



Biovigilance

Rapport annuel 2022 sur le dispositif de biovigilance

Organes, Tissus, Cellules
et Lait maternel à usage thérapeutique

RAPPORT DE BIOVIGILANCE

2022

Direction générale médicale et scientifique

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie Dieterlé pour le

Pôle Sécurité-Qualité

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

Avec la contribution de

Pôle qualité des données

Direction prélèvement organes tissus

Direction prélèvement greffe cellules souches hématopoïétiques

Sommaire

| | | |
|--------|--|----|
| I. | Introduction | 2 |
| II. | Chiffres clés d'activités | 3 |
| III. | Méthodologie | 5 |
| IV. | Bilan des déclarations de biovigilance | 6 |
| IV.1 | Données générales | 6 |
| IV.1.1 | Evolution du nombre de déclarations..... | 6 |
| IV.1.2 | Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés | 6 |
| IV.1.3 | Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables | 7 |
| IV.1.4 | Imputabilité des déclarations d'effets indésirables | 8 |
| IV.1.5 | Typage des déclarations d'effets indésirables | 8 |
| IV.1.6 | Le délai de déclaration | 9 |
| IV.1.7 | les déclarations « hors champ » | 10 |
| IV.1.8 | La biovigilance au sein des établissements..... | 11 |
| IV.2 | Biovigilance organes | 11 |
| IV.2.1 | Chiffres clés déclarations organes | 11 |
| IV.2.2 | Les effets indésirables organes | 11 |
| IV.2.3 | Les incidents organes | 22 |
| IV.3 | Biovigilance cellules | 28 |
| IV.3.1 | Chiffres clés déclarations cellules..... | 28 |
| IV.3.2 | Les effets indésirables cellules | 28 |
| IV.3.3 | Les incidents cellules | 33 |
| IV.4 | Biovigilance tissus..... | 37 |
| IV.4.1 | Chiffres clé déclarations tissus | 37 |
| IV.4.2 | Les effets indésirables tissus | 38 |
| IV.4.3 | Les incidents tissus | 38 |
| IV.5 | Biovigilance lait | 40 |
| V. | Bilan des actions..... | 41 |
| V.1 | Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues | 41 |
| V.2 | Etude pilote sur le référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH | 41 |
| V.3 | Surveillance des effets indésirables post greffe via le Système National des Données de Santé (SNDS) | 42 |
| V.4 | ONIC biovigilance cellules et saisie des données | 43 |
| V.5 | Infoservice | 44 |
| V.6 | Les pertes de greffons | 44 |
| V.7 | L'appui aux équipes de greffe | 45 |
| V.8 | Actions de formation – information | 46 |
| V.9 | Etat des lieux de l'organisation de la biovigilance dans les établissements | 46 |
| V.10 | Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique | 47 |
| V.11 | Cartographie des alertes..... | 48 |
| V.12 | BIOVigie : évolution..... | 49 |
| V.13 | Participation aux actions européennes | 50 |
| VI. | Perspectives pour les années 2023 et 2024 | 50 |
| VII. | Glossaire..... | 52 |
| VIII. | Annexes..... | 54 |
| | Annexe 1. Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant..... | 54 |
| | Annexe 2. Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant..... | 56 |
| | Annexe 3. Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant | 58 |
| | Annexe 4. Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant | 59 |

I. Introduction

La réorganisation du dispositif de Biovigilance¹ avec l'analyse et l'exploitation des déclarations reçues dans l'application de télédéclaration BIOVigie et la surveillance des effets indésirables à travers l'exploitation des données du SNDS se poursuit. Les premiers résultats de cette surveillance confirment la sous notification des principaux effets indésirables attendus et devraient permettre à terme une meilleure analyse globale de ces événements, car plus exhaustive.

Ce travail de surveillance s'inscrit dans une démarche d'amélioration du dispositif de biovigilance et deviendra une démarche complémentaire de l'analyse des signaux collectés par les déclarations. En effet les effets indésirables graves et inattendus qui doivent faire l'objet de ces déclarations sont plus détaillés et mis en perspective des conditions de leur survenue. Les données du SNDS sont quant à elles agrégées et fournissent des informations plus globales sur la survenue des effets indésirables, exploitables tant au niveau national que local.

Une surveillance des incidents d'intérêt pour les professionnels pourrait à terme venir compléter ce dispositif. Une réflexion sur les modalités possibles de sa mise en œuvre est en cours.

C'est dans cette dynamique que nous faisons évoluer régulièrement le format du rapport annuel de biovigilance qui vous est adressé. Ainsi, ce rapport continuera à porter la synthèse des événements tant déclarés que surveillés et les principales actions mises en œuvre par l'équipe du Pole Sécurité Qualité, avec l'appui des professionnels, pour améliorer les pratiques dans les suites de la survenue de ces événements de vigilance. Dans sa version de 2022, le rapport a moins détaillé les différents exemples d'effets indésirables et d'incidents. Ceux-ci seront à terme décrits dans une base de données rassemblant les principaux événements de vigilance présentés selon leur typologie et proposés comme une aide à la déclaration pour les professionnels. En attendant de disposer de cet outil, les événements marquants seront détaillés dans des bulletins d'informations Bio'Vigilances, diffusés régulièrement aux professionnels et disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine.

Enfin, les formations en e-learning (formation de niveau initial mise à disposition des professionnels en 2021) et les classes virtuelles proposées aux professionnels en 2022 seront complétées par des ateliers thématiques (formation de niveau avancée mis à disposition des professionnels en 2024). Ces formations sont un support pour les nouveaux professionnels, un rappel de l'intérêt et de l'importance de la vigilance dans la pratique médicale pour les professionnels confirmés et des moments d'échanges de pratiques lors des ateliers thématiques.

¹La vigilance repose en effet sur les deux composantes prévues par le décret de novembre 2016 : la déclaration des événements graves et inattendus par les professionnels de l'AMP et la surveillance de certains événements attendus.

II. Chiffres clés d'activités

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2022*

| 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 | 418 | 418 | | 411 | 2 | 5 |
| | Cœur-Poumon | 8 | 8 | | 8 | 0 | 0 |
| | Foie | 1307 | 1347 | | 1294 | 0 | 12 |
| | Intestin | 1 | 1 | | 1 | 0 | 0 |
| | Pancréas/Ilots | 142 | 142 | | 70 / 18 | 0 | 0 |
| | Poumon | 338 | 372 | | 334 | 2 | 2 |
| | Rein | 2079 | 3577 | | 3577 | 1 | 2 |
| | Total | 4293 | 5865 | | 5495 | 5 | 21 |
| Cellules | CSH périphériques - allogéniques | 965 | | | 1518 | 860 | 72 |
| | CSH périphériques - autologues | 5111 | | | 2620 | | |
| | CSH médullaires - allogéniques | 297 | | | 408 | 126 | 9 |
| | CSH médullaires - autologues | 2 | | | 5 | | |
| | CSH médullaires autologues à usage orthopédique | | | | | | |
| | CSH placentaires en situation intrafamiliale | 0 | 0 | 0 | 2 | | |
| | CSH placentaires non apparentées | 3838 | | | 60 | 54 | 57 |
| | Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques | 171 | | | 367 | 103 | 2 |
| | CSM issues de tissu adipeux | | | | | | |
| | CSM médullaires | | | | | | |
| | Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...) | 2769 | | | | | |
| | Autres cellules mononucléées autologues (pour CAR T cell,...) | 1085 | | | | | |
| | Autres cellules triées (TIL...) | | | | | | |
| | Ilots pancréatiques | 51 | 51 | 0 | 0 | | |
| Total | 14238 | ND | ND | 4980 | 1143 | 140 | |

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2022*

| 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 | 358 | 938 | 790 | 536 | 21 | 48 |
| | Cornée | 5959 | 11822 | 5906 | 5692 | 0 | 46 |
| | Placenta pour membranes amniotiques | 400 | 400 | | | | |
| | Membrane amniotique | | 3787 | 8056 | 7029 | 0 | 104 |
| | Ménisque/cartilage | | 47 | 31 | 31 | 14 | 0 |
| | Os massif | 106 | 335 | 343 | 333 | 90 | 2 |
| | Peau | 310 | 59,7 M ² | 41,8 M ² | 181 | 0 | 3,0 M ² |
| | Tendon/ligament | | 497 | 1052 | 822 | 647 | 3 |
| | Tête fémorale | ND | 35383 | 95093 | 66199 | 3927 | 18062 |
| | Tête fémorale cryoconservée | | 48 | 1027 | 902 | 2397 | 0 |
| | Os spongieux viro-inactivé | | 0 | 94039 | 65297 | 1530 | 16721 |
| | Cœur pour Valve | 260 | 260 | | | 0 | 49 |
| | Valve | 249 | 587 | 220 | 219 | 54 | 0 |
| | Veine | 5632 | 5963 | 2611 | 1470 | 9 | 42 |
| | Volet crânien ou côte autologue | | 390 | 220 | 206 | 0 | 0 |
| Total | NA | NA | NA | 148917 | NA | NA | |

Tableau BIOV1bis : Résumé de l'activité 2022*

| Nature du produit biologique | | Quantité totale de lait collecté (en litre) | Quantité totale de lait pasteurisé (en litre) | Quantité totale de lait distribué (en litre) | Nombre d'enfants ayant reçu du lait d'un lactarium |
|------------------------------|-----------------|---|---|--|--|
| Lait | Lait pasteurisé | | 75195 | 3540 | |
| | Lait cru | 86002 | | | |
| | Total | 86002 | 75195 | 30540 | 5204* |

* Données non consolidées

ND: données non disponible

NA : non applicable

III. Méthodologie

- Contrôle qualité des données

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

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

- Révision des données

Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 14/07/2023 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2022.

Ainsi, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2022 (ou les années précédentes) mais intervenues au-delà de la date du « gel » de la base, ne sont pas prises en compte dans le présent rapport. Par contre, elles seront présentes dans le rapport 2023 ce qui explique que les données chiffrées sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre et sont considérées comme consolidées au bout de 2 ans.

- Estimation des indicateurs

Les chiffres clés relatifs aux activités de prélèvement/collecte et d'administration/greffe pour l'année 2022 sont présentés dans le tableau BIOV1 dans le chapitre précédent (cf. Chiffres clés d'activités).

