticule, décision de ne pas prélever les reins	1
Lésion urétérale et lésions vasculaires Choc allergique à l'induction anesthésique du receveur ; décision de ne pas greffer, pas de second receveur identifié	1
Problématique de patch artériel et veineux	1
Absence de patch artériel et/ou veineux	1
Absence de patch artériel et/ou veineux Graisse ++	1
Absence de patch artériel et/ou veineux Calcifications ++	1
Graisse toxique Lésions vasculaires Décoloration incomplète du greffon	1
Décapsulation Graisse toxique	1
Transport depuis le site de prélèvement vers le site de préparation/ Colisage	2
Fuite du liquide de conservation pendant le transport	1
Mise sous machine non effective	1
Rein gauche	15
Conditionnement	4
Température à l'arrivée du greffon trop élevée	1
Liquide de transport inadapté	1
Problématique de mise sous machine (athérome +++)	1

Lésions vasculaires	1
Liquide de transport inadapté	
Résistances très élevées lors de la mise sous machine	
Prélèvement du greffon/produit issu du corps humain	10
Lésions vasculaires	6
Décapsulation	1
Absence de patch artériel et/ou veineux	1
Décapsulation	1
Lésions vasculaires	
Plaie rénale	
Informations insuffisantes	1
Total général	46

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

La gestion de ces événements en biovigilance n'est pas toujours facile car elle est habituellement multisite (site de prélèvement, équipes de prélèvement venant de différents établissements, ...) Une expertise collégiale serait souvent intéressante pour l'investigation et l'amélioration des pratiques via la réalisation de Crex, Retex, ... qui pourraient être menés entre tous les établissements et acteurs impliqués. Bien que difficiles à mettre en place, ces temps d'échanges sans jugement avec l'objectif d'une amélioration des pratiques et des organisations seraient d'un grand intérêt pour diminuer la survenue de ces incidents.

Par ailleurs, il n'y a pas dans le décret de biovigilance de règle tranchée sur qui déclare quoi. Le CLB qui déclare est celui concerné par l'évènement et il peut l'être à deux niveaux, soit l'évènement est survenu dans son établissement, soit l'évènement est survenu dans un autre établissement mais avec un potentiel retentissement pour son établissement. Il est important de préciser, tout particulièrement pour ces incidents, que la biovigilance n'est pas la recherche de la faute mais à la recherche d'une solution qui évitera que l'évènement ne se reproduise. Ainsi, être le déclarant c'est-à-dire celui à qui va être attribué la déclaration n'a pas de valeur péjorative ni pour l'établissement, ni pour l'équipe.

III.2.3.3 Incidents information post don

L'information post don répond à la définition suivante ; il s'agit 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 ».

Ce type d'évènement a concerné 8 déclarations en 2018.

Ces événements sont reportés sur le tableau suivant.

Tableau BIOV9 : Les déclarations informations post don

	Personnes concernées / évolution /autres
Foie total ou réduit	
<p>Information post don Lors de l'examen anatomopathologique du greffon hépatique, il est retrouvé des lésions inflammatoires de siège portal, lymphocytaires et granulomateuses, épithélioïdes et gigantomateuses sans nécrose, qui évoquent en premier lieu une localisation hépatique d'une sarcoïdose. Le greffon hépatique prélevé n'est pas greffé.</p>	<p><u>Donneur</u> : pas d'informations complémentaires.</p> <p><u>Cœur</u> : va bien, bonne fonction cardiaque. Biopsie myocardique normale. Radiographie pulmonaire, IRM cardiaque normales. Pas de mesure particulière de surveillance.</p> <p><u>Rein</u> : reprise de fonction retardée ; pas de problème particulier, La biopsie systématique à 3 mois a été peu contributive. Une radiographie pulmonaire et échographie abdominale (ou TDM) sont prévus à 1 an post-greffe.</p>
<p>Information post don Découverte d'un cancer papillaire de 1 cm sur le rein gauche du donneur. Le greffon hépatique a déjà été réimplanté quand information transmise.</p>	<p><u>Donneur</u> : pas d'informations complémentaires.</p> <p><u>Foie</u> : risque évalué minime pour le receveur qui aura une imagerie abdominale (échographie +/- TDM) annuelle de manière systématique.</p>
Mono-bloc ou Bi-greffe rénale	
<p>Information post don Découverte fortuite d'une hémopathie sur le bloc rénal initialement difficile à classer. La recherche de la mutation MYD88 est positive ce qui est plutôt en faveur d'une maladie de Waldenstrom. Les reins prélevés n'ont pas été greffés.</p>	<p><u>Donneur</u> : pas d'informations complémentaires.</p> <p><u>Foie</u> : Le transplanté hépatique va bien et n'a présenté aucune complication. L'IRM hépatique de contrôle est normale.</p>
NA	
<p>Information post don Information après le prélèvement d'une hyper lymphocytose chez le donneur, déjà connue en septembre 2017 avec le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique. Le foie a été greffé , les reins prélevés n'ont pas été greffés.</p>	<p><u>Donneur</u> : Le diagnostic de LLC avait été posé lors d'un passage aux urgences du CH dont il dépend avec réalisation d'un phénotypage sur la notion d'une augmentation des lymphocytes sur NFS.</p> <p>Aucune information du diagnostic n'a été relayée ni au patient et sa famille ni au médecin traitant. Le médecin traitant a été contacté à plusieurs reprises pour récupérer les antécédents, les traitements et les examens biologiques du patient sans que jamais le diagnostic de LLC soit évoqué. Le laboratoire inter-hospitalier était au courant du diagnostic de LLC lors de la procédure du prélèvement sans en informer le service de réanimation où était hospitalisé le patient. L'information du diagnostic n'a été confirmée qu'après la procédure de prélèvement.</p> <p><u>Foie</u> : receveur va bien, pas d'anomalie biologique particulière, bonne fonction du greffon.</p>

Tableau BIOV9 (suite)

<p>Information post don Information des antécédents du donneur a posteriori de la greffe et qui font état de la découverte d'une gammopathie monoclonale en 2016 et d'une thrombose fémoro-poplitée gauche en 2017. Ces informations n'étaient pas connues de la famille. Les greffons rénaux et hépatiques sont déjà greffés ou en fin de répartition.</p>	<p><u>Donneur</u> : cf. description et RMM ci-dessous.</p> <p><u>Bi reins</u> : une électrophorèse des protéines réalisée de principe en novembre 2018 chez le receveur de la bi-greffe rénale. Aucune particularité retrouvée à cet examen.</p> <p><u>Foie</u> : pas d'informations complémentaires.</p> <p><u>Cornées</u> : stockées en banque ; détruites après transmission de l'informations.</p>
<p>Une RMM a été faite par le centre donneur dans les suites de cet évènement et voici les propositions du plan d'action.</p>	<p>A. Défaut d'accès à l'information → Faire intervenir les médecins réanimateurs si besoin pour réussir à obtenir le dossier médical d'un donneur ou des informations sur ses antécédents.</p> <p>B. Défaut de communication d'informations → Insister pour pouvoir échanger directement avec le médecin traitant d'un donneur potentiel et anticiper au maximum le contact avec le médecin traitant surtout si possible prélèvement sur w-e ou nuit.</p>
<p>Rein droit</p>	
<p>Information post don Prélèvement d'un greffon rénal droit avec transfert initial sur un établissement de greffe qui refuse finalement le greffon (caractéristiques machine). Le greffon est ensuite accepté par un second établissement et greffé. Des examens complémentaires, bactériologiques et anatomopathologiques, ont été effectués dans le premier établissement d'attribution et mettent en évidence une lymphoprolifération B ganglionnaire.</p>	<p><u>Donneur</u> : pas d'infos complémentaires.</p> <p><u>Receveur rein droit</u> : un bilan a été réalisé à 8 semaines post-greffe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IEPP : pas de pic IgM kappa mais présence d'une IgM kappa monoclonale à l'immunofixation. - IEPP sur récupération de sérum à J0 de la greffe : pas de pic et l'immunofixation était alors négative. - TDM TAP sans injection : Pas d'adénopathie retrouvée. <p>Avis pris auprès des hématologues préconisant une surveillance simple, sans nécessité de contrôle avant 4 à 6 mois, sauf point d'appel. Le receveur sera surveillé dans ce sens par l'équipe de néphrologie assurant désormais le suivi de la greffe, et ayant eu connaissance de toutes ces informations.</p> <p><u>Rein gauche et foie</u> : pas d'informations complémentaires.</p>
<p>Rein droit Rein gauche</p>	
<p>Information post don Découverte après la greffe d'une pathologie maligne (cancer de l'estomac) chez le donneur.</p>	<p><u>Receveur rein gauche</u> : évolution clinique satisfaisante ; un scanner abdomino pelvien à 10 mois post-greffe ne montre pas de lésions suspectes. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé annuellement.</p> <p><u>Receveur rein droit</u> : évolution clinique satisfaisante ; un scanner thoraco-abdomino-pelvien sera réalisé annuellement.</p>

Tableau BIOV9 (suite)

Rein gauche	
<p>Information post don Don de rein à partir de donneur vivant. A 6 mois post-greffe, découverte d'une bicytopenie chez la donneuse sur le bilan biologique de surveillance de la néphrectomie, d'une LAM2 à caryotype très complexe, NPM1 et FLT3 non mutés ; après une rechute, elle décède en décembre 2018.</p>	<p><u>Receveur rein</u> : bonne évolution clinique immédiate post-greffe du receveur et à ce jour.</p>

III.2.3. 4 Autres incidents : Résultats WNV retrouvés positifs

Comme tous les ans depuis 2007, une alerte West Nile est activée du 1er juin au 31 octobre environ. Une liste est établie en amont de la reprise de la circulation du West Nile virus (WNV) sur la base des pays concernés l'année précédente. Au fur et à mesure de la saison estivale, cette liste est mise à jour après avis de la cellule d'aide à la décision, composée de représentants de la Direction Générale de la Santé, de Santé Publique France, de l'ANSM, de l'ABM, de l'EFS, du centre national de référence des arbovirus et de l'INVS. Depuis quelques années ces alertes concernent la France. Les mesures pour les donneurs d'organes et de tissus sont régulièrement adressées aux différents intervenants du prélèvement et de la greffe à l'issue des mises à jours.

En aout 2018, une déclaration de biovigilance a fait état de la découverte d'un résultat WNV positif chez un donneur. Les examens complémentaires pratiqués ont montré une sérologie positive pour le WNV (IgM+ et IgG -) et une PCR positive (en limite du seuil de détectabilité). Quand les résultats ont été connus, les greffons hépatiques avaient déjà été greffés, les greffons rénaux qui étaient encore en cours de répartition ont été stoppés. En urgence, une conférence téléphonique entre les équipes de greffe, le Centre national de référence arboviroses, des infectiologues et des représentants de l'ABM et l'ANSM a été organisée pour discuter de la prise en charge des deux receveurs hépatiques.

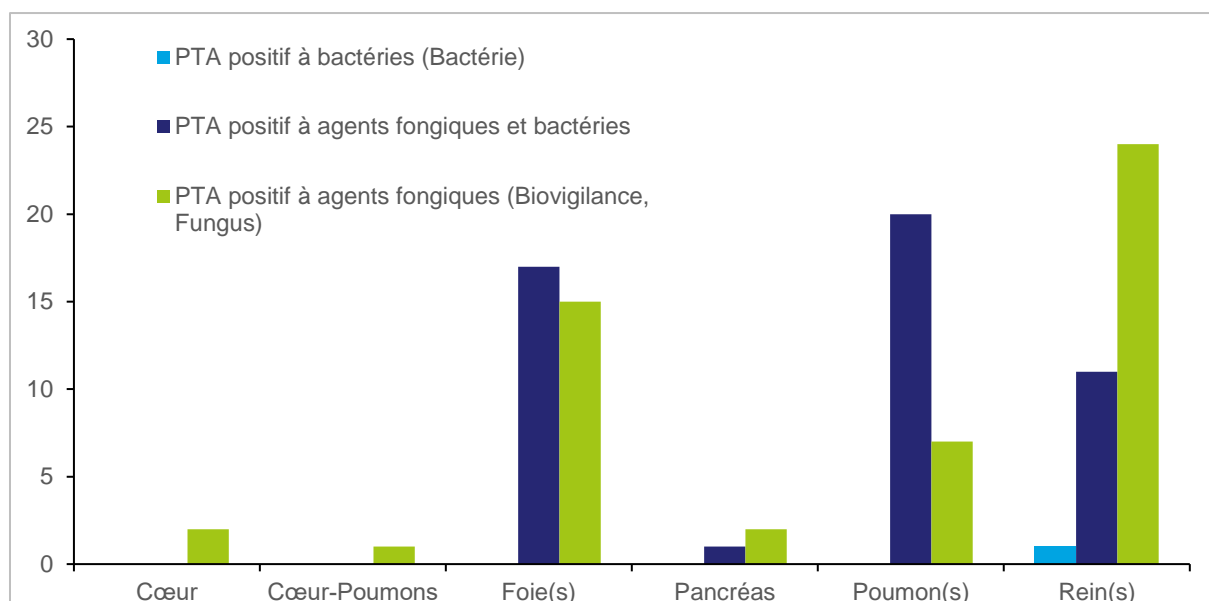
Le protocole suivant a été préconisé : prescription de ribavirine IV (dose de charge de 25 mg/kg/j puis dose d'entretien de 15 mg/kg/j pendant 15 jours à moduler selon l'état clinique, réduction de l'intensité de l'immunodépression, dosage tous les 2 jours de la ribavirine et mesure de la charge virale WNV tous les 2 jours pendant au moins 15 jours.

III.2.3.5 Les incidents liés aux contaminations des liquides de conservation

En 2018, ces incidents sont le fait de déclarations directement émises par le Pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine à partir des informations récupérées des bases opérationnelles dont elle a la charge. Il est à noter que ces incidents sont le plus souvent sans conséquence clinique chez les receveurs.