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

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

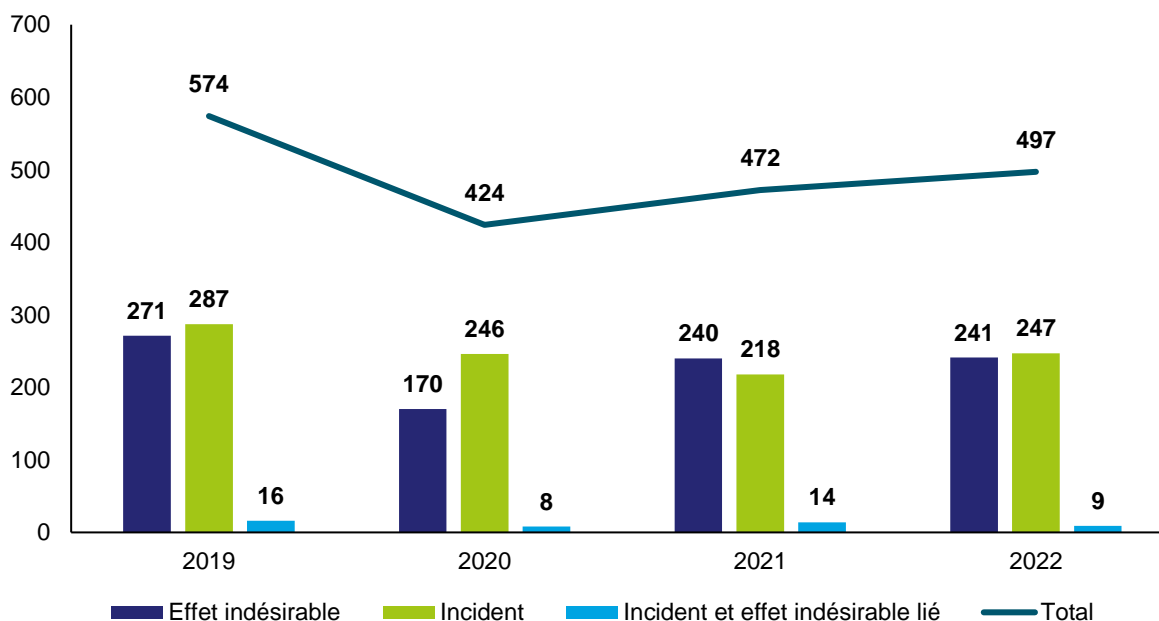
IV. Bilan des déclarations de biovigilance

IV.1 Données générales

IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2022 et le 31 décembre 2022, l'Agence de la biomédecine a reçu 518 déclarations de biovigilance, dont 21 déclarations hors champ de la biovigilance. Ces déclarations sont exclues du reste de ce rapport. Le nombre de déclarations hors champ reste assez stable (16 en 2021). L'évolution du nombre de déclarations de biovigilance est présentée ci-dessous.

Histogramme BIOV1 : Evolution du nombre total de déclarations entre 2019 et 2022

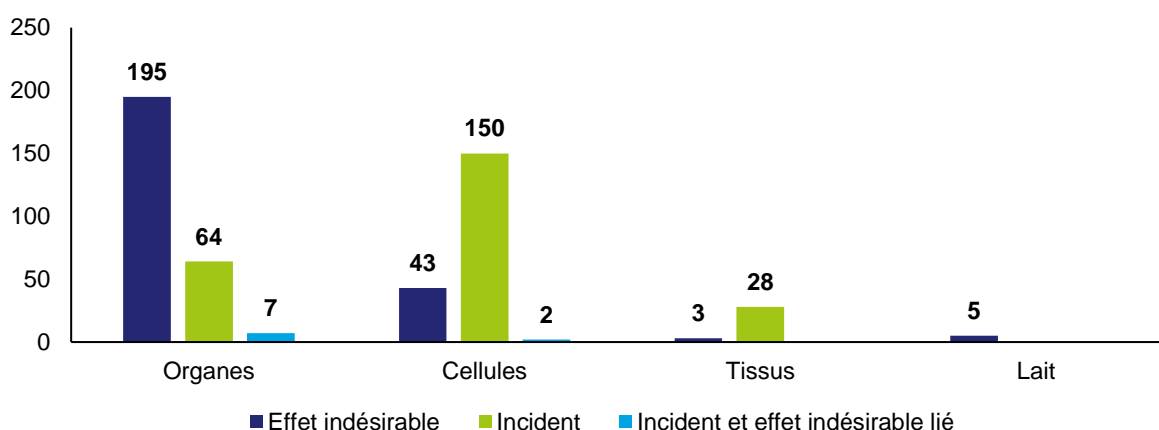


IV.1.2 Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés

Les 497 déclarations de biovigilance sont réparties en 241 effets indésirables, 247 incidents et 9 incidents et effets indésirables liés.

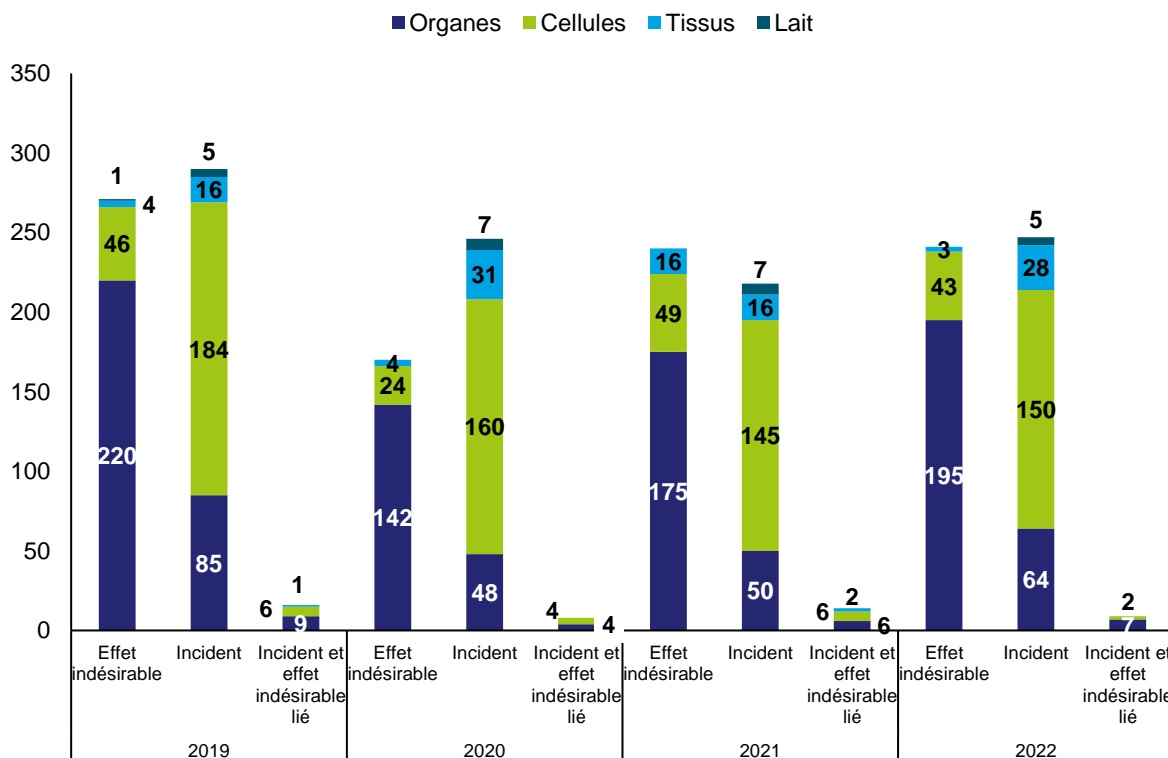
Leur répartition en fonction des domaines concernés est représentée dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV2 : Répartition des déclarations 2022 par domaine concerné



L'évolution de la répartition des déclarations par type d'événements et selon les domaines d'activités (organes, cellules, tissus, lait) de 2019 à 2022 est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV3 : Evolution de la répartition des déclarations entre 2019 et 2022, par domaine d'activité et par type d'événements



On constate une discrète augmentation du nombre total de déclarations en 2022 par rapport à 2021 notamment du fait d'une augmentation des déclarations d'effets indésirables organes (+20 déclarations). Cela peut être la conséquence des rencontres entre le Pôle Sécurité-Qualité et certaines équipes de correspondants locaux de biovigilance (CLB) organes greffe. En effet, lorsque des équipes sont identifiées comme rencontrant des problématiques de déclarations (absence de déclarations, déclarations incomplètes,...) au décours des réunions mensuelles d'appui aux équipes de prélèvement et de greffe (cf. V.6 L'appui aux équipes de prélèvement et de greffe), il peut leur être proposé des rencontres de formation individuelles à la biovigilance.

De même, nous constatons régulièrement une augmentation du nombre de déclarations après des échanges avec les CLB, que ce soit après les visioconférences de formation (cf. V.7 Actions de formation – information) ou ce type de rencontres (par groupement d'établissement ou parfois pour un seul service).

IV.1.3 Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables

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

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

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

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

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

4-Majeure : Menace vitale immédiate.

5-Décès.

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

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

Ces informations ont essentiellement du sens pour la greffe d'organes et plus particulièrement pour les greffes rénales, hépatiques et pancréatiques et pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il convient par ailleurs de noter que le décès (qui est une conséquence potentielle d'un effet indésirable) est précisé par l'utilisation de l'échelle de gravité via la cotation G5.

IV.1.4 Imputabilité des déclarations d'effets indésirables

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

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

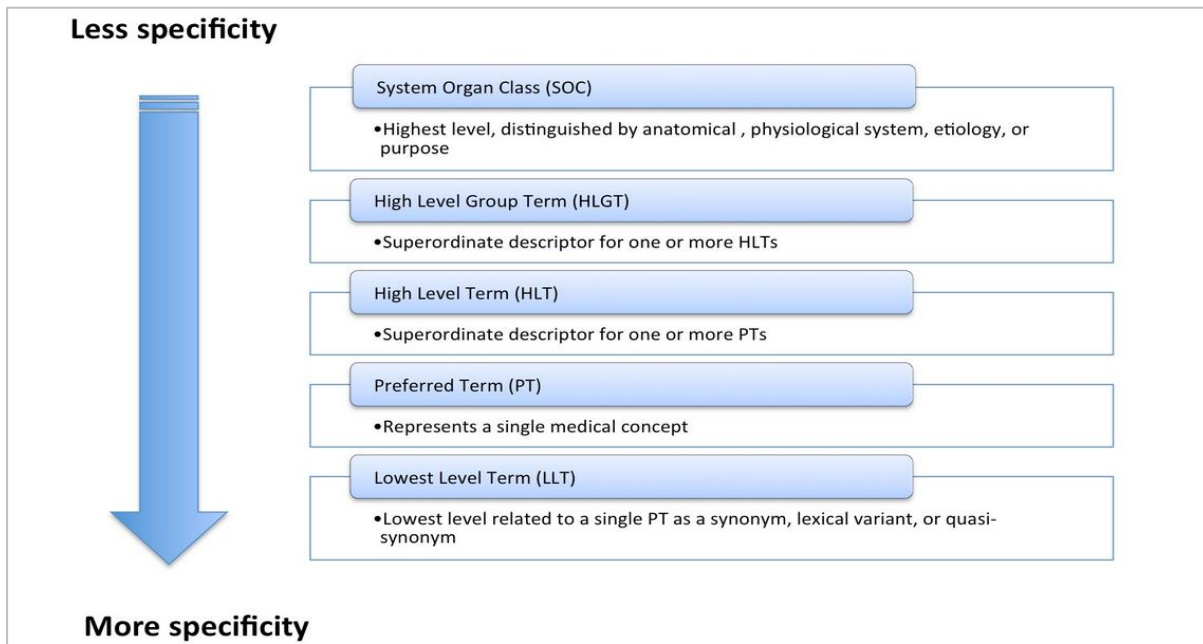
Après réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

IV.1.5 Typage des déclarations d'effets indésirables

Comme pour les années précédentes, la typologie selon le thesaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) qui est une terminologie médicale utilisée, notamment, dans la codification des effets indésirables déclarés en pharmacovigilance a été utilisée pour typer les effets indésirables de toutes les catégories de greffons.

La terminologie MedDRA est constituée de différents niveaux de spécificité qui sont rappelés ci-dessous.

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



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

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

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

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

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

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

Chaque effet indésirable déclaré en 2022 a été codé selon cette terminologie en choisissant un terme spécifique (PT) et un terme plus général comme la « discipline médicale » (SOC). Un PT peut être rattaché à plusieurs SOC ; cependant il a été décidé de ne prendre en compte qu'un seul SOC. Par exemple une infection abdominale sera uniquement comptabilisée dans la catégorie « infections et infestations » et non pas dans la catégorie « affections digestives ». Le choix s'effectue par un postulat appliqué de façon systématique. Ces typologies sont renseignées par l'Agence de la biomédecine.

IV.1.6 Le délai de déclaration

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

Le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2022 et la date de constatation de l'événement indésirable est de 40 jours [extrêmes 0 - 639] ± 67 jours et une médiane à 17 jours.

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

La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2019 sont présentées dans les tableau ci-dessous.

Tableau BIOV2 : Evolution du délai entre la constatation et la déclaration des événements indésirables de biovigilance entre 2019 et 2022

| Année de la déclaration | Délai* | | | | Total |
|-------------------------|-------------|-------------------|--------------------|-----------|-------|
| | <= 1 mois** |]1 mois - 6 mois] |]6 mois - 12 mois] | > 12 mois | |
| | % | % | % | % | N |
| 2019 | 58.5% | 28.4% | 11.3% | 1.7% | 574 |
| 2020 | 57.8% | 31.8% | 8.3% | 2.1% | 424 |
| 2021 | 64.0% | 27.1% | 4.2% | 4.7% | 472 |
| 2022 | 65.2% | 30.2% | 3.4% | 1.2% | 497 |

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

** 31 jours

IV.1.7 les déclarations « hors champ »

Parmi les déclarations reçues sur l'application BIOVigie, 21 événements ont été requalifiés comme étant « hors champ » après évaluation par le Pôle Sécurité-Qualité (PSQ).

- 13 dans le domaine des organes ;
- 4 dans le domaine des cellules ;
- 2 dans le domaine des tissus ;
- 2 dans le domaine du lait maternel à usage thérapeutique.

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

Incident (I)

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

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

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

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

Effet indésirable (EI)

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

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

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

IV.1.8 La biovigilance au sein des établissements

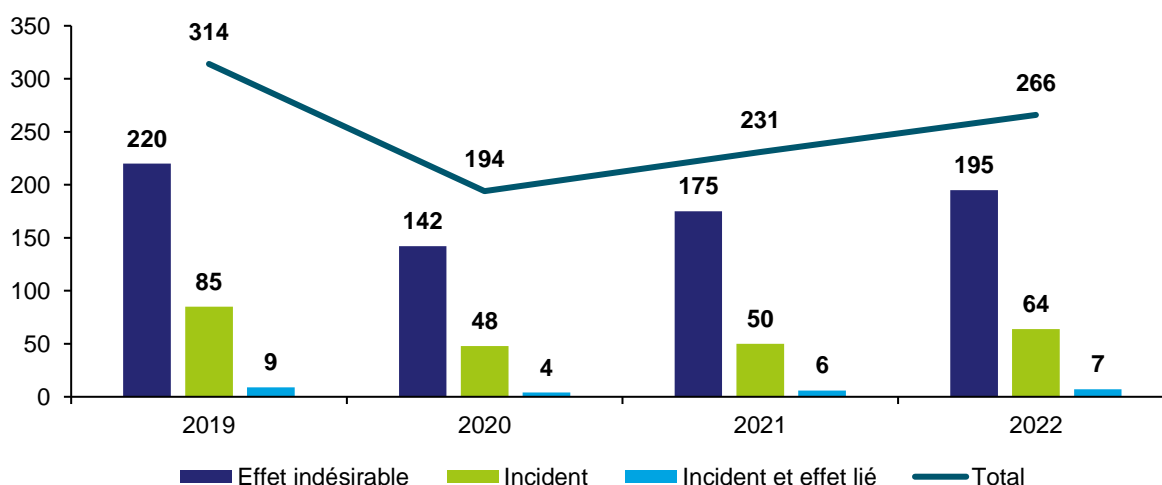
Le nombre de déclarations par centre est présenté dans les tableaux en annexe 1. Les résultats y sont reportés par domaine (organes, tissus, cellules et lait) car les données d'activités sont très hétérogènes selon le type de greffe ou d'administration pour le domaine envisagé.

IV.2 Biovigilance organes

IV.2.1 Chiffres clés déclarations organes

Le nombre total d'événements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2022 est de 266 déclarations (soient 64 déclarations incidents, 195 déclarations d'effets indésirables et 7 déclarations incidents et effets liés).

Histogramme BIOV4 : Evolution du nombre de déclarations « organes » entre 2019 à 2022

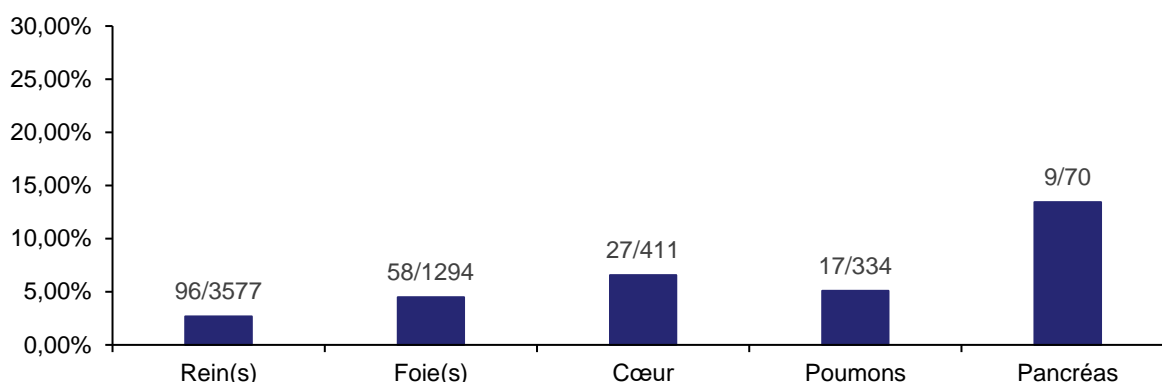


IV.2.2 Les effets indésirables organes

IV.2.2.1 Chiffres clés

L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés/administrés - toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 3,7% (soit 1 effet indésirable toutes les 27 greffes).

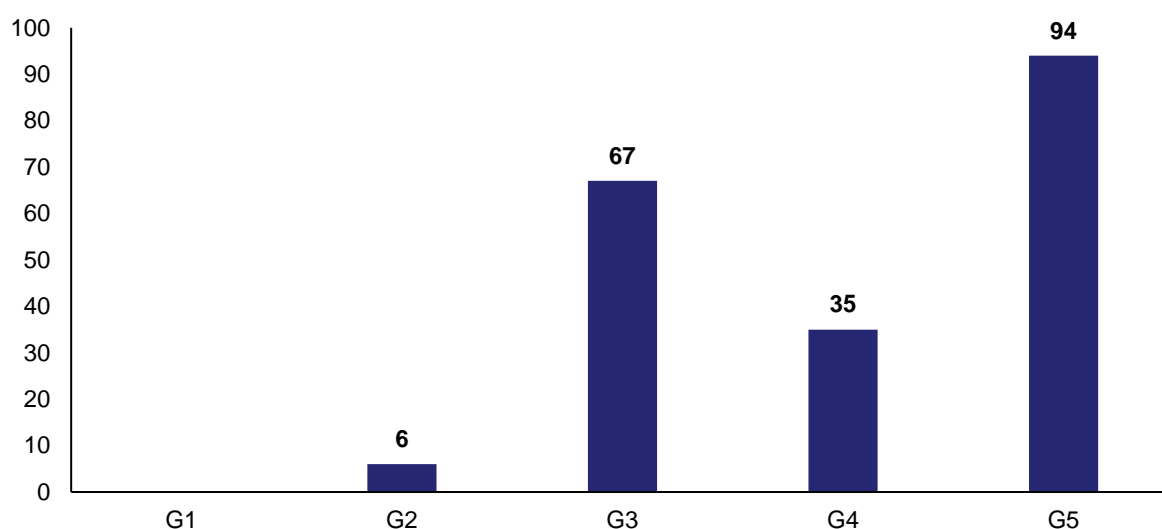
Histogramme BIOV5 : Répartition des EI déclarés par nombre de greffes et par type d'organes en 2022