Les contaminations à agents fongiques des liquides de conservation des greffons représentent 101 déclarations « incidents », 49 déclarations concernent des contaminations à bactéries et à agents fongiques et 51 déclarations des contaminations à agents fongiques seuls. L'histogramme ci-dessous indique la répartition des contaminations déclarées par type de greffon.

Histogramme BIOV10 : Répartition des incidents de contaminations des liquides de conservation par type de greffons déclarés en biovigilance en 2018



Pour rappel, les contaminations des liquides de conservation à bactéries seules ne sont pas enregistrées dans la base de biovigilance mais dans une autre application de l'Agence (Cristal-Green) ; la synthèse des contaminations de liquides de conservation à agents bactériens portées à la connaissance de l'Agence de la biomédecine via son application opérationnelle Cristal-Green est reportée dans le tableau ci-dessous.

Ces incidents n'ont pas fait l'objet d'une déclaration de biovigilance et n'ont pas entraîné d'effets indésirables déclarés.

Tableau BIOV10 : Contamination à agents bactériens des liquides de conservation enregistrés dans les outils opérationnels de l'Agence de la biomédecine et n'ayant pas entraîné d'effets indésirables graves chez le receveur.

Nature du produit biologique ¹	Etape de mise en évidence de l'incident ²	Nature de l'incident ³	Nombre d'incidents
Tout organe confondu	Post-greffe	Contrôle microbiologique positif à bactérie(s) du liquide de conservation	1521 liquides de conservation contaminés à bactéries seules sans effet indésirable grave chez le receveur
Cœur			71
Cœur-Poumons			2
Foie			553
Intestin			2
Pancréas			45
Poumon			129
Rein			719

III.3 Biovigilance cellules

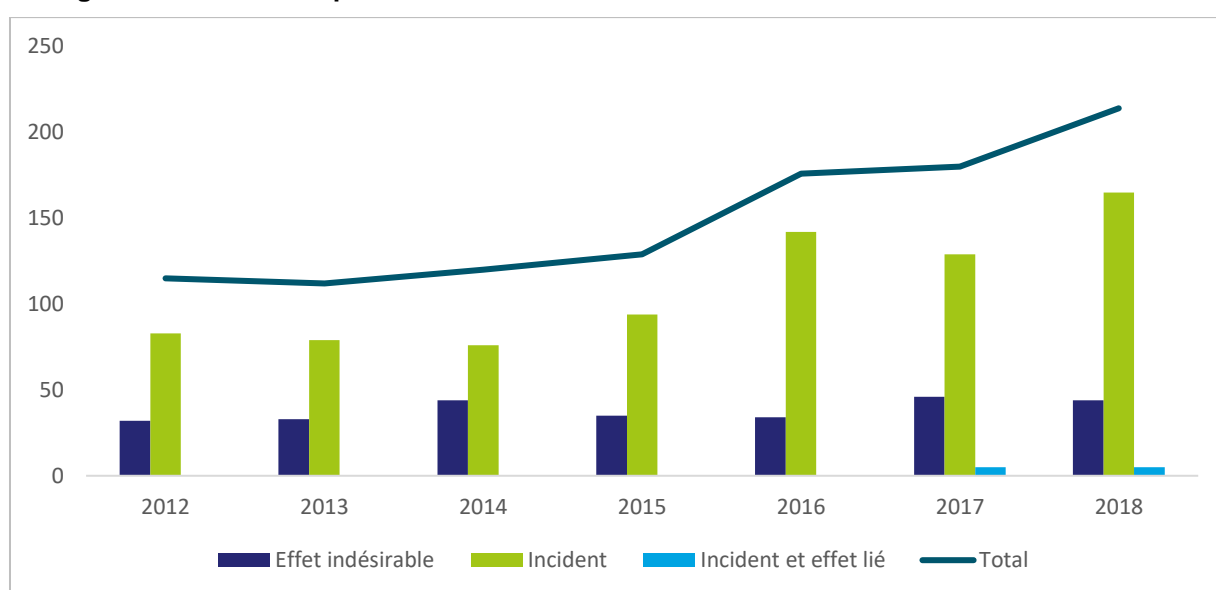
III.3.1 Les déclarations cellules

En 2018, 214 déclarations de biovigilance « cellules » (44 déclarations d'effets indésirables, 165 déclarations d'incidents et 5 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

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

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

Histogramme BIOV11: Répartition des déclarations cellules entre 2012 et 2018



III.3.2 Les effets indésirables (EI) cellules

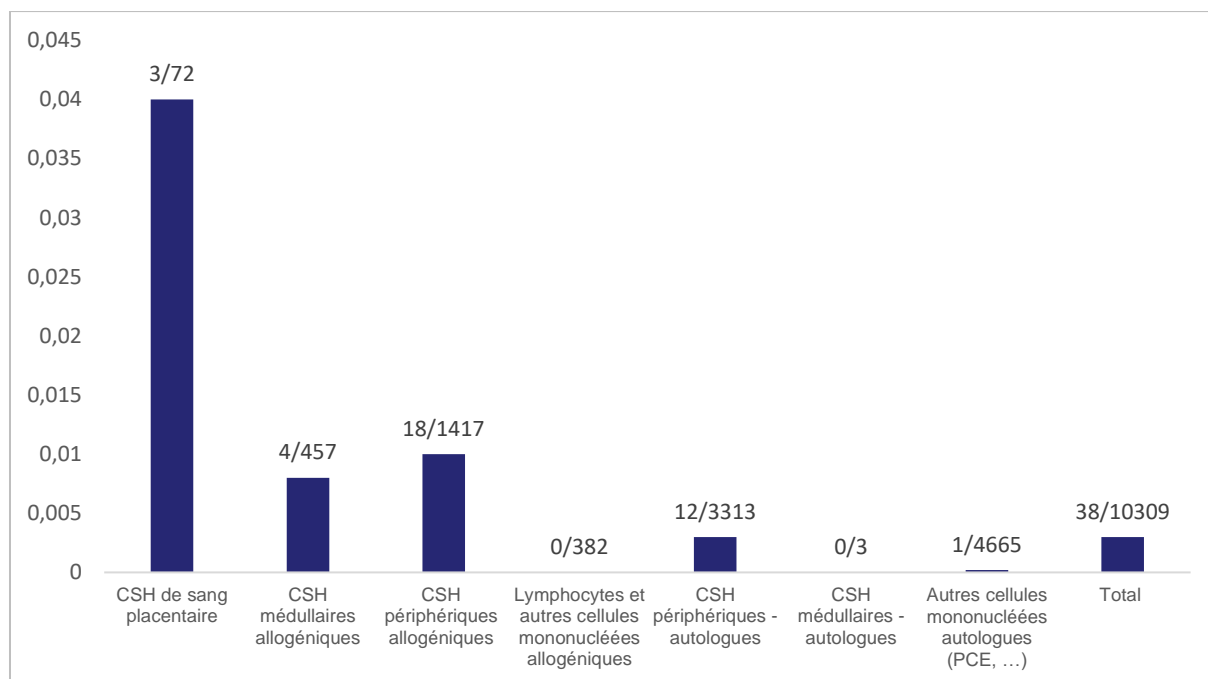
III.3.2.1 Chiffres généraux EI cellules

L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés, toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 0.003% (soit 1 effet indésirable toutes les 3000 greffes).

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

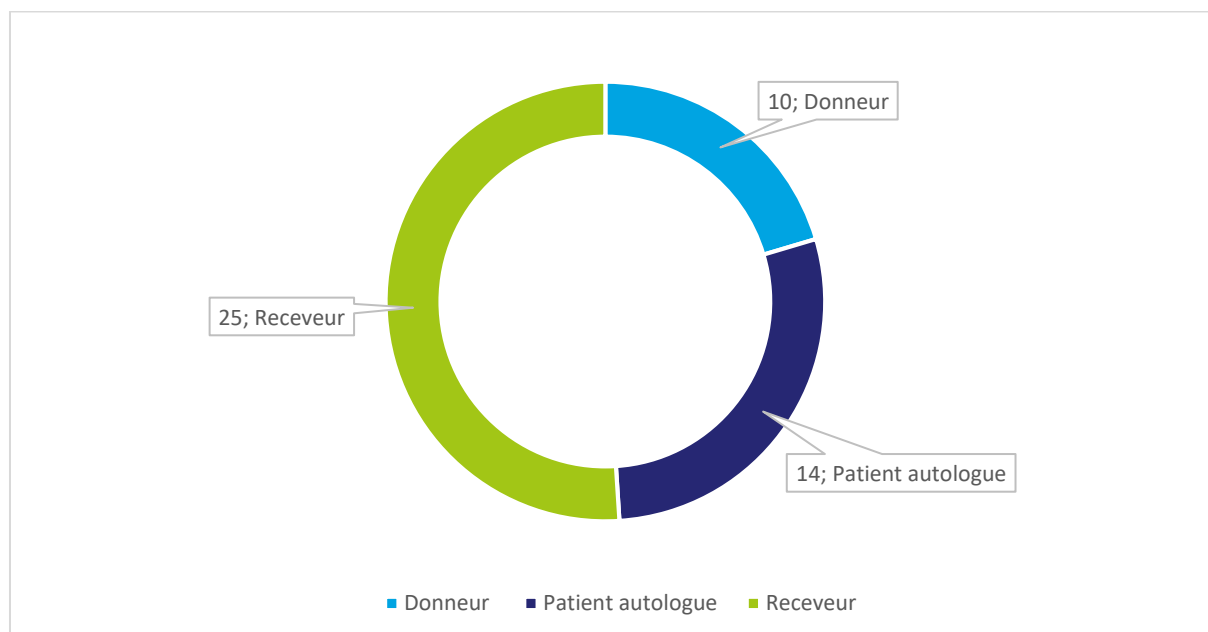
nombre de ces effets indésirables sont reportés dans la base professionnelle PROMISE et ne sont alors pas déclarés dans le système national de vigilance.

Histogramme BIOV12: Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)

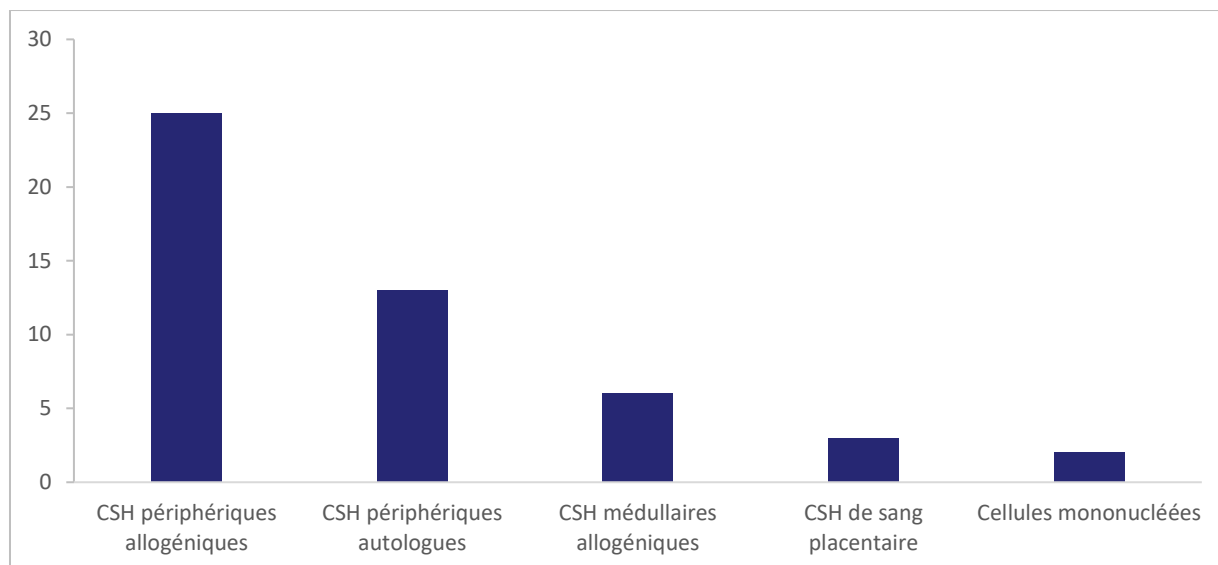


Les effets indésirables répertoriés concernent par ordre de fréquence : les receveurs (25 déclarations) puis les patients autologues (14 déclarations) et enfin les donneurs allogéniques apparentés et non apparentés (10 déclarations).

Figure BIOV2 : Répartition des EI par personne concernée en 2018



Histogramme BIOV13 : Nombre de déclarations d'effet indésirable (EI + I et EI lié) par type de greffon en 2018



III.3.2.2 Le typage des effets indésirables

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).

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

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

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

A. Les EI donneurs

Les effets indésirables « donneur » (10 déclarations) surviennent suite aux prélèvements de CSH issues de sang périphérique pendant ou après la stimulation par facteur de croissance et la cytophérèse.