Gravité

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

Histogramme BIOV6 : Répartition des effets indésirables organes selon le niveau de gravité en 2022

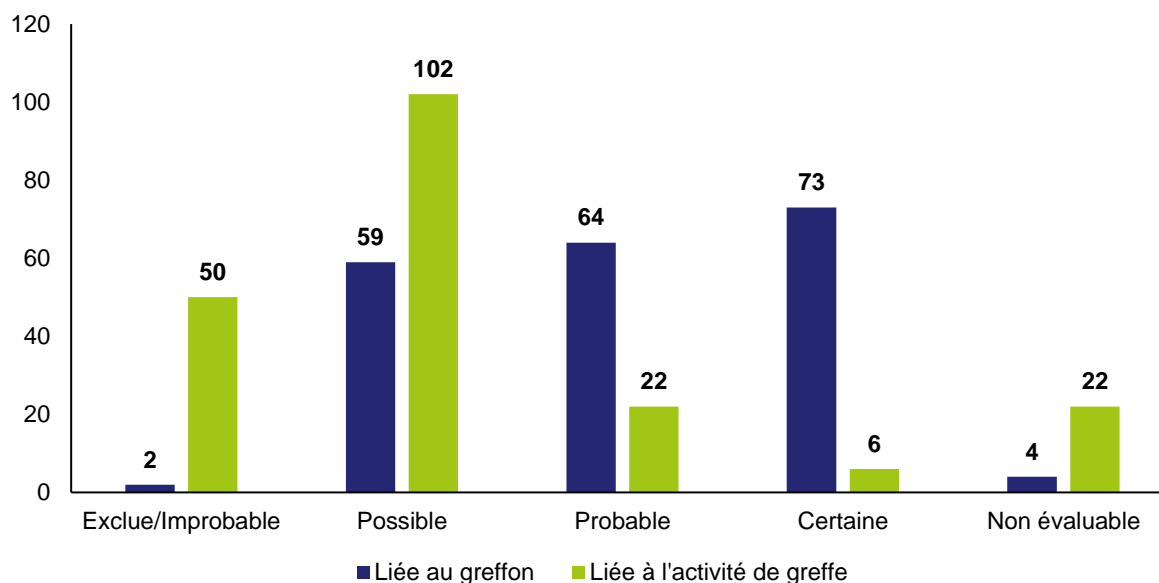


En post greffe d'organes, les événements déclarés sont le plus souvent cotés à partir de la gravité G3. Cette année, une série d'événements a été déclarée et cotée en gravité G2. Il s'agit d'une série de déclarations provenant d'un même établissement qui a constaté en post greffe hépatique chez plusieurs de ses receveurs la survenue d'une hépatite E. A noter que pour ces déclarations l'imputabilité aux greffons n'a pas été établie.

Imputabilité

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

Histogramme BIOV7 : Répartition des effets indésirables « organes » selon le niveau d'imputabilité lié à l'activité et au produit en 2022



IV.2.2.2 Receveurs rein(s)

Les déclarations EI « organes reins » concernent 95 déclarations dont 51 pour le rein droit, 45 pour le rein gauche et 0 pour les greffes rénales de type mono bloc.

Typage

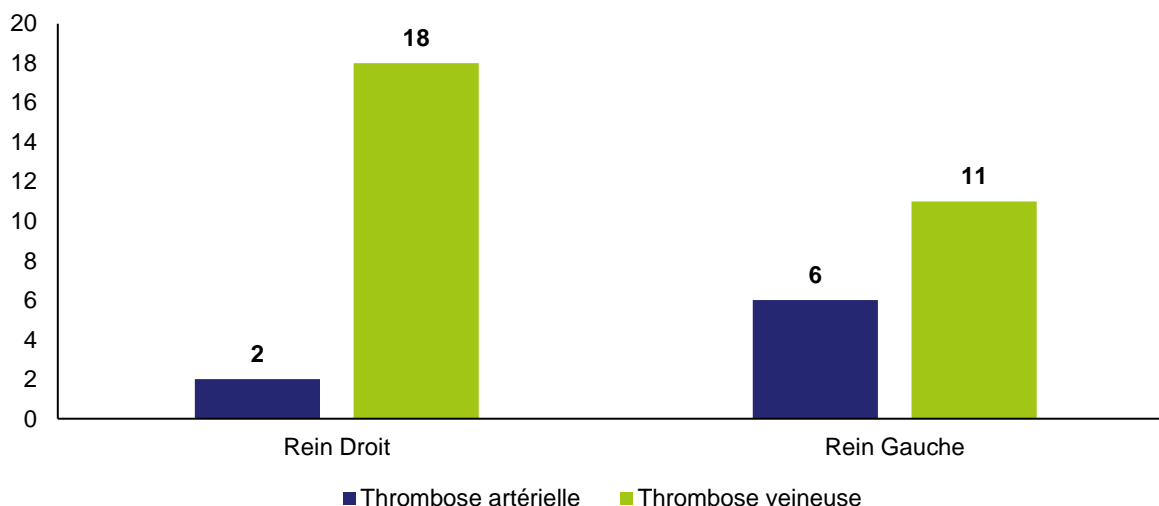
Les EI « organes reins » déclarés en 2022 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV3 : EI receveurs rein(s) par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2022

| El Typo BIOVigie SOC (cause principale) | Total | El Typo BIOVigie PT (cause principale) | Rein Droit | Rein Gauche | Nombre de décl. |
|---|-------|--|------------|-------------|-----------------|
| Affections vasculaires | 56 | Thrombose du greffon | 20 | 17 | 37 |
| | | Choc hémorragique | 3 | 4 | 7 |
| | | Dissection de l'artère rénale | 0 | 2 | 2 |
| | | Hémorragie | 0 | 2 | 2 |
| | | Sténose de l'artère rénale | 1 | 1 | 2 |
| | | Choc | 1 | 0 | 1 |
| | | Dissection aortique | 0 | 1 | 1 |
| | | Dissection artérielle | 0 | 1 | 1 |
| | | Ischémie mésentérique | 1 | 0 | 1 |
| | | Thrombose artérielle | 0 | 1 | 1 |
| | | Thrombose veineuse | 0 | 1 | 1 |
| Infections et infestations | 13 | Anévrisme mycotique | 2 | 0 | 2 |
| | | Choc septique | 1 | 1 | 2 |
| | | Pyélonéphrite aiguë | 0 | 2 | 2 |
| | | Abcès de transplantation rénale | 1 | 0 | 1 |
| | | Hépatite virale E | 1 | 0 | 1 |
| | | Infection par CMV | 1 | 0 | 1 |
| | | Infection à Staphylococcus aureus | 1 | 0 | 1 |
| | | Infection à coronavirus | 1 | 0 | 1 |
| | | Pneumonie bactérienne | 1 | 0 | 1 |
| Sarcome de Kaposi | 1 | 0 | 1 | | |

| | | | | | |
|--|----|---|----|----|----|
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 8 | Dysfonctionnement primaire du greffon | 3 | 1 | 4 |
| | | Lésion vasculaire | 2 | 2 | 4 |
| Affections du rein et des voies urinaires | 5 | Nécrose tubulaire rénale | 1 | 2 | 3 |
| | | Nécrose urétérale | 1 | 1 | 2 |
| Affections cardiaques | 4 | Œdème pulmonaire aigu | 2 | 0 | 2 |
| | | Infarctus du myocarde | 1 | 0 | 1 |
| | | Syndrome coronaire aigu | 1 | 0 | 1 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | 4 | Cancer métastatique de l'œsophage | 0 | 1 | 1 |
| | | Carcinome hépatocellulaire | 1 | 0 | 1 |
| | | Carcinome à cellules claires rénal | 1 | 0 | 1 |
| | | Lymphome | 0 | 1 | 1 |
| Affections du système immunitaire | 1 | Rejet de greffe du rein | 0 | 1 | 1 |
| Affections gastro-intestinales | 1 | Pancréatite | 0 | 1 | 1 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 1 | Syndrome d'activation des macrophages | 0 | 1 | 1 |
| Affections hépatobiliaires | 1 | Hépatite fulminante | 1 | 0 | 1 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 1 | Syndrome de détresse respiratoire aiguë | 1 | 0 | 1 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 1 | Cause de décès inconnue | 0 | 1 | 1 |
| Total | 96 | | 51 | 45 | 96 |

Histogramme BIOV8 : Origine vasculaire des thromboses des greffons rénaux en 2022

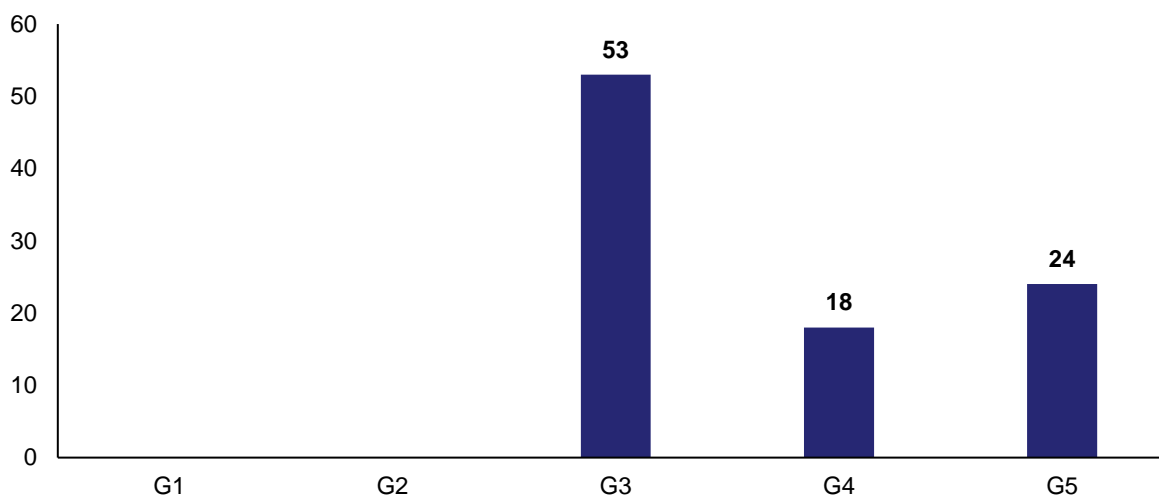


Les thromboses vasculaires des greffons rénaux représentent une part importante des déclarations de biovigilance en greffe rénale, aussi l'histogramme ci-dessus reprend plus spécifiquement l'origine vasculaire (artérielle ou veineuse) de ces thromboses. Ce nombre est stable par rapport à l'année 2021 (36).

Gravité

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

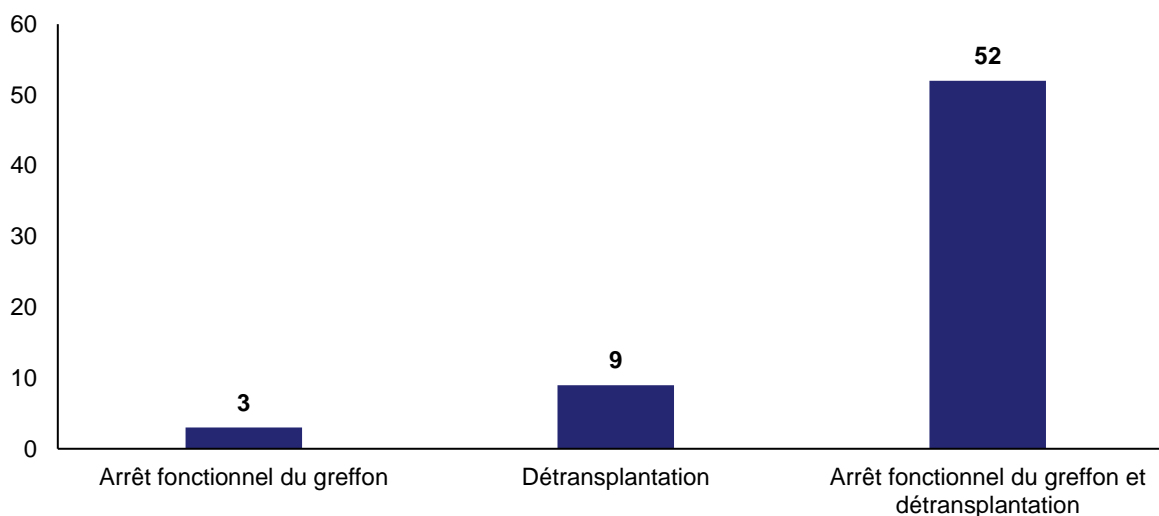
Histogramme BIOV9 : Répartition des effets indésirables « reins » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



Conséquences

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

Histogramme BIOV10 : Conséquences des effets indésirables « reins » déclarés en 2022



IV.2.2.3 Receveurs foie

Les déclarations EI « organes foie » concernent 58 déclarations dont 51 déclarations pour les greffons « foie total ou réduit », 3 déclarations pour les greffons « foie gauche » et 4 déclarations pour les greffons « foie droit ».

Typage

Les EI « organes foie » déclarés en 2022 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV4 : EI receveurs foie par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2022

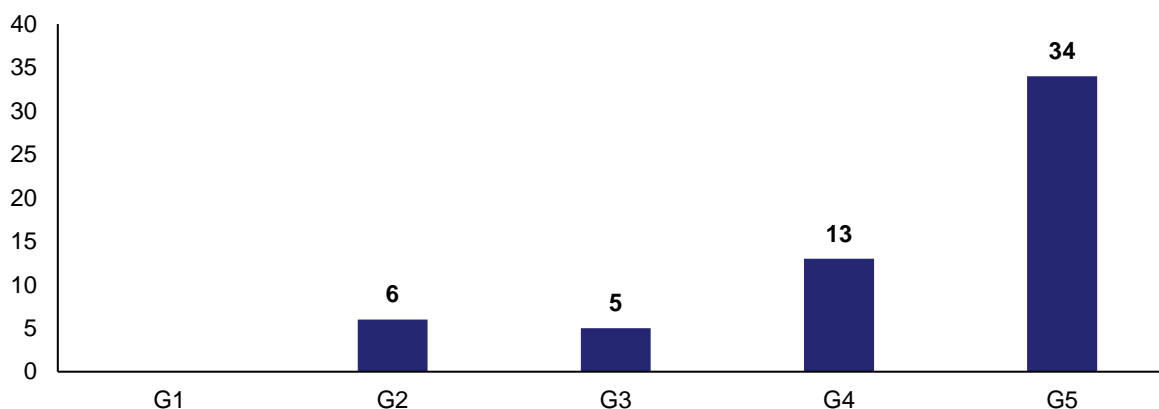
| El Typo BIOVigie SOC (cause principale) | Total | El Typo BIOVigie PT (cause principale) | Foie total ou réduit | Foie Gauche | Nombre de décl. |
|---|-------|--|----------------------|-------------|-----------------|
| Infections et infestations | 17 | Hépatite virale E | 5 | 0 | 5 |
| | | Choc septique | 3 | 1 | 4 |

| | | | | | |
|--|-----------|---|-----------|----------|-----------|
| | | Abcès biliaire | 1 | 0 | 1 |
| | | Fongémie | 1 | 0 | 1 |
| | | Infection d'ascite | 1 | 0 | 1 |
| | | Leishmaniose viscérale | 1 | 0 | 1 |
| | | Pneumonie bactérienne | 0 | 0 | 1 |
| | | Péritonite | 1 | 0 | 1 |
| | | Septicémie | 1 | 0 | 1 |
| | | Strongyloïdiose hyperaiguë | 1 | 0 | 1 |
| Affections vasculaires | 13 | Choc hémorragique | 4 | 0 | 4 |
| | | Thrombose du greffon | 4 | 0 | 4 |
| | | Choc | 2 | 0 | 2 |
| | | Coagulation intravasculaire disséminée | 1 | 0 | 1 |
| | | Hémopéritoine | 1 | 0 | 1 |
| | | Rupture artérielle | 1 | 0 | 1 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 11 | Dysfonctionnement primaire du greffon | 8 | 1 | 10 |
| | | Péritonite biliaire | 1 | 0 | 1 |
| Affections du système immunitaire | 4 | Rejet cellulaire aigu | 2 | 1 | 4 |
| Affections gastro-intestinales | 3 | Pancréatite | 3 | 0 | 3 |
| Affections hépatobiliaires | 3 | Angiocholite | 1 | 0 | 1 |
| | | Cholestase | 0 | 0 | 1 |
| | | Fistule du canal biliaire | 1 | 0 | 1 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | 2 | Adénocarcinome du poumon | 1 | 0 | 1 |
| | | Métastase tumorale SAI, site primitif indéterminé | 1 | 0 | 1 |
| Affections cardiaques | 1 | Choc cardiogénique | 1 | 0 | 1 |
| Affections du rein et des voies urinaires | 1 | Insuffisance rénale aiguë | 1 | 0 | 1 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | 1 | Syndrome d'activation des macrophages | 1 | 0 | 1 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 1 | Insuffisance respiratoire aiguë | 1 | 0 | 1 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | 1 | Sidérose hépatique | 1 | 0 | 1 |
| Total | 58 | | 51 | 3 | 58 |

Gravité

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

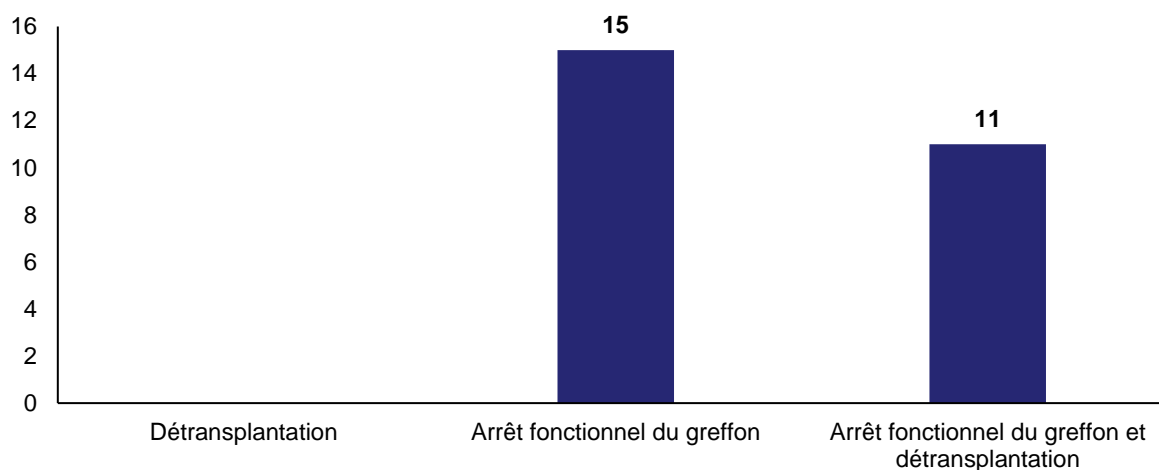
Histogramme BIOV11 : Répartition des effets indésirables « foie » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



Conséquences

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

Histogramme BIOV12 : Conséquences des effets indésirables « foie » déclarés en 2022



IV.2.2.4 Receveurs cœur

Les déclarations EI « organes cœur » concernent 27 déclarations.