Leur classification selon la typologie MedDRA est présentée dans le tableau suivant :

Tableau BIOV11 : EI cellules donneurs par SOC et par PT et par type de cellules prélevées en 2018

Effet indésirable	Cellules mono.	CSH méd. en intra-familial	CSH périph. allo. en intra-familial	CSH périph. allo. en non-apparenté	Total général
Affections cardiaques	1				1
Bradycardie	1				1
Bradycardie au cours de la cytophérèse					
Affections du système nerveux		1		1	2
Monoparésie		1			1
Monoparésie du bras droit dans les suites du don de MO. EMG montre une élongation du plexus C5-C7 post positionnement					
Réaction vagale				1	1
Malaise et gêne respiratoire suite à l'injection de la première dose de facteur de croissance					
Affections hématologiques et du système lymphatique			1	1	2
Neutropénie				1	1
Neutropénie isolée non compliquée sans complication infectieuse avec normalisation spontanée					
Thrombopénie			1		1
Thrombopénie isolée non compliquée					
Affections hépatobiliaires			1		1
Douleur thoracique			1		1
Douleurs thoraciques sans étiologie retrouvée					
Affections vasculaires		1			1
Phlébite		1			1
Phlébite à J10 de la veine poplitée ; évolution clinique favorable					
Infections et infestations			1		1
Grippe			1		1
Grippe ; prélèvement nasopharyngée positif grippe B					
Troubles du métabolisme et de la nutrition				1	1
Hypocalcémie				1	1
Paresthésies des extrémités, crampes, signe de Trousseau, signe de Chvostek, et modifications du tracé ECG sur le scope					
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			1		1
Myélome			1		1
Absence de l'électrophorèse des protéines lors du bilan d'aptitude ; a posteriori sur les échantillons prédon, présence d'un pic monoclonal (gammaglobulines)					
Total général	1	2	4	3	10

Concernant la déclaration « Myélome », il ne s'agit pas d'un diagnostic posé après le prélèvement mais d'une pathologie existante au moment du don et non dépistée lors du bilan d'aptitude du donneur. En

effet, il n'a pas été pratiqué lors du bilan d'aptitude du donneur, l'électrophorèse des protéines préconisée dans le bilan minimal du donneur de CSH (présenté au Conseil Médical et Scientifique de l'Agence de la biomédecine). La mesure corrective apportée dans les suites de cet événement a été la mise en place du bilan biologique et paraclinique minimal pré don de CSH (cf. tableau ci-dessous).

FigureBIOV3 : Bilan biologique prédon de CSH validé lors d'une saisine du 17 juin 2015 du Conseil Médical et Scientifique de l'ABM

<ul style="list-style-type: none"> • Numération formule sanguine (NFS), plaquettes • TP, TCA, Fibrinogène • Ionogramme sanguin : urée, créatinine, Na, K, Cl, Calcémie, Mg • Hémoglobine glyquée • Bilan hépatique : ASAT, ALAT, Bilirubine totale, Phosphatases alcalines, Gamma GT • Ferritinémie, coefficient de saturation de la sidérophiline • Electrophorèse des protides sériques 	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe ABO, Phénotype Rhésus et Kell • Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) • Hémolysines anti A et/ou anti B • Test de grossesse le cas échéant • Dépistage des maladies infectieuses transmissibles selon la réglementation en vigueur • Electrocardiogramme (et consultation cardio et échographie cardiaque après 50 ans) • Radiographie thorax F/P (si donneur âgé de > 50 ans)
--	--

B. Les EI receveurs

Les effets indésirables receveurs (25 déclarations) surviennent le plus souvent après des greffes de cellules souches périphériques (11 déclarations).

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

Tableau BIOV12 : EI cellules receveurs par SOC et par PT en 2018

	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	Total général
Affections cardiaques	1		1
Œdème aigu du poumon	1		1
Œdème aigu du poumon en fin de transfusion du greffon			
Affections du rein et des voies urinaires	1		1
Insuffisance rénale chronique	1		1
Insuffisance rénale terminale secondaire au traitement immunosuppresseur institué pour GVH grave			
Affections du système immunitaire	11		11
Maladie du greffon contre l'hôte dans le tractus gastro-intestinal	3		3
GVH digestive chronique			
GVH cortico résistante			
GVH grade 4			
Réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte	6		6
Hyperthermie, frissons, tachycardie			

Hyperthermie, frissons			
Hyperthermie, frissons			
Hypotension, éruption visage			
Hyperthermie			
Hyperthermie, frissons			
Hyperthermie			
Rejet de greffe de moelle osseuse	2		2
Rejet du greffon (USP) dans un contexte de réactivation EBV			
Rejet précoce puis non prise de greffe après 2 dons issus de même donneur			
Affections hépatobiliaires	1		1
Hépatite à adénovirus	1		1
Choc septique suivi d'une insuffisance hépatocellulaire (PBH met en évidence une hépatite à adénovirus avec syndrome hémorragique majeur et hémorragie méningée à 6 semaines post-greffe de CSH)			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	5	3	8
Échec de prise de greffe	5		5
Echec de prise de greffe			
Non prise de greffe et infection à EBV pendant la phase d'aplasie			
Non prise de greffe dans un contexte de primo-infection à EBV et infection HHV6			
Echec de prise de greffe, associée à une GVH corticorésistante			
Echec de prise de greffe dans un contexte de GVH médullaire et syndrome d'activation macrophagique			
Prise de greffe retardée		3	3
Incident : greffon prélevé en Thaïlande, à l'arrivée à l'UTC de greffe constatation que température de transport non conforme ; viabilité cellulaire à 87%. Effet indésirable : retard de sortie d'aplasie.			
Incident : greffon prélevé en Chine, temps de trajet long, qualification donneur incomplète au centre préleveur donc nécessité de congeler le greffon en attendant les résultats biologiques complémentaires ; viabilité des cellules CD34+ de 29%. Effet : retard de sortie d'aplasie			
Incident : quantité cellulaire du greffon insuffisante Effet indésirable : retard de sortie d'aplasie			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2		2
Syndrome myélodysplasique	2		2
Syndrome myélodysplasique chez receveur à 2 ans post-allogreffe avec un chimérisme 100% donneur			
Syndrome myélodysplasique chez receveur en post-allogreffe avec un chimérisme 100% donneur			
Total général	22	3	25

Les effets indésirables receveurs allogéniques cellules déclarés se divisent en 2 grands groupes :

- (1) Les réactions au moment de la greffe dont la gravité est faible,
- (2) Les échecs de prise de greffe et les rejets dont la gravité du fait de la survenue de complications concomitantes est plus importante et peuvent conduire au décès.

Dans le cadre d'une greffe de CSH, les EI post-greffe présentent pour beaucoup un caractère attendu et leur survenue n'entraîne pas systématiquement de signalement ou de déclaration.

C. Les EI patients autologues

Les effets indésirables « patient autologue » n'ont concerné que la greffe de CSH issues du sang périphérique à l'exception d'un évènement survenu après la greffe de cellules mononucléées.

Pour toutes les déclarations, les EI sont survenus en post-greffe.

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

Tableau BIOV13 : EI cellules patient autologue par SOC et par PT en 2018

	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	Total général
Actes médicaux et chirurgicaux		1	1
Cytaphérèse		1	1
Incident : perte d'un greffon de CSP autologues Effet indésirable : nécessité de prélever à nouveau le patient			
Affections du système immunitaire	6		6
Réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte	6		6
Malaise, tachycardie, diarrhées			
Frissons, hyperthermie, désaturation, céphalées			
Frissons, hyperthermie			
Douleurs thoraciques, frissons, hypotension			
Gêne respiratoire, paresthésies membres supérieurs			
Frissons, hyperthermie			
Affections du système nerveux	2		2
Épilepsie	1		1
En post transfusion greffon, perte de contact, myoclonies des 4 membres, perte d'urines, déficit post critique de > 45 minutes.TDM cérébral normal. Pas d'antécédents comitiaux			
Perte de connaissance	1		1
Au décours immédiat de l'injection du greffon, perte de contact verbal et visuel, sans clonies, sans morsure de langue, sans perte d'urines Le bilan est normal.			
Infections et infestations	1	1	2
Bactériémie		1	1
Incident : contamination du greffon à Staphylocoque epidermidis Effet indésirable : Hyperthermie, hémocultures positives à Staphylocoque epidermidis			
Septicémie	1		1
Septicémie			

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3		3
Fièvre	3		3
Hyperthermie isolée			
Hyperthermie isolée			
Hyperthermie isolée			
Total général	12	2	14

D. Conclusion EI cellules

Le nombre de déclarations d'effets indésirables cellules a discrètement diminué par rapport à l'année précédente et ce pour toutes les personnes pouvant être impliquées : les donneurs, les receveurs et les patients autologues.

Concernant les donneurs de cellules, l'actualisation des règles de bonnes pratiques (RBP) relatives au prélèvement de cellules du corps humain en vue d'une utilisation thérapeutique dont le texte final devrait être approuvé en 2019 pourrait permettre d'identifier plus aisément les dysfonctionnements ou les écarts en redonnant des cadres actualisés à la procédure de prélèvement (et donc à la prise en charge du donneur).

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

Par ailleurs, les EI déclarés sont hétérogènes tant du fait de leur typologie que de leur gravité. Pour les EI survenant chez les donneurs, ils doivent tous faire l'objet d'une déclaration puisque chez ces donneurs sains aucun EI n'est attendu ou acceptable et que leur survenue doit être analysée pour éviter leur récurrence. Pour les EI survenant chez les receveurs de CSH allogéniques et les patients recevant des CSH autologues, l'hétérogénéité mise en évidence par les tableaux ci-dessus, montrent la nécessité de mettre à disposition pour les CLB des outils d'aide à la déclaration – référentiels de risques, formation en ligne – qui permettront certainement d'homogénéiser les déclarations pour envisager une analyse rétrospective de ces événements et la diffusion de recommandations d'amélioration des pratiques. Ces outils permettront également d'avoir une meilleure vision des EI à une échelle nationale, ce qui ne peut être le cas aujourd'hui.

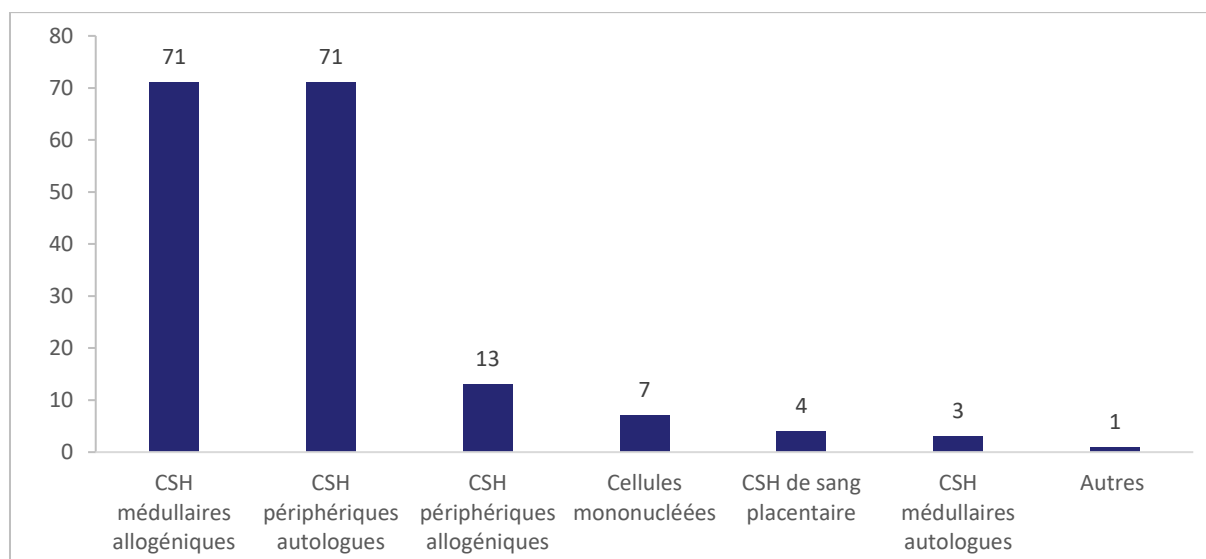
III.3.3 Les incidents (I) cellules

III.3.3.1 Chiffres généraux incidents cellules

En 2018, 165 déclarations d'incident et 5 déclarations d'incident et d'effet lié ont été reçues dont la plus grande majorité concerne les greffons de CSH autologues issues du sang périphérique et les greffons de CSH médullaires allogéniques soient 71 déclarations pour chaque type de greffons.

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

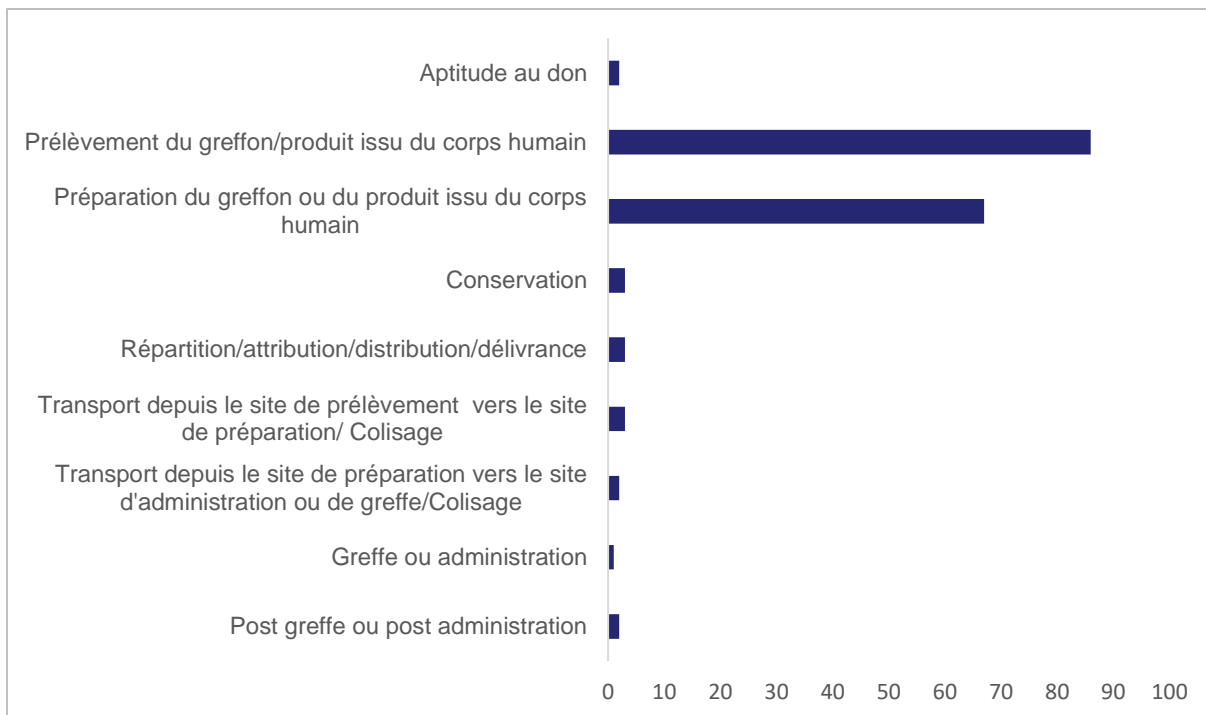
Histogramme BIOV14: Répartition des déclarations cellules incident par type de greffon en 2018