Typage

Les EI « organes cœur » déclarés en 2022 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV5 : EI receveurs cœur par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2022

| EI Typo BIOVigie SOC (cause principale) | Total | EI Typo BIOVigie PT (cause principale) | Nombre de décl. |
|--|-------|--|-----------------|
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 11 | Dysfonctionnement primaire du greffon | 10 |
| | | Lésion vasculaire | 1 |
| Infections et infestations | 5 | Choc septique | 2 |
| | | Bactériémie | 1 |
| | | Infection à virus de l'herpès humain 8 | 1 |

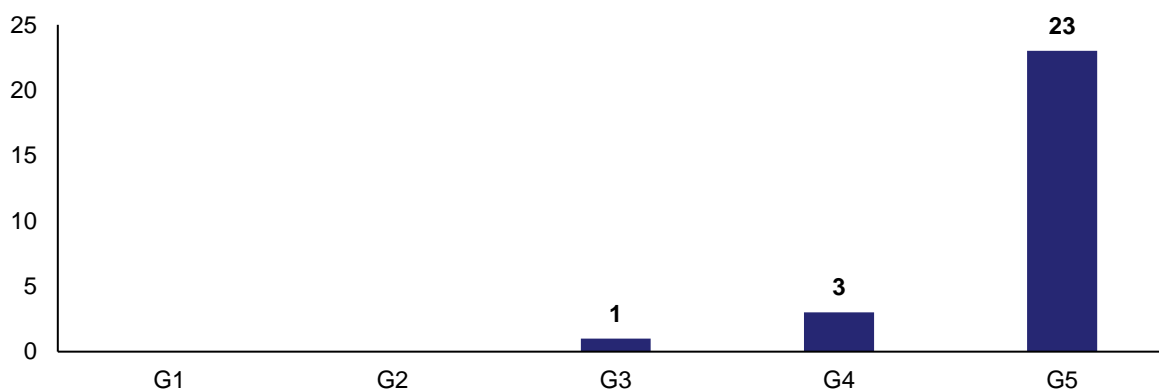
| | | | |
|--|-----------|-------------------------------|-----------|
| | | Pneumonie bactérienne | 1 |
| Affections du système immunitaire | 3 | Rejet de greffe | 3 |
| Affections vasculaires | 3 | Choc | 1 |
| | | Ischémie aiguë d'un membre | 1 |
| | | Saignement au site du greffon | 1 |
| Affections cardiaques | 2 | Choc cardiogénique | 2 |
| Affections hépatobiliaires | 1 | Angiocholite | 1 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | 1 | Pneumothorax | 1 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | 1 | Cancer du pancréas | 1 |
| Total | 27 | | 27 |

La catégorie « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Dysfonctionnement primaire du greffon » (10 déclarations).

Gravité

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

Histogramme BIOV13 : Répartition des effets indésirables « cœur » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



IV.2.2.5 Receveurs poumons

Les déclarations EI « organes poumons » concernent 17 déclarations.

Typage

Les EI « organes poumons » déclarés en 2022 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV6 : EI receveurs poumons par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2022

| El Typo BIOVigie SOC (cause principale) | Total | El Typo BIOVigie PT (cause principale) | Poumon droit | Poumon gauche | Bi-poumons | Nombre de décl. |
|--|-------|--|--------------|---------------|------------|-----------------|
| Infections et infestations | 7 | Choc septique | 0 | 0 | 5 | 5 |
| | | Infection à coronavirus | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | Strongyloïdiose hyperaiguë | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | 3 | Dysfonctionnement primaire du greffon | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Affections vasculaires | 3 | Choc hémorragique | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | | Thrombose du greffon | 0 | 0 | 1 | 1 |

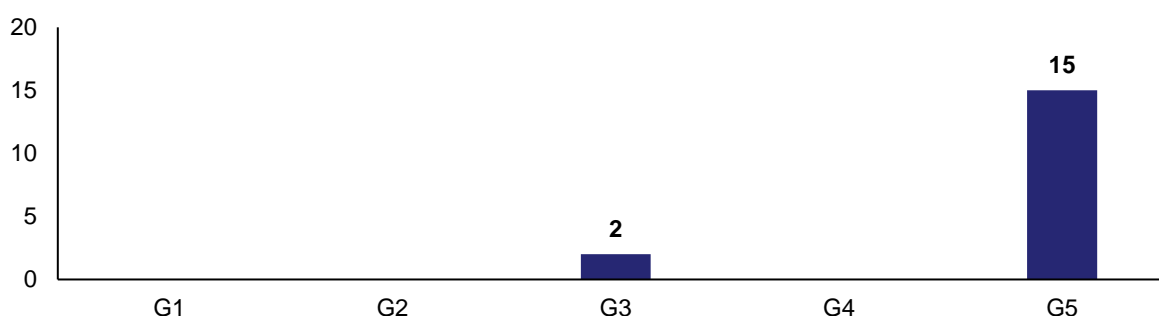
| | | | | | | |
|-----------------------------------|----|-----------------------------------|---|---|----|----|
| Affections cardiaques | 2 | Arrêt cardiaque | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | Choc cardiogénique | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Affections du système immunitaire | 2 | Amylose | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | Thrombopénie induite par héparine | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total | 17 | | 2 | 1 | 14 | 17 |

La catégorie « Infections et infestations » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Choc septique » (5 déclarations).

Gravité

L'histogramme BIOV14 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes poumons » en fonction de leur gravité finale.

Histogramme BIOV14 : Répartition des effets indésirables « poumons » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



IV.2.2.6 Receveurs cœur-poumons

Il n'y a pas eu de déclarations concernant un EI « organes cœur-poumons » en 2022.

IV.2.2.7 Receveurs pancréas

Les déclarations EI « organes pancréas » dans le cadre d'une greffe simple concernent 9 déclarations.

Typage

Les EI « organes pancréas » déclarés en 2022 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV7 : EI receveurs pancréas par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2022

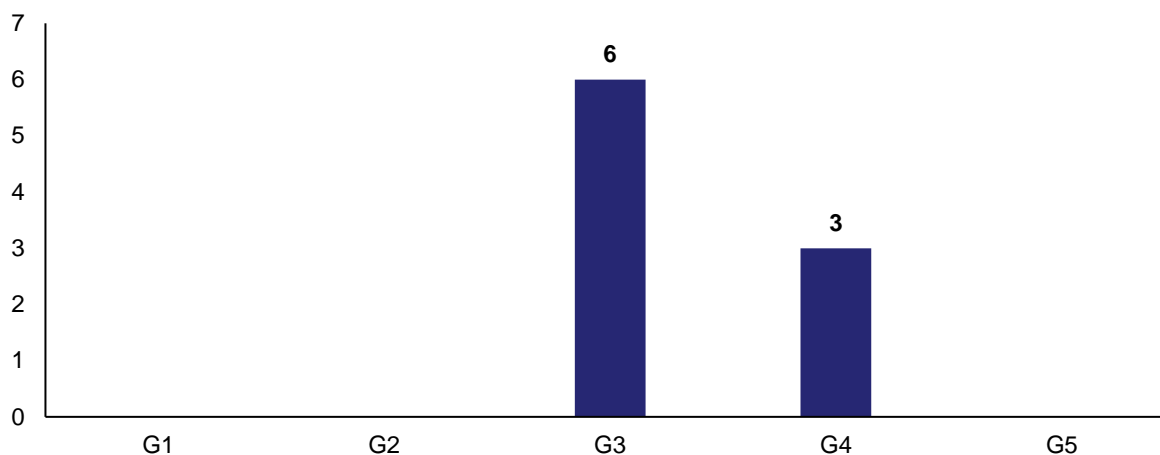
| EI Typo BIOVigie SOC (cause principale) | Total | EI Typo BIOVigie PT (cause principale) | Nombre de décl. |
|---|-------|--|-----------------|
| Affections vasculaires | 6 | Thrombose du greffon | 5 |
| | | Choc hémorragique | 1 |
| Affections gastro-intestinales | 3 | Fistule duodénale | 1 |
| | | Fistule pancréatique | 1 |
| | | Pancréatite | 1 |
| Total | 9 | | 9 |

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

Gravité

L'histogramme BIOV15 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes pancréas » en fonction de leur gravité finale.

Histogramme BIOV15 : Répartition des effets indésirables « pancréas » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



Conséquences

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

Histogramme BIOV16 : Conséquences des effets indésirables « pancréas » déclarés en 2022



IV.2.2.8 Receveurs multigreffes

Les déclarations EI de receveurs bénéficiant d'une multigreffe concernent 12 déclarations.

Typage

Les EI multigreffes déclarés en 2022 sont classés selon ME dDra dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV8 : EI receveurs multigreffes par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2022

| Organes | EI Typo BIOVigie SOC | EI Typo BIOVigie PT | Nombre de décl. |
|-----------|--|---------------------------------------|-----------------|
| Cœur-Foie | Affections hépatobiliaires | Angiocholite | 1 |
| Cœur-Rein | Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Dysfonctionnement primaire du greffon | 1 |
| Foie-Rein | Affections gastro-intestinales | Pancréatite | 1 |
| | Affections hématologiques et du système lymphatique | Syndrome d'activation des macrophages | 1 |
| | Affections gastro-intestinales | Fistule duodénale | 1 |

| | | | |
|-------------------|------------------------|----------------------|----|
| Pancréas- Rein | | Fistule pancréatique | 1 |
| | | Pancréatite | 1 |
| | Affections vasculaires | Thrombose du greffon | 4 |
| | | Choc hémorragique | 1 |
| | Total | | 12 |

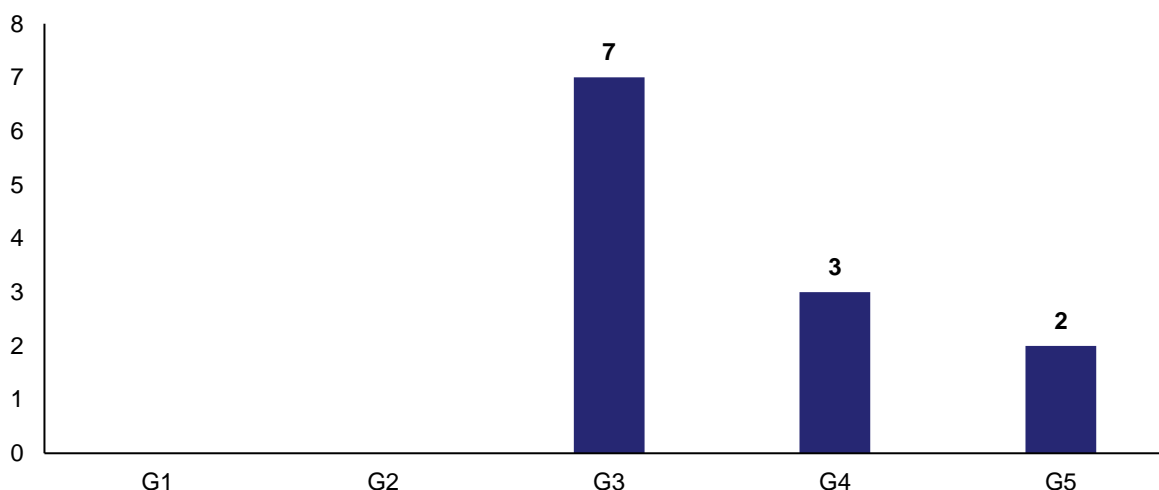
Pour ce tableau, deux cas de figures sont possibles :

- 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.

Gravité

L'histogramme BIOV17 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI multigreffes en fonction de leur gravité finale.

Histogramme BIOV17 : Répartition des effets indésirables « multigreffes » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



IV.2.2.9 Autres greffes

Les déclarations EI « autres greffes » (intestins, ...) n'ont concerné aucune déclaration en 2022.

IV.2.2.10 Donneurs vivants

Une déclaration EI donneur vivant a été réceptionnée en 2022.

Tableau BIOV9 : EI donneurs vivants

| El Typo BIOVigie SOC (cause principale) | Total | El Typo BIOVigie PT (cause principale) | Nombre de décl. | Gravité |
|---|-------|--|-----------------|---------|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 1 | Cause de décès inconnue | 1 | G5 |
| Total | 1 | | 1 | |

Dans les suites de cet événement, une revue de morbi-mortalité s'est tenue au centre de prélèvement afin d'en analyser les causes. Des axes d'amélioration ont été identifiés et des mesures ont été mises en place. A ce jour les résultats de l'autopsie n'ont pas été communiqués au CLB.

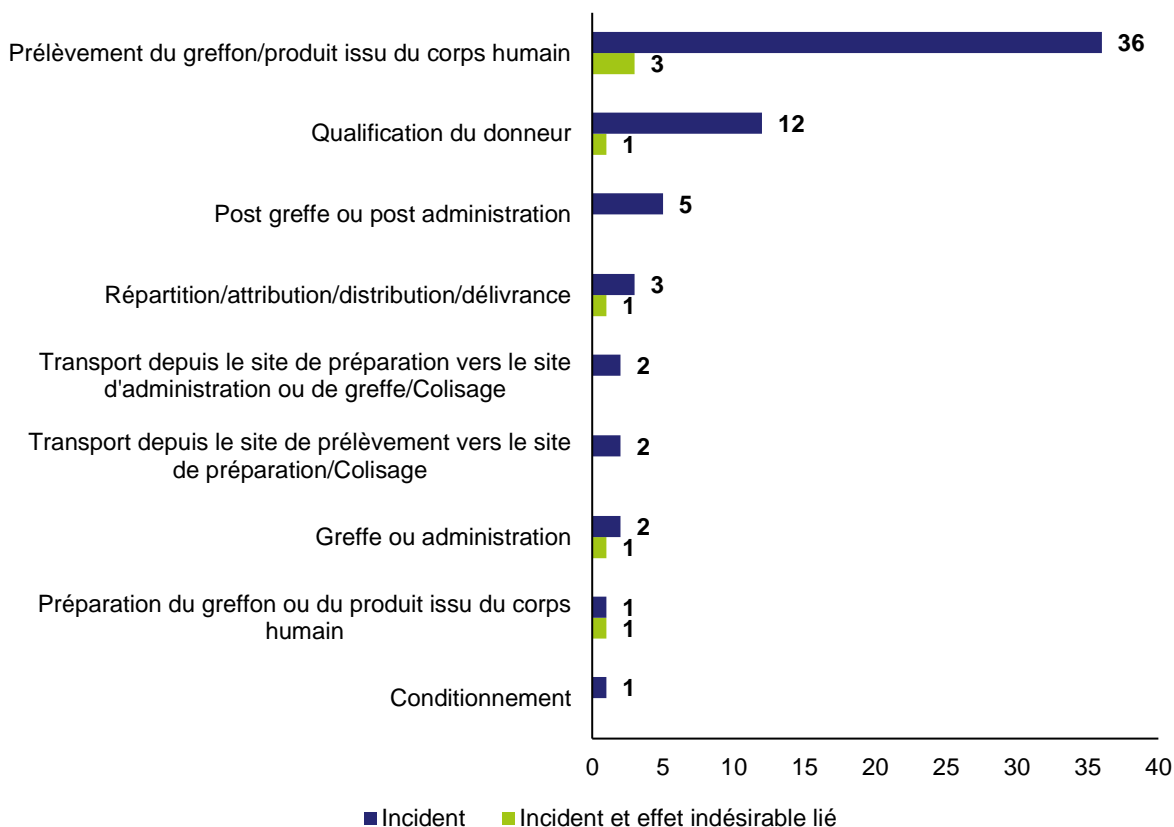
IV.2.3 Les incidents organes

IV.2.3.1 Chiffres clé incidents organes

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « organes » déclarés au cours de l'année 2022 est de 71 déclarations (soient 64 déclarations incidents et 7 déclarations incidents et effets liés).

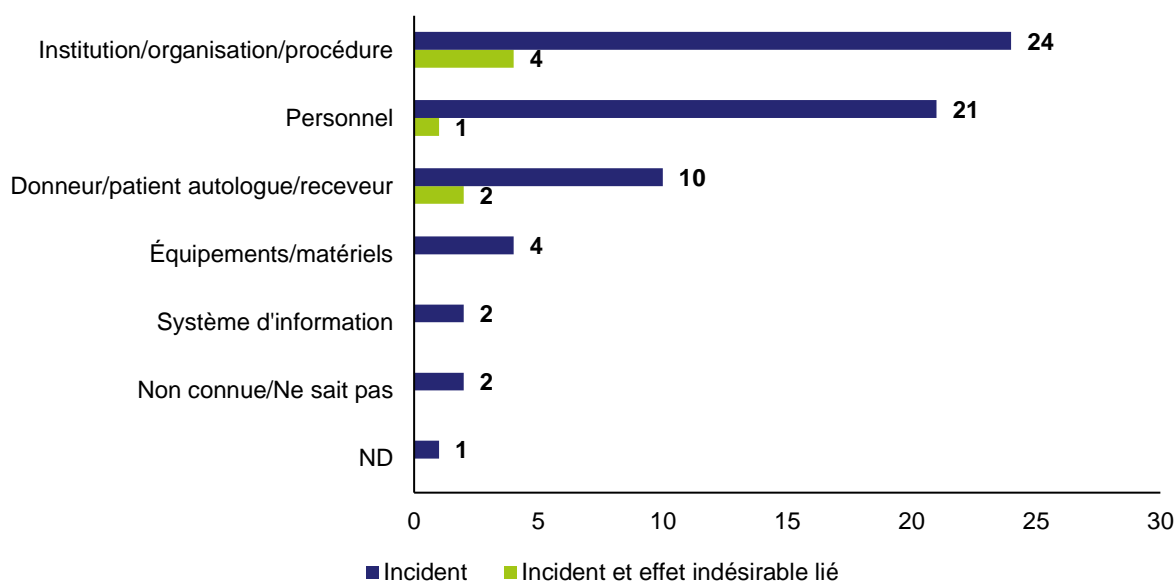
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV18 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2022



La répartition des incidents par cause est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV19 : Répartition des incidents par cause en 2022



IV.2.3.2 Répartition des incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques identifiées dans les déclarations organes de biovigilance a été mis en place en 2022.

La répartition des incidents déclarés en 2022 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV10 : Répartition des incidents « organes » par thématiques en 2022

| Thématiques Organe | Nombre de déclarations |
|---|------------------------|
| Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement, du transport ou de la greffe | 12 |
| Lésions vasculaires du greffon | 12 |
| Découverte d'une anomalie du greffon : à l'exception des cancers | 7 |
| Information post don | 6 |
| Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires) | 6 |
| Incidents relatifs à l'installation de la CRN | 5 |
| Résultat(s) erronés du bilan donneur | 5 |
| Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis | 4 |
| Contamination à agents infectieux du liquide de transport du greffon | 3 |
| Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons | 3 |
| Anomalie(s) lors du process d'identification | 2 |
| Autres | 2 |
| Fréquence inhabituellement élevée d'incidents | 2 |
| Conditionnement inapproprié des greffons | 1 |
| Découverte d'une anomalie du greffon : tumeurs malignes | 1 |

a. Contamination du liquide de transport du greffon

Les contaminations infectieuses des liquides de conservation (à agents bactériens seuls, à agents fongiques seuls ou à agents bactériens et fongiques) ne sont pas enregistrées dans la base de biovigilance. Elles sont colligées dans une autre application opérationnelle de l'Agence de la

biomédecine, CRISTAL Green. C'est pourquoi bien que répondant à la définition d'un incident de biovigilance, elles ne sont pas reportées au total des incidents.

La plupart de ces incidents n'ont pas entraîné d'effet indésirable ; dans le cas contraire, ils doivent faire l'objet d'une déclaration de biovigilance. Ils sont alors typés incident et effet lié et sont également comptabilisés dans cette seconde catégorie.

Tableau BIOV11 : Contamination à agents bactériens des liquides de conservation enregistrés dans les outils opérationnels de l'Agence de la biomédecine et n'ayant pas entraîné d'effets indésirables graves chez le receveur

| Organes | Liquide de conservation positif à bactéries | Liquide de conservation positif à agents fongiques | Liquide de conservation positif à agents fongiques et bactéries | Total |
|-------------------------------|---|--|---|-------------|
| Cœur | 112 | 5 | 0 | 117 |
| Cœur poumons | 5 | 0 | 0 | 5 |
| Foie | 838 | 15 | 81 | 934 |
| Intestin | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pancréas | 50 | 1 | 0 | 51 |
| Poumon | 167 | 13 | 31 | 211 |
| Rein | 905 | 20 | 27 | 952 |
| Tous organes confondus | 2077 | 54 | 139 | 2270 |

Trois déclarations ont été faites dans cette catégorie, deux ont effectivement entraîné un effet indésirable (anévrisme mycotique du greffon hépatique, abcès du greffon rénal).

b. Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement, du transport ou de la greffe

Cette typologie d'incident représente 12 déclarations en 2022. Pour plus de la moitié de ces événements, les greffons concernés n'ont pas pu être greffés.