III.3.3.2 Le typage des incidents

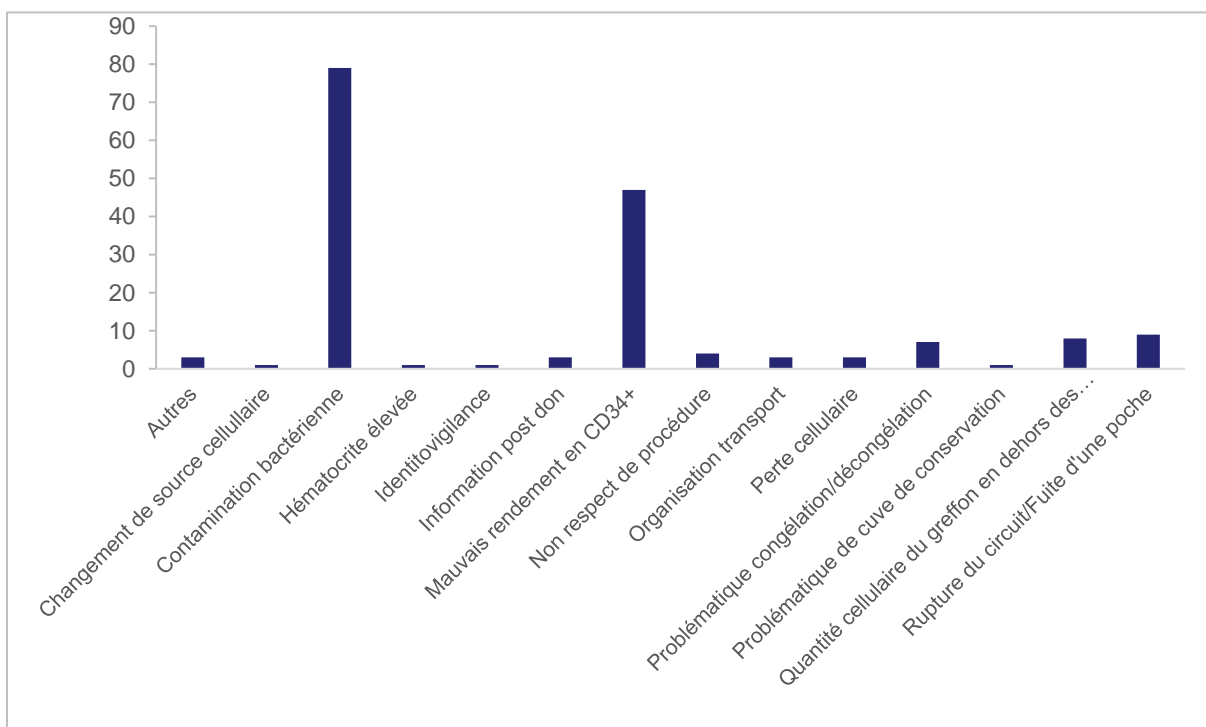
Les incidents ont été typés par étape de survenue. Quand celle-ci n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident : le plus fréquemment les incidents surviennent lors du prélèvement et de la préparation du greffon.

Histogramme BIOV15 : Répartition par étape des déclarations incident cellules en 2018



Afin d'identifier plus précisément ces incidents et les regrouper en catégories d'intérêt pour l'analyse, ces incidents ont été réunis selon une typologie détaillée dans l'histogramme ci-après. Cette typologie est non stabilisée et en cours de test à l'Agence de la biomédecine.

Histogramme BIOV16 : Répartition par sous-type des incidents cellules en 2018

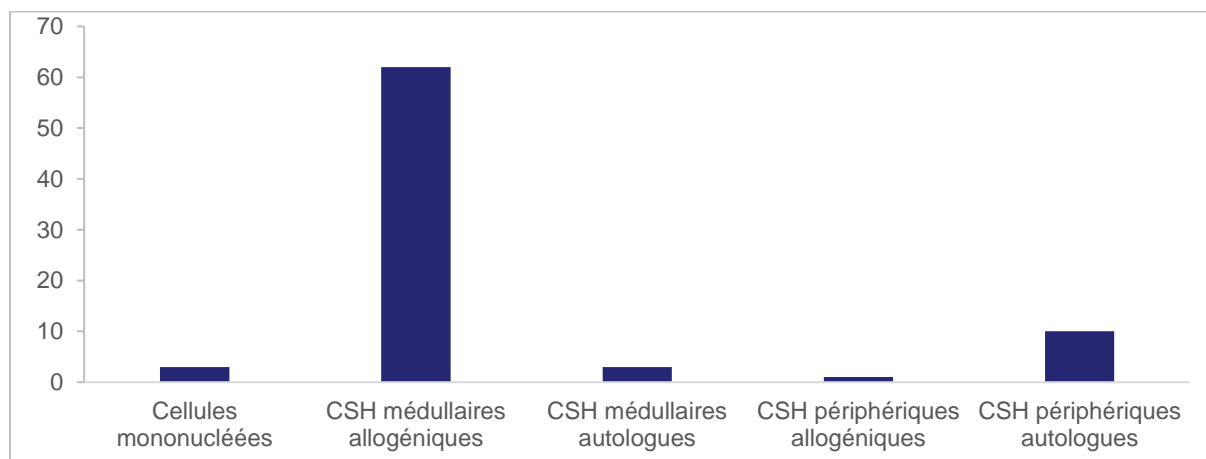


Deux catégories se détachent très nettement de l'ensemble des déclarations et sont directement corrélées avec les types de greffons impliqués dans les déclarations : les contaminations bactériennes (qui concernent majoritairement les greffons de CSH médullaires allogéniques - 62 déclarations) et les mauvais rendements en CD34+ (qui concernent majoritairement les greffons de CSP autologues – 46 déclarations).

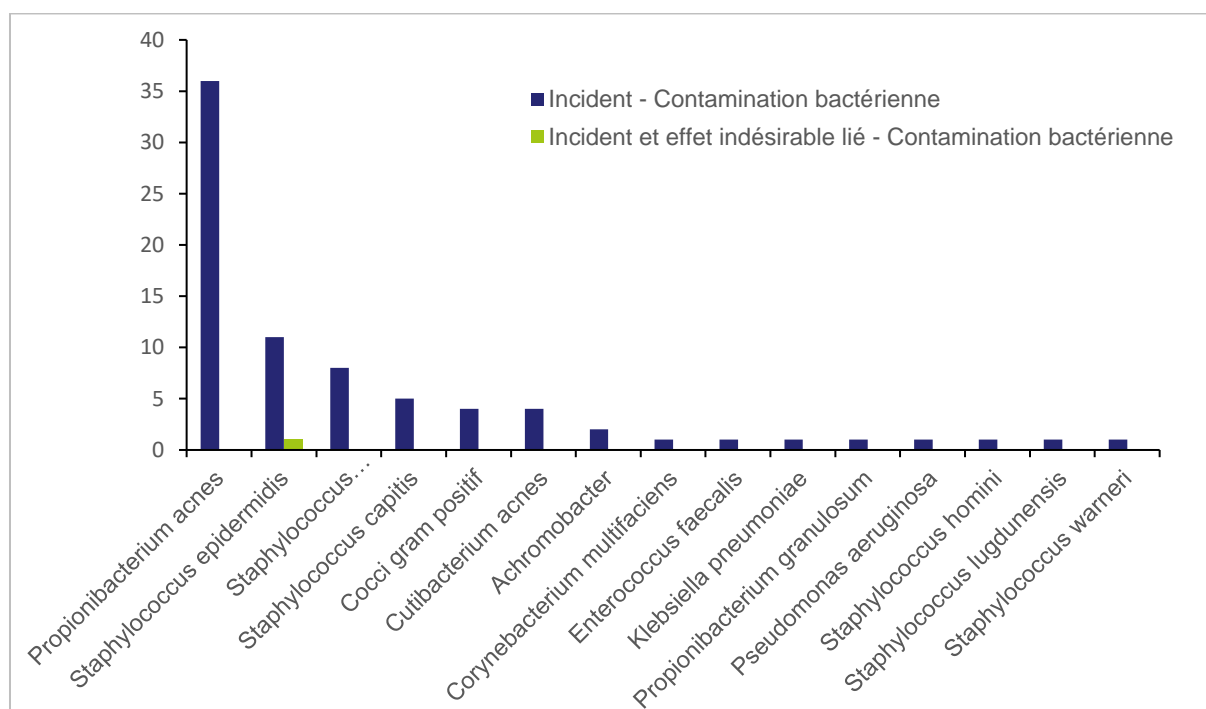
A. Contaminations bactériennes des greffons de CSH

Les contrôles bactériologiques positifs constatés (79 déclarations) sur les greffons de CSH concernent essentiellement les greffons de CSH médullaires et sont le plus souvent le fait de germes commensaux de la flore cutanée comme reporté sur les deux diagrammes ci-dessous. Ces contaminations, constatées régulièrement dans les rapports de biovigilance des années précédentes reflètent vraisemblablement un défaut persistant dans les procédures de prélèvement des CSH médullaires. Il pourrait être nécessaire de revoir les procédures de prélèvement avec les professionnels concernés.

Histogramme BIOV17: Répartition des contaminations bactériennes par type de greffons



Histogramme BIOV18 : Répartition des germes identifiés dans les déclarations « contaminations bactériennes »



B. Mauvais rendement en cellules CD34+ après décongélation

Les cellules CD34+ sont des composantes essentielles du produit de thérapie cellulaire. La prise de greffe est en partie corrélée au taux de cellules CD34+ injectées. Le rendement de CD34+ reflète l'efficacité du processus de transformation et de stockage du produit de thérapie cellulaire (PTC). Bien que ce point ne fasse pas l'objet d'un standard validé, il est considéré que les valeurs seuils suivantes sont habituellement admises comme critères de conformité et sont donc proposées comme cibles pour le rendement de CD34+, à savoir pour les produits de thérapie cellulaires autologues avec cryoconservation : > 70%.

Parmi les incidents « cellules » déclarés en biovigilance, les « mauvais rendements en CD34+ après décongélation » ont représenté environ un quart des déclarations « incident » (47 déclarations) en 2018. Il s'agissait le plus souvent d'événements pour lesquels le rendement était < 70% et la quantité cellulaire en CD34+ en dessous des caractéristiques requises.

Par ailleurs, ce type d'incident n'a concerné que des greffons de CSH périphériques autologues, et un seul greffon de cellules mononuclées, et n'a pas entraîné d'effet indésirable associé.

Au cours du COVI (Comité de Vigilance tissus-cellules-lait) de 2017, les experts avaient acté qu'une réflexion serait utile sur cette thématique des mauvais rendements en CD34+, post décongélation dans un but d'harmonisation des pratiques de gestion de ces dysfonctionnements à répétition (à déclarer ou non). Ainsi, 2 représentants cellules du COVI et un biostatisticien (ABM) ont été sollicités pour identifier les critères d'une enquête nationale à réaliser auprès de l'ensemble des unités de thérapie cellulaire et valider la méthodologie d'une telle étude.

C. Problématiques de congélation/décongélation

En 2018, 7 incidents survenus lors de la congélation (6) et de la décongélation (1) de CSH et impliquant un appareil de descente programmée en température ont été déclarés en biovigilance.

Tableau BIOV14 : Déclarations concernant les étapes de congélation et décongélation

Description initiale	Résultats des investigations	Total
Congélation		1
Lors de la procédure de congélation programmée le dernier palier de la descente en température n'a pas eu lieu. Il y a eu une montée en pression de la bonbonne de réserve d'azote suite à une mauvaise ouverture d'une valve de la bonbonne.	Il est évoqué une erreur humaine, la procédure de congélation ayant été démarrée sans que l'opérateur se soit assuré de l'ouverture de la vanne d'alimentation du réservoir qui habituellement reste ouverte. La congélation des 2 poches de CSP autologues a été réalisée suivant une procédure dégradée (utilisation du congélateur -80°C). Le patient a pu être greffé et est sorti d'aplasie.	1
Congélation		1
Cytaphérèse prélevée pour un patient ; la quantité cellulaire du greffon répond aux caractéristiques de l'unité de thérapie cellulaire. Oubli des 2 poches de cytophérèse dans le digitcool à la fin de la congélation avec remontée de la T° du digitcool à -13°C.	Il est évoqué une erreur humaine dans un contexte de surcharge de travail importante. Il est ensuite ajouté à la procédure de congélation un item de surveillance à cocher pour éviter tout oubli. Une surveillance plus poussée des lancements de congélations va être effectuée dans les mois qui suivent l'incident.	1

Congélation		1
Lors de la congélation de greffons de cellules souches hématopoïétiques, la descente contrôlée en température de la cuve a été brusquement interrompue à - 15°C en raison d'une panne de l'électrovanne d'alimentation en azote.	Il est évoqué un défaut technique, le fournisseur d'électrovanne et le service technique ont été contactés pour identifier l'origine du problème. Le compte rendu du fournisseur faisait état d'un accident isolé. Par ailleurs une déclaration de matériovigilance a été émise suite à la survenue de cet événement pour laquelle il n'a pas été reçu de conclusion à ce jour. Cet incident a impliqué 7 poches de CSP autologues et concernait 3 patients. Deux des patients ont pu être greffés et sont sortis d'aplasie. Pour le 3ème patient, un changement de prise en charge thérapeutique a été décidée par l'équipe de greffe (radiothérapie).	1
Congélation		1
Après la mise en place du greffon dans l'appareil de descente en température, il a été constaté que la vanne du réservoir d'alimentation de l'appareil est restée fermée ce qui ne permettait pas l'alimentation en azote. Cet incident a entraîné une perte de 2 poches de CSP autologues.	Il est évoqué une erreur humaine, la procédure de congélation ayant été démarrée sans que l'opérateur se soit assuré de l'ouverture de la vanne. Le patient a finalement été reprélevé. Les procédures ont été revues.	1
Congélation		1
La vanne du réservoir d'alimentation en azote de l'appareil de descente programmée en température est restée fermée ce qui ne permettait pas l'alimentation en azote. L'unité disposait d'un second appareil qui n'a pas pu être utilisé puisque le PC qui pilote cet appareil était hors service.	Il est évoqué une erreur humaine, la procédure de congélation ayant été démarrée sans que l'opérateur se soit assuré de l'ouverture de la vanne d'alimentation du réservoir qui habituellement reste ouverte. La congélation des 2 poches de CSP autologues a été réalisée suivant une procédure dégradée, les cellules sont restées 40 min dans le DMSO à 7°C. Il est ensuite ajouté à la procédure de congélation un item de surveillance à cocher pour éviter tout oubli. Une surveillance plus poussée des lancements de congélations va être effectuée dans les mois qui suivent l'incident.	1
Congélation		1
La synthèse de production de la 3e cytophère fait apparaître une courbe de congélation non conforme (réchauffement de la cuve et de la poche sans explication retrouvée). La décision est prise de décongeler cette 3e cytophère à part.	Il est évoqué un problème matériel pour expliquer la survenue de cet événement. Le système d'alarme n'a pas fonctionné, la cause la plus probable retenue est la présence d'une poche de suremballage lors de la congélation et qui aurait faussé les informations faisant état d'un dysfonctionnement. Ces poches sont donc désormais mises après la congélation, juste avant le transfert en cuve d'azote.	1
Décongélation		1
Lors de la décongélation, la machine chauffe anormalement ; cette anomalie n'a été constatée que lorsque le bérêt de la machine a été sorti à la fin de la procédure.	Il est évoqué un problème de matériel après la visite du technicien envoyé par le fabricant de la machine concernée : il s'agit d'un décalage de quelques millimètres dans l'alignement du bol, ce qui a provoqué la surchauffe lors de la centrifugation. La cause de ce léger décalage est non connue. Un nouveau réglage et un nouvel alignement sont réalisés. Il est désormais prévu de faire une vérification de l'alignement à chaque maintenance préventive.	1
Total général		7

On constate que, pour certaines de ces déclarations, les causes immédiates qui ont été évoquées étaient le plus souvent des erreurs humaines. L'objet de l'enquête qui suit un événement indésirable est d'identifier l'ensemble des autres causes directes et indirectes qui contribuent ou qui ne permettent pas

d'empêcher la survenue de ces évènements en faisant par exemple, le point sur les procédures, les checklists existantes, l'organisation et l'environnement du service afin de vérifier si les mesures ou les situations qui ont contribué à la survenue de ces évènements ont bien été prises en compte pour éviter leur récurrence et en ne laissant pas la seule « erreur humaine » comme explication à sa survenue mais plutôt comme la coexistence de plusieurs facteurs, tels que l'organisation du service, l'existence ou non de procédure, la charge de travail au moment de l'évènement...

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

C. Incident impliquant des cuves de conservation

Une seule déclaration de biovigilance a été émise en 2018 concernant un incident impliquant une cuve d'azote avec remontée en température des produits de thérapie cellulaire qu'elle contenait. Cet évènement n'a impliqué que 3 patients ; il s'agissait d'une cuve contenant des produits présentant des caractéristiques particulières (marqueurs viraux positifs).

Pour un des patients, un nouveau prélèvement a été reprogrammé (greffon satisfaisant-pas de nouvelle greffe à ce jour) ; pour les deux autres, les greffons ont été conservés bien que leur utilisation ne soit pas programmé.

Une enquête a été menée en collaboration avec le fournisseur pour échanger sur leurs conclusions d'analyse, voici les mesures correctives proposées :

- Revue des points à tester lors des maintenances régulières (niveau et pression dans la cuve et contrôle de la courbe de contact sec),
- Mise en place d'une procédure d'alarme impliquant les services techniques et réalisation régulière de test de déclenchement des alarmes,
- Rédaction des procédures impliquant les différents acteurs.

Addendum

En 2017, une déclaration faisait état du même type d'incident n'avait pas été détaillée dans le rapport, la voici décrite ci-dessous.

Une remontée en température d'une cuve d'azote n'a pas fait l'objet d'un signalement immédiat par le système d'alarme à la personne d'astreinte comme prévu. Un problème informatique a été identifié par la société en charge du logiciel du système et a retardé de plus de 5h le signalement de cet incident. Du fait de ce décalage, la remontée en température a continué jusqu'à -109°C. Les poches ont été soumises à une température oscillant entre -120 et -109 pendant 7 heures environ avant de redescendre.

Des tests de viabilités effectués sur tubulures et poches ne montrent pas une dégradation évidente de la viabilité et des rendements. 172 poches pour 54 patients sont concernées.

La remise à niveau du logiciel avait été décidé avant l'incident et devait être faite dans le mois suivant. Des mesures correctives ont été mises en place dont en outre :

- Mise en place d'une procédure de vérification hebdomadaire de la chaîne d'alarme ;
- Mise en place d'une procédure de mise en cuve des greffons : 2 personnes (double signature de la mise en cuve) pour assurer une double vérification et renforcer la sécurité du personnel.

Dans les suites de cet événement, 7 poches ont été décongelées dont 6 autogreffes, les viabilités retrouvées étaient en adéquation avec les valeurs habituellement attendues par l'unité de thérapie cellulaire concernée.

D. Quantité cellulaire du greffon en dehors des spécifications requises

Ce type de problématique a concerné 9 déclarations en 2018 ; elles ont été rapportées pour tout type de greffon, médullaire (4 décl.), issu de sang périphérique autologue et allogénique (4 décl.) et cellules mononuclées (1 décl.). Souvent, les résultats de l'enquête ne mettent pas en évidence de cause apparente ni ne permettent de mettre en place des mesures correctives adaptées.

En effet, pour les greffons de CSH médullaires, par exemple, la perte de qualité (diminution de la concentration cellulaire) de ce type de greffon est constatée dans la plupart des centres donneurs nationaux et internationaux sans qu'un facteur unique n'ait été identifié ; la perte de la compétence des équipes de prélèvements est parfois évoquée.

E. Rupture du circuit/Fuite d'une poche

Ce type d'évènement a été signalé dans 9 déclarations ; le plus souvent sur des produits congelés notamment les unités de sang placentaire (4 décl.) ou des greffons de CSP autologues (2 décl.). Il y est décrit la mise en évidence de fuites dues à la présence de fissures sur les poches. La perte de produit constatée alors est le plus souvent modérée et les contrôles bactériologiques effectués n'ont pas retrouvé de contamination.

Des fuites ont aussi été déclarées à 2 reprises pour des greffons autologues de cellules mononuclées dans le cadre de la photochimiothérapie extracorporelle à la phase de préparation du greffon au laboratoire de thérapie cellulaire et ont impliqué la même marque de matériel. Ces événements ont l'objet d'une déclaration conjointe en matériovigilance.

F. Autres types incidents

▪ Perte cellulaire

Ce type d'évènement (perte cellulaire lors de l'étape de désérythrocytation) est survenu pour 3 déclarations et n'a impliqué que des greffons de CSH médullaires. Les mécanismes responsables de la perte cellulaire n'ont pas toujours pu être identifiés.

- Décl.1 : Pendant la désérythrocytation, au 3^{ème} tour de centrifugation, l'alarme se met en marche et entraîne l'arrêt de la centrifugation. Après la réinstallation d'un nouveau kit, la procédure est redémarrée mais il y a une perte importante de cellules nucléées totales (TNC). Le patient est sorti d'aplasie à J14.
- Décl.2 : Il y a eu perte en TNC constatée au décours du process sans qu'aucun accident visible n'ait été mis en évidence. Le greffon a tout de même été utilisé et le patient est sorti d'aplasie à J14.
- Décl.3 : Il y a eu perte en TNC constatée au décours du process sans qu'aucun accident visible n'ait été mis en évidence. Le greffon devait être congelé après sa préparation et il a été finalement décidé de ne pas l'injecter au receveur. Un don familial a été envisagé secondairement.

▪ Non-respect des procédures

Ce type d'évènement est survenu pour 5 déclarations dont voici le résumé ci-dessous.

- Décl.1 : Allongement du délai d'utilisation de la poche d'un greffon entraînant un dépassement de la péremption de la poche, il n'y a pas eu d'EI associé.
- Décl.2 : Les documents de l'aptitude et de la qualification du donneur ont été adressés au centre greffeur alors que le dossier était incomplet. Le conditionnement avait commencé quand cela a été découvert. En attendant de récupérer la totalité du dossier, le conditionnement a été suspendu et la greffe repoussée. Des mesures correctives ont été mises en place : la procédure de validation de l'aptitude finale du donneur a été modifiée avec notamment un double contrôle par le médecin du centre de santé et l'hématologue clinicien.
- Décl.3 et 4 : Discordance entre prescription et délivrance du produit : toutes les poches ont été décongelées en une seule fois alors que la prescription indiquait la réalisation de deux greffes.
- Décl.5 : Un greffon a été laissé dans le passe plat ; la procédure de conservation n'a pas été respectée. Un rappel de la procédure a été fait à l'équipe ainsi que l'acquisition d'un nouveau matériel (réfrigérateur) permettant de stocker les poches immédiatement sans transfert dans un passe-plat.

▪ Information post don

Deux déclarations ont signalé la mise en évidence d'une information post don :

- Infection chez un donneur une semaine après la greffe (panaris) sans retentissement pour le receveur ;

- Infection chez le donneur au décours immédiat de la cytophérèse (grippe) sans retentissement pour le receveur.
- Problématiques de transport
Trois déclarations ont été reçues en 2018 pour des événements survenus pendant le transport du centre de prélèvement étranger vers le centre de greffe en France.
 - Décl.1 : La glacière utilisée pour le transport (transport longue distance Thaïlande-France) n'était pas adaptée et la température du greffon a été relevée non conforme à l'arrivée au Laboratoire de Thérapie Cellulaire du centre greffeur. La viabilité du greffon a été retrouvée à 87%. La sortie d'aplasie est >J15.
 - Décl.2 : Le coursier chargé de récupérer le greffon a été envoyé à un autre centre donneur que celui où avait lieu le prélèvement effectif (Fort North- USA au lieu de Dallas) ; de ce fait le temps de transport a été très allongé avec une arrivée du greffon 38 heures après le prélèvement et une distribution du greffon 41 heures après. La sortie d'aplasie a eu lieu à J+21. L'erreur de destination du coursier a été provoquée par une adresse erronée sur la documentation fournie par le registre concerné. Cet événement lui a été signalé et des mesures correctives mises en place.
 - Décl.3 : Congélation d'un greffon de CSP dont le transport a été long (Chine-Paris) ; la congélation a été rendue nécessaire du fait d'une qualification du donneur devant être complétée. A la décongélation, les résultats de contrôle qualité du produit décongelé sont non conformes aux spécifications. La sortie d'aplasie au lieu à J+26.
 - Problématique d'identitovigilance
Une déclaration a été émise concernant ce type de problématique et faisait état d'une discordance d'étiquetage entre les documents donneurs et la poche du greffon de CSP importées. L'enquête a mis en évidence des anomalies dès les échanges entre les différents registres et des mesures correctives ont été mises en place. Par ailleurs, le problème a été signalé au registre étranger concerné.
 - Hématocrite du greffon trop élevé
Une déclaration faisait état d'un greffon contrôlé au centre greffeur avec un hématocrite trop élevé compte tenu de l'incompatibilité majeure de la greffe. Le centre préleveur étranger avait connaissance de cette incompatibilité et avait signé un document dans lequel il lui était demandé d'essayer d'avoir l'hématocrite la plus basse possible.

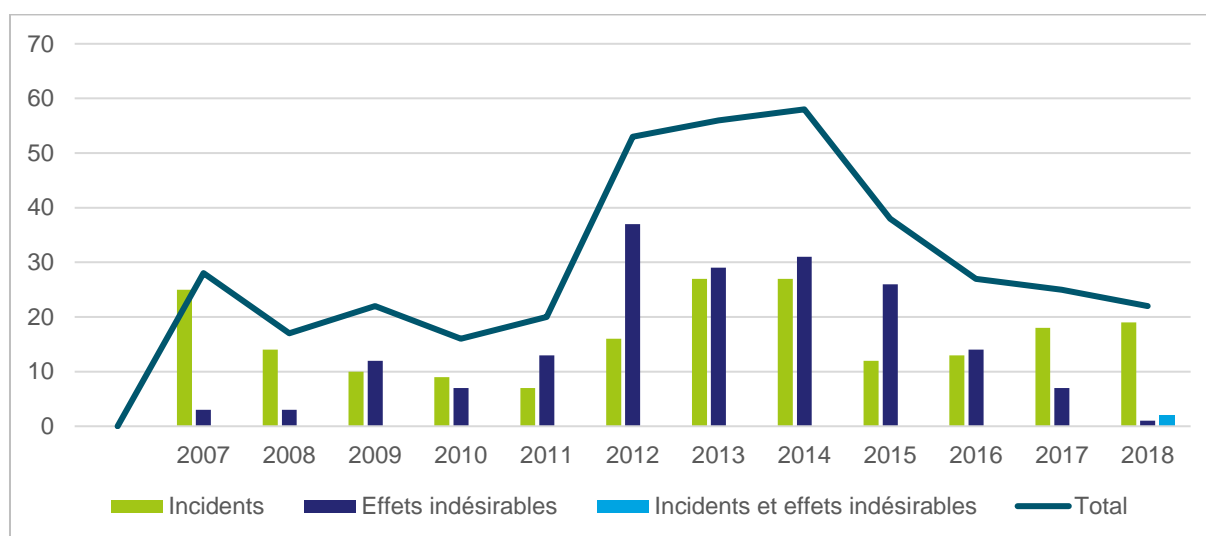
III.4 Biovigilance Tissus

III.4.1 Les déclarations tissus

Le nombre de déclarations d'évènements indésirables concernant les tissus reste particulièrement faible (22 déclarations) au regard du nombre de produits greffés ; par ailleurs, en 2018 ce nombre est légèrement supérieur à celui observé en 2017.

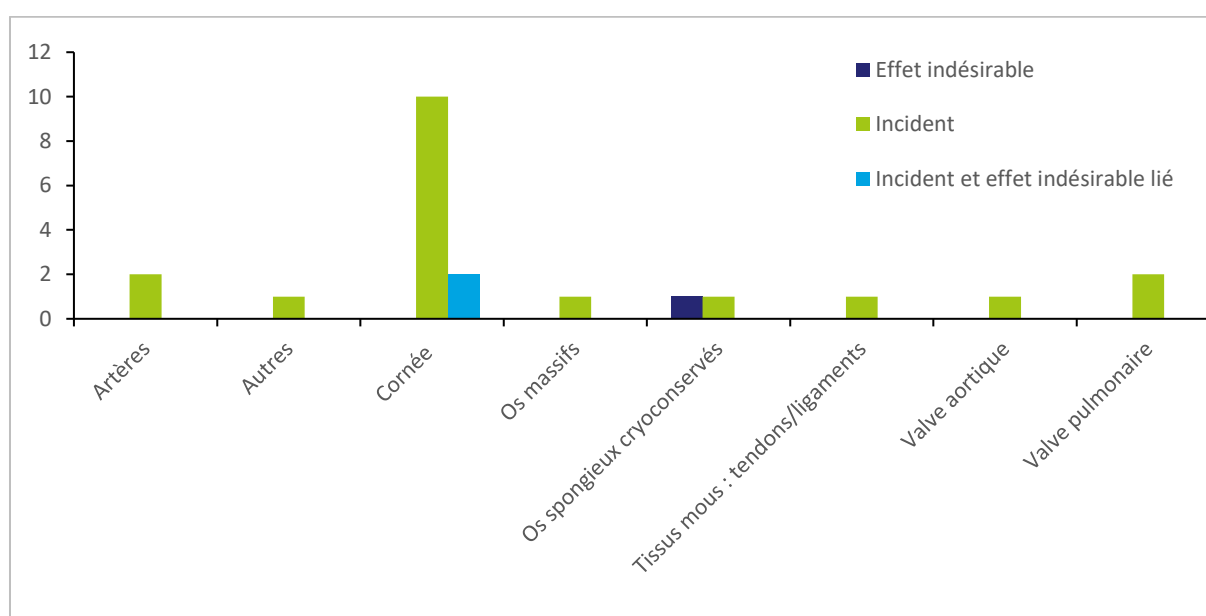
Ceci pourrait être expliqué d'une part, par une sécurité relative des greffons qui suivent des processus de préparation robuste, et d'autre part, du fait d'une sous notification des effets indésirables attendus dans le cadre de la prise en charge des patients.

Histogramme BIOV18 : Evolution des déclarations « tissus » depuis 2007



En 2018, les déclarations concernent essentiellement les greffes de cornées (10 déclarations) comme le montre l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV19 : Répartition des déclarations par type de tissu



La déclaration d'effet indésirable enregistrée en 2018 concerne une Infection à *Pseudomonas aeruginosa* à J3 post opératoire dans le cadre de la greffe d'un os spongieux cryoconservé. Les contrôles bactériologiques du greffon étaient négatifs. Une enquête menée par le correspondant local de biovigilance et le CLIN (Comité de lutte contre les infections nosocomiales) au sein de l'établissement a permis d'exclure l'imputabilité du greffon et d'identifier l'origine environnementale de l'infection.

III.4.2 Les déclarations « cornées »

Les déclarations cornées (12 déclarations) sont le fait de 10 incidents et 2 incidents et effets liés.

Toutes sont résumées ci-dessous.

Les incidents « cornées » ont concerné :

A l'étape de la qualification du donneur

- Non prise en compte de l'existence de contre-indication au don (donneur né en Grande Bretagne en 1946), les cornées ont été détruites.

A l'étape de la préparation du greffon ou du produit issu du corps humain

- Contamination de milieu de conservation d'une cornée à *Staphylococcus hominis* ; les résultats ont été obtenus après la greffe ; il n'a pas été signalé d'effet indésirable en rapport avec cet incident.

A l'étape de la conservation

- L'intérieur du congélateur contenant des milieux de conservation des cornées a été découvert givré, la variation de température est estimée à une quinzaine de degrés. La banque de tissus ayant été alertée, les cornées prélevées placées dans des flacons ayant potentiellement subi cette variation ont été rapidement transférées dans un autre milieu de conservation. De son côté la pharmacie a commandé en urgence de nouveaux milieux de conservation et a détruit ceux ayant subi les changements de température.

A l'étape de la répartition/attribution/distribution/délivrance

- Distribution d'une cornée à 1900 cellules/mm² alors que la prescription notifiait une cornée à 2100 cellules/mm².
- Défaut de communication et quiproquo lors de la commande de greffons cornéens entraînant la préparation de 3 cornées alors qu'il n'y en avait que 2 de demandées. La conséquence a été la perte d'un greffon cornéen pour lequel il n'a pas été possible de trouver un autre receveur dans les temps impartis.
- Greffe d'une autre cornée que celle initialement prévue ; l'erreur a été mise en évidence lors du rangement de l'étuve ; il n'y a pas eu d'impact sur le patient car la cellularité de la cornée était conforme à la demande du médecin greffeur et issue du même donneur.

A l'étape de la greffe ou administration

- Arrêt du programme opératoire du fait d'une panne de ventilation au bloc ; annulation au dernier moment de la greffe de cornée ce qui a entraîné une destruction de plusieurs greffons cornéens prévus pour le jour même et déjà préparés.

En post-greffe

- Contamination des liquides de déturgescence et de la collerette du donneur qui sont retrouvés positifs ; les résultats ne sont pas transmis par le laboratoire de bactériologie à la banque de tissus. L'annulation de la greffe n'était plus possible. A l'issue de cet évènement une analyse 5M menée au sein de la banque a permis d'identifier les points de défaillance et de réviser les procédures de communication entre la banque de tissus et le laboratoire de bactériologie.
- Contamination des liquides de déturgescence et de la collerette du donneur retrouvés positifs à *Candida albicans*, il n'y a pas eu de transmission de ce résultat positif par le service de microbiologie au chirurgien. Cette contamination a entraîné une infection bactérienne et fongique de l'œil en post-greffe nécessitant une reprise chirurgicale chez le receveur. Cette déclaration a été saisie en tant qu'incident et effet indésirable lié, sachant que des séquelles irréversibles chez le patient avec une diminution de l'acuité visuelle.
- Information post don : le donneur présentait des antécédents de carcinome de la prostate et de cancer du côlon ; du fait de l'indication de cette greffe (patch scléral) et de la proximité de la sclère avec la choroïde, il est décidé de procéder à l'ablation de ce greffon.
- Information post don : des résultats anatomopathologiques du donneur mettent en évidence l'existence d'un lymphome B ; une des cornées toujours en banque est détruite, l'autre a été greffée et l'équipe ainsi que la patiente ont été informées. La décision finale a été de ne pas planter la cornée, à ce jour aucun effet n'a été observé chez la patiente.

III.4.3 Les déclarations « artères »

Les incidents « artères » (2 déclarations) ont concerné :

A l'étape de prélèvement du greffon

- Une contamination bactérienne d'un greffon de tissu artériel décongelé a été déclarée. Les résultats bactériologiques ont été obtenus après la greffe. Il n'a pas été signalé d'effet indésirable en rapport avec cet incident.

A l'étape de conservation

- Une perte de plusieurs greffons suite à un défaut du conditionnement ne garantissant plus la stérilité des greffons à la sortie de la cuve d'azote a été déclarée. Des questions ont été posées au correspondant local de biovigilance concernant les circonstances de survenues de ces dommages. A ce jour ces questions sont restées sans réponses.

III.4.4 Les autres déclarations

Les autres incidents « tissus » déclarés ont concerné :

A l'étape du prélèvement du greffon

- Contamination d'une valve pulmonaire à *Staphylococcus epidermidis*, résultats reçus à J1 post-greffe. Les résultats ainsi que l'antibiogramme ont été adressés immédiatement au médecin greffeur. Nous n'avons pas reçu à ce jour d'informations complémentaires sur l'évolution clinique du receveur ni sur les mesures correctives mises en place.
- Contamination du liquide de conservation d'un greffon de valve pulmonaire positif à *Propionibacterium acnes*. Les résultats des contrôles bactériologiques ont été adressés au médecin greffeur et un traitement antibiotique a été instauré chez le receveur.
- Contamination d'une tête fémorale n'ayant pas entraîné d'effet chez le receveur.

A l'étape de préparation du greffon

- Fuite de la poche contenant un tendon au moment de sa décongélation. Observation d'un os coupant dans la poche. Le greffon a été immédiatement transféré stérilement dans une autre poche avant l'étape de lavage. Le médecin greffeur a été informé. Aucun effet en lien avec cet incident n'a été constaté chez le receveur.
- Décongélation et distribution en urgence d'une crosse aortique au lieu d'une bifurcation aortique. L'inversion des deux produits (issus du même donneur) a eu lieu au moment du prélèvement ou au moment de la congélation. L'erreur n'a pas été relevée lors de la décongélation. C'est le chirurgien qui s'en est aperçu au moment de l'implantation. Une décongélation en urgence d'une bifurcation aortique a été proposée mais le chirurgien a préféré implanter une prothèse. Une analyse 6 M a été réalisée avec les techniciens de la banque et a permis de conclure à une probable inversion de l'identification des cryokits contenant les greffons au moment du prélèvement.

A l'étape de conditionnement

- Cassures au niveau des contenants primaire et secondaire contenant le greffon de tête fémorale congelée ; ces cassures ont été constatées au moment de la réception au centre greffeur. Le greffon n'a pas pu être utilisé et a dû être remplacé par des produits osseux lyophilisés pour assurer l'opération prévue. Le service greffeur a contacté la banque de tissus pour l'informer de cette anomalie et a renvoyé la tête fémorale. Après enquête, les cassures constatées semblent être dues à un choc.

III.5 Biovigilance Lait

III.5.1 Les déclarations Lait

Seules 6 déclarations d'incidents et d'effets indésirables en lien avec les activités liées au lait maternel à usage thérapeutique ont été adressées en biovigilance durant l'année 2018. 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) et dès qu'un accident ou une erreur sur le processus de préparation du lait allant de la validation du lot jusqu'à l'administration chez un nourrisson ont pu occasionner un risque d'effet indésirable, une perte importante du lait maternel, ou que leur fréquence de survenue semble anormalement élevée.

III.5.2 Les effets indésirables et les incidents Lait :

Parmi les 6 déclarations reçues, on retrouve 5 incidents et 1 effet indésirable résumés ci-après :

Deux incidents graves en lien avec des problématiques de conservation :

- a. Perte importante de lait maternel à usage thérapeutique suite à la non fermeture de la porte du congélateur où des lots ont été stockés. Le congélateur n'étant pas équipé d'une alarme déportée, le personnel n'a pas pu en être averti. Des mesures correctives et préventives ont été mises en place dans les suites de cet incident :
 - Présence d'un membre du personnel lors de la livraison des biberons pour s'assurer du bon déroulement de son stockage.
 - Remplacement du congélateur défectueux par un nouveau modèle équipé d'une alarme déportée.
- b. Perte importante de lait maternel à usage thérapeutique suite à une panne de la chambre froide principale pendant la nuit. La destruction des lots de lait maternel a été décidée bien qu'il y ait eu le transfert des lots concernés vers la chambre froide de secours. A ce jour, nous n'avons pas eu d'informations complémentaires sur les résultats de l'enquête et les mesures correctives éventuellement mises en place.

Un incident grave en lien avec des problématiques rencontrées au moment de la préparation et qui fait état de la panne d'un stérilisateur de biberons conduisant à une perte importante de lait maternel à usage thérapeutique, a été déclaré. A ce jour, nous n'avons pas eu d'informations complémentaires sur les résultats de l'enquête et les mesures correctives éventuellement mises en place.

Deux incidents graves en lien avec des problématiques de transport depuis le site de préparation vers le site d'administration :

- a. Absence de la sonde de traçabilité dans la caisse contenant une commande de lait maternel à usage thérapeutique rendant le suivi de la température de transport impossible ; cela a entraîné la destruction des lots concernés. Plusieurs mesures correctives ont été mises en place :
 - La révision des procédures existantes concernant le colisage.
 - La mise en place d'une nouvelle organisation transport gérée directement par le service demandeur.
- b. Panne de la sonde de suivi de température placée dans la caisse contenant les lots livrés par le transporteur depuis le lactarium jusqu'au service de néonatalogie, cela a entraîné la destruction des lots concernés. Suite à cet incident grave une étape supplémentaire consistant à vérifier, en plus de la présence, du bon fonctionnement de la sonde est ajoutée à la procédure comportant les modalités de réception des lots de lait maternel.

Une seule déclaration d'effet indésirable a été enregistrée et a fait état du décès d'un nouveau-né dans un contexte de sepsis à *Bacillus cereus*. Cet événement est le 4^{ème} cas d'infection à *Bacillus cereus* survenus dans le service de néonatalogie et observés chez des nourrissons à qui il a été prescrit du lait maternel à usage thérapeutique issu de lactarium.

L'ARS et le CPIAS ont été informés, une enquête au sein de l'établissement a été menée par les différentes équipes impliquées et des mesures correctives mises en place cependant aucun facteur clair n'a été mis en évidence. Par ailleurs, les contrôles bactériologiques effectués au lactarium sur les lots de lait étaient négatifs et l'imputabilité de l'administration de ces produits a donc été évaluée comme exclue.

IV. Bilan des actions 2018

IV.1 Mise en place de l'outil de télédéclaration BIOVigie

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'évènement décrit.

Les échanges entre les différents intervenants de la déclaration - les différents CLB impliqués et le Pôle sécurité-qualité sont possibles. Une rubrique « pièces jointes » permet par ailleurs d'y enregistrer les documents afférents à la déclaration après leur anonymisation.

Cette application concerne tous les domaines de la biovigilance, les organes, les tissus, les cellules, les préparations de thérapie cellulaire et le lait maternel à usage thérapeutique.

A ce jour, BIOVigie est connecté avec certains autres outils de traitements des informations de l'Agence, les bases Cristal donneur et Cristal receveur. Cette connexion permet de croiser les informations disponibles sur l'ensemble de la chaîne allant du prélèvement à la greffe.

Il s'agit de la version V1 de cet outil ; cette première année d'utilisation a permis également d'identifier les points d'amélioration de BIOVigie à mettre en place.

IV.2 Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration du référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH

Parmi ses missions, l'Agence de la biomédecine est chargée d'élaborer les référentiels des effets indésirables attendus en greffe comme énoncé dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation.

L'élaboration de ces référentiels est partie du constat d'une importante sous déclaration des effets indésirables dans le domaine des greffes et du questionnement récurrent des professionnels sur la nature des effets indésirables devant faire l'objet d'une déclaration de biovigilance. Pour rappel, en 2017 et en 2018, le nombre de déclarations de biovigilance d'effets indésirables en post-greffe de CSH est resté inférieur à vingt. Par ailleurs, on constate à la lecture de ces déclarations une très grande hétérogénéité des évènements rapportés : réaction fébrile post infusion du greffon et non sortie d'aplasie suivie d'infections entraînant le décès.

L'élaboration de ces référentiels avec les professionnels impliqués dans ces activités de greffe, par le biais des associations professionnels qui les représentent, permet également de tendre vers une harmonisation de l'identification des effets indésirables que les professionnels seront amenés à déclarer. A ce jour, la sous déclaration de ces évènements de vigilance ne permet pas au dispositif de fonctionner et de jouer son rôle d'alerte, de permettre à travers une vision nationale la gestion et la prévention des risques liées à ces activités et à ces soins.

Ces référentiels s'inscrivent dans une démarche innovante de déclarations filtrées puisque les effets indésirables attendus (ou acceptables) au regard du bénéfice de l'acte devront faire l'objet d'une surveillance locale alors que les effets indésirables inattendus ou « inacceptables en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle du patient devront faire l'objet d'une déclaration immédiate de biovigilance.

Les événements « attendus » qui feront l'objet d'une surveillance locale permettront lors de l'observation d'une dérive tendancielle défavorable, une meilleure réactivité des professionnels avec la mise en place de mesures correctives. Lors de la survenue de cette dérive qui peut être liée à des changements de pratiques, d'organisation, de population (...) une déclaration de biovigilance devra être réalisée.

L'objectif de ces démarches est in fine l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins en greffe et en assistance médicale à la procréation.

En 2018, une première rencontre du groupe de travail « référentiel des EI post-greffe de CSH » a eu lieu dans cette optique ; ce groupe est composé de représentants de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire, de professionnels cliniciens greffeurs et d'experts internes à l'ABM. En parallèle de l'élaboration du référentiel des effets indésirables, une réflexion a été initiée afin de mettre en place une étude pilote de faisabilité d'une méthode de surveillance adaptée à la pratique des activités de greffe de CSH : il s'agit du CUSUM (méthode statistique dite des sommes cumulées) qui a déjà été déployé dans le domaine des greffes d'organes et de l'assistance médicale à la procréation.

IV.3 Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de cornées

De même que pour les CSH, l'Agence de la biomédecine est chargée d'élaborer les référentiels des effets indésirables attendus en greffe de tissus.

Le nombre de déclaration tissus (tout type de greffons) reçues à l'Agence est particulièrement faible rapporté au nombre de greffes ; une seule déclaration d'effet indésirable pour 45872 greffes de cornée.

Cet état des lieux a amené l'Agence à se rapprocher des professionnels de santé concernés par la greffe de cornée afin d'initier avec eux une réflexion sur l'élaboration d'un référentiel de risques cornées. Ce référentiel permettra d'aider à l'identification des effets indésirables à déclarer. A ce jour, la sous déclaration de ces événements de vigilance ne permet pas au dispositif de fonctionner et de jouer son rôle d'alerte, de permettre à travers une vision nationale la gestion et la prévention des risques liées à ces activités et à ces soins.

L'objectif de ces démarches est in fine l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins en greffe. En 2018, une première présentation de cette réflexion à des professionnels impliqués dans la greffe de cornée a eu lieu et se poursuivra en 2019.

IV.4 Mise en place d'un groupe de travail sur les mauvais rendements en CD34+ des greffons de CSP autologues

Au cours du Comité de Vigilance Tissus-Cellules-Lait qui s'est tenu en 2017, la problématique concernant les rendements bas en CD34+ après décongélation des greffons de cellules souches hématopoïétiques périphériques autologues a été identifiée. Après avis des experts de ce groupe, l'ABM a décidé de mettre en place une étude qui permettrait de déterminer les étapes critiques du processus et les indicateurs ayant un impact sur le rendement en CD34+ du greffon ainsi que les conséquences de l'utilisation de ces greffons sur l'évolution clinique du patient.

Une trentaine d'items qui couvrent l'ensemble du processus de la greffe de CSP autologues a été identifié et porte sur l'indication de l'autogreffe, le prélèvement, la préparation, la conservation et le suivi clinique post-greffe.

Dans un second temps, un questionnaire reprenant ces items sera adressé aux unités de thérapies cellulaires pour le recueil des données qui seront ensuite analysées par l'ABM.

IV.5 Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel sur les incidents pouvant survenir au cours de la préparation de lait maternel à usage thérapeutique

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

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

Ce document comporte une analyse du processus de préparation du lait maternel pasteurisé allant de la collecte à la délivrance. Il permet de mieux distinguer les dysfonctionnements relevant uniquement du management de la qualité de l'établissement et les incidents graves relevant du champ de la biovigilance. Il présente à titre d'exemples une liste d'incidents graves qui devront faire l'objet d'une déclaration sans délai à l'Agence de la biomédecine. Il s'agit d'une liste non exhaustive qui sera amenée à évoluer après une période de déploiement de 6 mois.

IV.6 Sécurisation des récipients cryogéniques

En 2018, le travail sur la sécurisation des récipients cryogéniques débuté en 2017 s'est poursuivi sous l'égide de l'Agence avec des représentants de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de l'établissement français du sang (EFS) et des représentants des sociétés savantes comme la Société Française de Bio-ingénierie Cellulaire et Tissulaire (SFBCT) et la Fédération des établissements hospitaliers de tissus cellules (FEHTC) et des professionnels de l'AMP également concernés par cette problématique. Cette réflexion avait été initiée à la demande du directeur général de la santé, au vu de la récurrence des incidents concernant des pertes de contenu de récipients cryogéniques notamment dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation. En 2015 et 2016, deux déclarations de biovigilance avaient signalées des pertes importantes de greffons.

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

Le guide rédigé à l'issue de ces différentes rencontres a été diffusé en juin 2018.

IV 7 La diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES

Les déclarations de vigilances, adressées par les correspondants locaux de biovigilance à l'Agence de la biomédecine, font notamment l'objet d'une analyse destinée à évaluer la pertinence des mesures correctives proposées, le cas échéant, par les professionnels concernés.

Elles peuvent aussi être à l'origine de l'élaboration de recommandations destinées à limiter la récurrence et la gravité de ces événements déclarés. Elles participent également à la démarche collective de gestion des risques, notamment si elles font l'objet d'un retour vers les professionnels qui peuvent alors capitaliser sur ces expériences, sur la survenue de ces événements et sur les axes d'amélioration proposés par des pairs ou remis en perspective d'une analyse nationale.

La diffusion de bulletins d'informations auprès des professionnels impliqués dans les activités de biovigilance a cet objectif de permettre un partage et un retour d'informations à partir des déclarations qui ont été adressées par les correspondants locaux à l'Agence de la biomédecine.

Cette année 2018 a vu la diffusion de deux de ces bulletins d'informations en janvier et en septembre. Ils sont disponibles sur le site de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr>) et sont diffusés à l'ensemble des CLB, aux directions qualité des établissements ; il est envisagé à terme de l'adresser également aux gestionnaires de risques des hôpitaux concernés par les activités de biovigilance...)

IV 8 Actions de formation – information

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2018 :

- Enseignement dans le cadre du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 7, 8 et 9 février 2018
- Présentation des grands axes du nouveau dispositif de biovigilance aux représentants des banques de tissus à l'Agence de la biomédecine le 23 mars 2018
- Présentation « biovigilance et prélèvement » lors des journées de formation annuelles des coordinations hospitalières (AFCH) le 6 juin 2018
- Présentation « biovigilance et lait » lors des journées de l'ADLF (association des lactariums de France) les 28 et 29 juin 2018
- Présentation de la biovigilance des organes en Europe au 27th International Congress of The Transplantation Society à Madrid en juillet 2018
- Présentation de la biovigilance au congrès de l'EATB à Lille en octobre 2018
- Présentation du nouveau dispositif de biovigilance lors des journées annuelles de la direction prélèvements et greffes d'organes et de tissus le 29 novembre 2018
- Présentation du CUSUM appliquée à la greffe de CSH au congrès de la SFGM TC le 21 novembre 2018.

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a encadré en 2018 :

- Un stagiaire étudiant en pharmacie en 5^{ème} de cursus
- Un apprenti étudiant en pharmacie en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances.

IV.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 rédaction du chapitre sur la biovigilance dans lequel il a notamment introduit la notion de surveillance d'évènements sentinelles en complément du dispositif traditionnel de notification des évènements de biovigilance (consultation publique en cours en 2018).

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 en novembre 2018 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission et plus généralement souhaite proposer des axes d'améliorations pour les vigilances.
- GAPP (Facilitating the Authorization of Preparation Process for blood, tissues and cells): ce projet européen vise à faciliter les autorisations des procédés de préparation des produits sanguins labiles, des tissus et des cellules par les autorités compétentes de l'union européenne.

V. Perspectives pour l'année 2019

Pour les années 2019 et 2020, les perspectives du Pôle sécurité-qualité dans le domaine de la biovigilance sont notamment les suivantes :

1. Poursuivre la mise en œuvre de la méthodologie des référentiels de risques et éditer le référentiel pour les activités de greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques de l'adulte ;
2. 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 ;
3. Editer le référentiel pour les activités de greffes de foie et de cœur en suivant la méthodologie établie pour les référentiels de risque ;
4. Editer le référentiel de risque pour les activités de greffes de cornée ;
5. 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 ;
6. Poursuivre le développement de la formation en ajoutant les modules de gestion des évènements par les CLB ;
7. Poursuivre le développement de BIOVigie et l'ouvrir aux experts extérieurs et aux Agences partenaires ;
8. 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 ;

9. Continuer la diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES dont la fréquence d'envoi pourrait être idéalement de 3 à 4 numéros annuels ;
10. 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 ;
11. Poursuivre la participation aux travaux européens sur la vigilance, les tissus, cellules et les organes.

VI Glossaire

Allogreffe vascularisée composite (syn. tissu composite)

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

Cellules

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

Cession

Transfert de tissus, de leurs dérivés, de cellules ou de préparation de thérapie cellulaire (PTC) d'un établissement ou organisme autorisé en application de l'article L.1243-2 du code de la santé publique, vers un autre établissement ou organisme autorisé en application de l'article L.1243-2 ou vers un fabricant de dispositif médical de diagnostic in vitro, ou vers un fabricant de médicament fabriqué industriellement ou vers un fabricant de produits thérapeutique annexe (PTA).

Conservation des produits biologiques

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

Délivrance de lait maternel

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

Distribution de lait maternel

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

Distribution des tissus et des préparations de thérapie cellulaire

Mise à disposition d'un tissu ou de son dérivé ou d'une préparation de thérapie cellulaire sur prescription médicale en vue de sa greffe ou de son administration à un patient déterminé.

Cette distribution est effectuée à partir d'un établissement autorisé en application de l'article L. 1243-2 (y compris ceux autorisés sur le fondement de l'article R.1243.3).

Effet indésirable

Réaction nocive survenant chez un patient, donneur vivant ou receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou une activité relevant du champ de la biovigilance.

Est considéré comme grave l'effet indésirable susceptible :

- D'entraîner la mort,
- De mettre la vie en danger,
- D'entraîner une invalidité ou une incapacité,
- De provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide,
- De se reproduire chez un ou plusieurs patients, donneurs vivants ou receveurs.

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas 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

Annexe

Tableau BIOV 15: Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant

	Effet indésirable		Incident		Incident et EI lié		Total
	ABM	CLB	ABM	CLB	ABM	CLB	
AIX EN PROVENCE			2				2
CHI SITE D'AIX EN PROVENCE			2				2
ANGERS	4		2				6
CHU D' ANGERS :SITE LARREY	4		2				6
ANGOULEME			1				1
CENTRE HOSPITALIER D'ANGOULEME			1				1
ARS LAQUENEXY			1				1
HOPITAL DE MERCY CHR METZ THIONVILLE			1				1
AVIGNON			3	1			4
CH D'AVIGNON HENRI DUFFAUT			3	1			4
BASTIA			1				1
CENTRE HOSPITALIER DE BASTIA			1				1
BAYONNE			1				1
CH DE LA COTE BASQUE BAYONNE			1				1
BESANCON		4	1				5
CHRU JEAN MINJOZ		4	1				5
BLOIS			2				2
CH BLOIS SIMONE VEIL			2				2
BOIS GUILLAUME	3	1		1			5
HOPITAL DE BOIS GUILLAUME CHU ROUEN	3	1		1			5
BORDEAUX	4	1	3	2			10
GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	4	1	3	2			10
BREST	1		3				4
CHRU BREST SITE HOPITAL CAVALE BLANCHE	1		3				4
BRON	2	12					14
HOPITAL FEMME MERE ENFANT	1	1					2
HOPITAL LOUIS PRADEL HCL	1	11					12
CAEN	1	1	2				4
CHU COTE DE NACRE CAEN	1	1	2				4

Tableau BIOV 15 (suite)

	Effet indésirable		Incident		Incident et EI lié		Total
	ABM	CLB	ABM	CLB	ABM	CLB	
CHAMBERY			1				1
CHMS CHAMBERY			1				1
CHAMBRAY LES TOURS	6		2				8
CHRU TROUSSEAU CHAMBRAY	6		2				8
CHATEAUROUX			1				1
CH CHATEAUROUX			1				1
CLERMONT FERRAND		10	2	1			13
CHU ESTAING		1					1
CHU G. MONTPIED		9	2	1			12
CLICHY	3		2		1		6
HU PARIS NORD SITE BEAUJON APHP	3		2		1		6
CORBEIL ESSONNES			1				1
CH SUD FRANCILIEN SITE JEAN JAURES			1				1
CRETEIL	12	2					14
HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	12	2					14
DAX			1				1
CENTRE HOSPITALIER DAX			1				1
DIJON	2	9	4	3			18
HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	2	9	4	3			18
DUNKERQUE			1				1
CH DUNKERQUE			1				1
JOSSIGNY			3				3
GHEF MARNE LA VALLEE SITE JOSSIGNY			3				3
LA ROCHE SUR YON			1				1
CENTRE HOSPITALIER SITE LA ROCHE/YON			1				1
LA TRONCHE	4	1	3				8
HOPITAL NORD CHU38	4	1	3				8
LAON				1			1
CH LAON				1			1

Tableau BIOV 15 (suite)

	Effet indésirable		Incident		Incident et EI lié		Total
	ABM	CLB	ABM	CLB	ABM	CLB	
LE KREMLIN BICETRE	2		3	1			6
HU PARIS SUD SITE KREMLIN BICETRE APHP	2		3	1			6
LE PLESSIS ROBINSON	2						2
HOPITAL MARIE LANNELONGUE	2						2
LES ABYMES		1		1			2
C.H.U. DE POINTE A PITRE/ABYMES		1		1			2
LILLE	11	2	5	1			19
HOP CARDIOLOGIQUE CHR LILLE		1	1				2
HOP CLAUDE HURIEZ CHR LILLE	11	1	1	1			14
HOP SALENGRO HOPITAL B CHR LILLE			3				3
LIMOGES		7	2				9
C H U DUPUYTREN LIMOGES		7	2				9
LORIENT			3				3
GHBS HOPITAL DU SCORFF			3				3
LYON	1	22					23
HOPITAL EDOUARD HERRIOT		14					14
HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	1	8					9
MARSEILLE	11	8	3				22
APHM HOPITAL NORD	3	4	1				8
APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	3	1					4
APHM HOPITAL LA TIMONE ADULTES	5	3	2				10
MONT DE MARSAN			1				1
CENTRE HOSPITALIER DE MONT DE MARSAN			1				1
MONTAUBAN			3				3
CH DE MONTAUBAN			3				3
MONTELMAR			1				1
CH DE MONTELMAR			1				1
MONTVILLIERS			1				1
HOPITAL JACQUES MONOD CH LE HAVRE			1				1

Tableau BIOV 15 (suite)

	Effet indésirable		Incident		Incident et EI lié		Total
	ABM	CLB	ABM	CLB	ABM	CLB	
MONTPELLIER	8	1	5	1			15
HOPITAL GUI DE CHAULIAC CHU MTP			4				4
HOPITAL LAPEYRONIE CHU MONTPELLIER	6	1	1	1			9
HOPITAL SAINT ELOI CHU MONTPELLIER	2						2
MORLAIX			1	1			2
C.H. DES PAYS DE MORLAIX			1	1			2
MULHOUSE				1			1
HOPITAL EMILE MULLER				1			1
NANCY			2	1			3
CHRU NANCY HOPITAL CENTRAL			2	1			3
NANTES		3	3				6
CHU DE NANTES :SITE HOTEL DIEU HME		3	3				6
NEVERS			1				1
HOPITAL PIERRE BEREGOVOY			1				1
NICE	3	16	2	1		1	23
CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET		3					3
CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	3	13	2	1		1	20
NIMES			1				1
CHU NIMES CAREMEAU			1				1
NIORT			1				1
CENTRE HOSPITALIER DE NIORT			1				1
ORLEANS			6				6
CHR ORLEANS HOPITAL DE LA SOURCE			6				6

Tableau BIOV 15 (suite)

	Effet indésirable		Incident		Incident et EI lié		Total
	ABM	CLB	ABM	CLB	ABM	CLB	
PARIS			1				1
HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP			1				1
HU EST PARISIEN SITE ST ANTOINE APHP			1				1
HU PITIE SALPETRIERE APHP	14		7	1			22
HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP			1				1
HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)		1	1			1	3
HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	1						1
HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	2	1					3
HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	2	1					3
FONDATION OPHTALMOLOGIQUE ROTHSCHILD				1			1
HU ROBERT DEBRE APHP	2						2
HU EST PARISIEN SITE TENON APHP	4	1					5
PAU			1				1
CENTRE HOSPITALIER DE PAU			1				1
PESSAC	4	4		1			9
HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	4	4		1			9
POITIERS	1		2	1			4
CHU LA MILETRIE	1		2	1			4
PRINGY				1		1	2
CH ANNECY GENEVOIS SITE ANNECY				1		1	2
QUIMPER			1				1
CHIC QUIMPER			1				1
REIMS	1	3	2	3			9
HOPITAL MAISON BLANCHE CHU REIMS	1	3	2	3			9
RENNES	12						12
CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	12						12
ROANNE			1				1
CH DE ROANNE			1				1
ROUBAIX			1				1
HOPITAL VICTOR PROVO			1				1

Tableau BIOV 15 (suite)

	Effet indésirable		Incident		Incident et EI lié		Total
	ABM	CLB	ABM	CLB	ABM	CLB	
ROUEN			3	1			4
HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN			3	1			4
SAINT BRIEUC			1				1
CENTRE HOSPITALIER YVES LE FOLL			1				1
SAINT DENIS			2				2
CH GENERAL DELAFONTAINE			2				2
SAINT DENIS (La Réunion)				3			3
CHU SITE FELIX GUYON (SAINT DENIS)				3			3
SAINT HERBLAIN			2				2
CHU DE NANTES : HOPITAL G. R. LAENNEC			2				2
SAINT LO			1				1
CH MEMORIAL SAINT LO			1				1
SAINT MALO			1				1
CENTRE HOSPITALIER SAINT MALO			1				1
SAINT NAZAIRE			1				1
CENTRE HOSPITALIER DE SAINT NAZAIRE			1				1
SAINT PIERRE				1			1
CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)				1			1
SAINT PRIEST EN JAREZ	1			2			3
HOPITAL NORD CHU42	1			2			3
SAINTE			1				1
CTRE HOSP. DE SAINTONGE SAINTE			1				1
SALOUEL	1	3					4
CHU AMIENS SALOUEL	1	3					4
STRASBOURG	7	20	2	2			31
HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	4	12	1	1			18
HOPITAL DE HAUTEPIERRE	3	8	1	1			13

Tableau BIOV 15 (suite)

	Effet indésirable		Incident		Incident et EI lié		Total
	ABM	CLB	ABM	CLB	ABM	CLB	
SALOUEL	1	3					4
CHU AMIENS SALOUEL	1	3					4
STRASBOURG	7	20	2	2			31
HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	4	12	1	1			18
HOPITAL DE HAUTEPIERRE	3	8	1	1			13
SURESNES	2	1					3
HOPITAL FOCH	2	1					3
THONON LES BAINS			1				1
HOPITAUX DU LEMAN			1				1
TOULON			6				6
CHITS CH SAINTE MUSSE			6				6
TOULOUSE	5	24	8				37
HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE			8				8
HOPITAL DE RANGUEIL CHU TOULOUSE	3	24					27
HOPITAL LARREY CHU TOULOUSE	2						2
TOURS	5		1				6
CHRU BRETONNEAU TOURS	4		1				5
CHRU CLOCHEVILLE TOURS	1						1
VALENCE			2				2
CH DE VALENCE			2				2
VALENCIENNES			1	2			3
CH VALENCIENNES			1	2			3
VANDOEUVRE LES NANCY		4	3	2			9
CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS		4	3	2			9
VANNES			1				1
CHBA SITE DE VANNES			1				1
VERDUN			1				1
CH VERDUN/ST MIHIEL HOP ST NICOLAS			1				1
VILLEJUIF	5						5
HU PARIS SUD SITE PAUL BROUSSE APHP	5						5
Total général	149	164	146	38	1	3	501

Tableau BIOV 16: Déclarations de biovigilance cellules par établissement

	Type d'évènements			Total
	Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
AMIENS		1		1
CHU AMIENS SALOUEL		1		1
ANGERS	1	5		6
EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE ANGERS	1	5		6
BESANCON	1	5		6
CHRU JEAN MINJOZ	1	1		2
EFS BFC LBM IHG MULTISITE		4		4
BOIS GUILLAUME	1	5		6
EFS NORMANDIE BOIS GUILLAUME SIEGE	1	5		6
BORDEAUX	1	12		13
EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN		12		12
GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	1			1
BREST	1	3		4
CHRU BREST SITE HOPITAL MORVAN	1			1
EFS BRETAGNE BREST MORVAN		3		3
CAEN		2	1	3
EFS NORMANDIE CAEN		2	1	3
CLAMART		3		3
CTSA CENTRE TRANSFUSION SANGUINE ARMEES		3		3
CLERMONT FERRAND	5	4		9
CHU ESTAING	5	4		9
CRETEIL	1	8		9
EFS IDF SITE HENRI MONDOR		6		6
HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	1	2		3
LA TRONCHE	3	15		18
HOPITAL NORD CHU38	3	15		18
LILLE	2	8		10
CHR LILLE	2			2
EFS NORD DE FRANCE LILLE BELFORT		8		8
LIMOGES	1			1
C H U DUPUYTREN LIMOGES	1			1
LYON	1	19	2	22
EFS AURA LYON HEH	1	19	2	22
MARSEILLE	1			1
APHM HOPITAL LA TIMONE ENFANT	1			1

Tableau BIOV 16 (suite)

	Type d'évènement			Total
	Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
MONTPELLIER	1	3		4
HOPITAL SAINT ELOI CHU MONTPELLIER	1	3		4
MULHOUSE	1	5		6
HOPITAL DU HASENRAIN	1	5		6
NANTES		2		2
EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE NANTES		2		2
PARIS	2	20	1	23
HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	1	4	1	6
HU PITIE SALPETRIERE APHP		1		1
HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)		6		6
HU NECKER ENFANTS MALADES APHP		9		9
CLCC INSTITUT CURIE	1			1
PESSAC		2	1	3
HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU		2	1	3
POITIERS	3	2		5
CHU LA MILETRIE	3			3
EFS NOUVELLE AQUITAINE POITIERS		2		2
RENNES		10		10
EFS BRETAGNE RENNES		10		10
SAINT LAURENT DU VAR		2		2
EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR		2		2
SAINT PIERRE	1	1		2
CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	1	1		2
SAINT PRIEST EN JAREZ	9	6		15
INSTITUT CANCEROLOGIE LUCIEN NEUWIRTH	9	6		15
SALOUEL		2		2
CHU AMIENS SALOUEL		2		2
TOULOUSE	7	15		22
CHU ONCOPOLE	7	1		8
EFS OCCITANIE TLS LANGLADE IUCT		14		14
TOURS	1	1		2
CHRU BRETONNEAU TOURS	1			1
EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU		1		1
VILLEJUIF		4		4
CLCC INSTITUT GUSTAVE ROUSSY		4		4
Total général	44	165	5	214

Tableau BIOV 17: Déclarations de biovigilance tissus par établissement

	Nombre de déclarations
AUXERRE	1
CH AUXERRE	1
BESANCON	1
EFS BFC LBM IHG MULTISITE	1
BORDEAUX	6
EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	6
BRIVE LA GAILLARDE	1
CENTRE HOSPITALIER DUBOIS BRIVE	1
DIJON	1
HOPITAL LE BOCAGE CHU DIJON	1
LIMOGES	1
CLINIQUE FRANCOIS CHENIEUX	1
MARSEILLE	1
EFS PACA CORSE SITE MARSEILLE BAILLE	1
PARIS	2
BANQUE FRANCAISE DES YEUX	2
ROUEN	1
HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	1
SAINT PIERRE	1
CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	1
SAINT PRIEST EN JAREZ	4
HOPITAL NORD CHU42	4
TOULOUSE	2
HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE	2
Total général	22

Tableau BIOV 18: Déclarations de biovigilance lait par établissement

	Nombre de déclarations
MARSEILLE	1
APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	1
NANTES	1
CHU DE NANTES : SITE HOTEL DIEU HME	1
PARIS	1
HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP	1
ROANNE	2
CH DE ROANNE	2
SAINT DENIS	1
CH GENERAL DELAFONTAINE	1
Total général	6