Ces événements sont le fait de problématiques organisationnelles constatées pendant le prélèvement (constatation d'absence de palettes au bloc PMO alors que surviennent des troubles du rythme lors de l'abord du greffon cardiaque, déplacement d'un médecin junior pour prélèvement MIII, ...), pendant le transport (retard des équipes au prélèvement, délai allongé de transport de greffons rénaux, ...), et lors de la répartition (non transmission de l'attribution d'un greffon et receveur non joignable rapidement, ...).

c. Lésions vasculaires du greffon

Cette typologie d'incident représente 12 déclarations en 2022. La plupart de ces incidents concernent des lésions sur les greffons rénaux et aboutissent à la non utilisation des greffons concernés. La mise en place d'une enquête et l'identification de mesures correctives dans les suites de ces incidents n'est pas toujours facile car elle implique plusieurs acteurs, l'équipe de l'établissement de prélèvement, l'équipe de prélèvement effective et l'équipe de greffe. Il est important de préciser que la biovigilance n'est pas la recherche de la faute mais la recherche d'une solution qui évitera que l'événement ne se reproduise. Dans ce contexte, il est important que les équipes prennent un temps de concertation et d'analyse.

d. Découverte d'une anomalie du greffon : à l'exception des cancers

Cette typologie d'incident représente 6 déclarations en 2022 et concerne la découverte de plusieurs types d'anomalies : par exemple, de malformations vasculaires non visualisées initialement, de lésions infectieuses, ...

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

Dans l'attente de la mise au point qui sera apportée en conclusion de la réflexion sur les pertes de greffons actuellement en cours (cf. chapitre V.5 Les pertes de greffons), toutes ces déclarations sont collectées dans BIOVigie. En effet, on constate une demande importante des équipes qui veulent garder une traçabilité de ces événements.

e. Information post don

Cette typologie d'incident représente 6 déclarations en 2022. Il s'agit de la découverte d'une information concernant le donneur ou le don, de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des receveurs.

| | |
|--|---|
| <p>PCR donneur oropharyngée Sars-CoV-2 négative. Transmission dans un second temps d'un résultat Sars-CoV-2 retrouvé positif sur l'analyse du liquide broncho alvéolaire du donneur. Cette déclaration est à la limite du champ de la biovigilance ; mais nous n'avons pas reçu toutes les réponses aux questions en attente.</p> | <p>Receveur rein : Covid nosocomial ; pas d'imputabilité évoquée au greffon pour la survenue de cet effet indésirable</p> |
| <p>Pendant la préparation du greffon rénal gauche, il est constaté une tumeur pour laquelle un examen extemporané est pratiqué et qui conclut à une tumeur papillaire. Le scanner est relu également sans qu'il ne soit retrouvé de signe spécifique. La greffe est poursuivie après une tumorectomie rénale en marges saines. Les résultats définitifs anatomopathologiques transmis dans un second temps mettent en évidence un carcinome rénale à cellules claires de grade 1.</p> | <p>Receveur rein gauche : surveillance par imagerie tous les 3 mois Receveur rein droit : surveillance par imagerie tous les 3 mois Receveur foie : évolution satisfaisante à 6 mois post greffe</p> |
| <p>Découverte d'une sérologie VHE positive chez le donneur de plaquette en post transfusion du donneur d'organes.</p> | <p>Donneur : réalisation a posteriori d'une PCR hépatite E qui est négative Receveur rein droit : pas d'anomalies hépatiques; PCR hépatite E de contrôle négative Receveur rein gauche: pas de retour CLB Receveur foie : pas de retour CLB</p> |
| <p>Pendant le prélèvement, un ganglion de 2 cm est découvert au niveau de la veine précave, l'examen extemporané est douteux (modifications architecturales devant être caractérisées à l'examen définitif pour éliminer une pathologies lymphomateuse. Absence de carcinome.) Une relecture collégiale est faite le même jour qui conclut à une lymphadénite bénigne. Les résultats définitifs anatomopathologiques transmis dans un second temps mettent en évidence une néoplasie folliculaire in situ.</p> | <p>Receveur rein droit : au vu des conclusions anatomopathologiques, il n'est pas organisé de suivi spécifique. Receveur rein gauche : la réalisation d'une imagerie est évoquée.</p> |
| <p>Information a posteriori du prélèvement par le médecin qu'il est possible que ce qui a été initialement déclaré comme un antécédent de cure de hernie inguinale était une cure de liposarcome ; cependant, aucun compte rendu n'est disponible pour infirmer ou confirmer cet antécédent.</p> | <p>Receveur rein gauche surveillance post greffe habituelle Receveur rein droit : surveillance post greffe habituelle Receveur foie : surveillance post greffe habituelle</p> |
| <p>Au décours de la greffe, mise en évidence à la biopsie de déclampage du rein gauche d'éléments en faveur d'une cystinose.</p> | <p>Receveur rein gauche : reprise de fonction immédiate et baisse rapide de la créatininémie Receveur rein droit : biopsie de contrôle à 3 mois, fibrose</p> |

| | |
|--|--|
| | interstitielle (FI) associée à une atrophie tubulaire Receveur foie : rejet aigu sévère initiale d'évolution favorable |
|--|--|

f. Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)

Cette typologie d'incident représente 6 déclarations en 2022. Cinq de ces déclarations concernent des greffons rénaux (constatation de lésions de décapsulation plus ou moins étendues, lésion urétérale) et une déclaration, un greffon pancréatique. La plupart de ces incidents ont abouti à la non utilisation du greffon impliqué.

g. Incidents relatifs à l'installation de la CRN

Cette typologie d'incident représente 5 déclarations en 2022. Pour 3 déclarations, il a été constaté la présence de plaie vasculaire artérielle due à la mobilisation du ballonnet lors de sa pose ; pour une déclaration, il a été constaté que la sonde de Fogarty était percée et pour une autre encore, il a été constaté une reprise d'une activité cardiaque et une recoloration cutanée sans qu'aucune anomalie sur le ballonnet ou chez le donneur au niveau vasculaire n'ait été retrouvée.

h. Résultat(s) erronés du bilan donneur

Cette typologie d'incident représente 5 déclarations en 2022.

Deux déclarations sont le fait d'une erreur de saisie des caractéristiques morphologiques du donneur sur le dossier donneur par l'équipe de coordination ; ces erreurs ont entraîné dans un cas la perte du greffon cardiaque, poids du donneur annoncé à 75 kg mais en fait de 115 kg ; dans l'autre cas qui concerne un greffon hépatique, poids du donneur annoncé à 80 kg mais en fait de 115 kg, il est constaté en post greffe précoce une dysfonction primaire du greffon.

Deux déclarations sont le fait d'erreur lors de l'interprétation de l'imagerie du donneur dont une partie est déléguée à des sociétés d'imagerie externe à la structure de l'établissement. Dans un cas, le compte rendu d'imagerie initial ne mentionne pas la présence de masses suspectes ; les images sont revues un peu plus tard en interne, des masses identifiées, une extemporanée pratiquée et qui met finalement en évidence une lésion cancéreuse. Le prélèvement est stoppé. Pour l'autre cas, les greffons rénaux ne sont pas prélevés du fait du signalement d'une péritonite sur le compte rendu d'imagerie initiale ; les images sont revues plus tard et ce diagnostic est infirmé.

Enfin, une procédure de prélèvement est stoppée du fait de l'information initialement transmise par le laboratoire d'un résultat Sars-CoV-2 positif (mesures COVID en cours) alors que finalement ce résultat était négatif et que cette mise à jour n'a pas été transmise.

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

Cette typologie d'incident représente 4 déclarations en 2022 et a concerné la non possibilité de faire un examen anatomopathologique extemporané après avoir détecté des lésions sur l'imagerie, la non possibilité de faire une biopsie hépatique dans le cadre d'une greffe hépatique en protocole dérogoatoire HCV+, la non réception du bilan d'imagerie du donneur et la non possibilité de pratiquer le contrôle ultime du groupe. Un seul de ces événements a entraîné la non utilisation du greffon.

j. Autres typologies d'événements

Les autres typologies d'incidents représentent :

- Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons : 3 déclarations.

Ces trois événements concernent une problématique de remontée en température pendant le transport qui ont entraîné la non utilisation des greffons rénaux.

- Anomalie(s) lors du process d'identification : 2 déclarations.

Un événement concerne la constatation d'une discordance d'identité HLA entre le contrôle effectué par le centre greffeur et les données enregistrées sur Cristal, il n'y a pas eu d'effet indésirable constaté chez les receveurs déjà greffés. Une RMM s'est tenue dans les suites de cet événement et des mesures correctives ont été identifiées. L'autre événement est le fait d'une inversion de greffon droit et gauche.

- Autres : 2 déclarations.

Un événement est le fait d'une lésion vasculaire chez le receveur au moment de la greffe ayant entraîné des complications hémorragiques. L'autre événement est le fait d'une erreur d'appréciation du greffon de la part de l'équipe de greffe, en effet, celle-ci prend connaissance tardivement d'un résultat pourtant bien reporté dans le dossier donneur et ne souhaite plus utiliser ce greffon.

- Fréquence inhabituellement élevée d'incidents ou d'effets indésirables : 2 déclarations.

Pour une de ces déclarations, il est signalé un taux d'incidence de rejet hyperprécoce avec nécessité de thérapeutique agressive (ventilation invasive – plasmaphérèse, ...) à un taux anormalement élevé. Une analyse des cas est effectuée et des axes d'amélioration sont identifiés. Pour l'autre déclaration, il est signalé la récurrence d'incidents concernant le retard de la mise à disposition des images lors de la sélection des donneurs.

- Conditionnement inapproprié des greffons : 1 déclaration.

Cet incident est le fait de l'utilisation d'un liquide de transport dont la date de péremption est dépassée du fait de la non vérification préalable du stock de liquides.

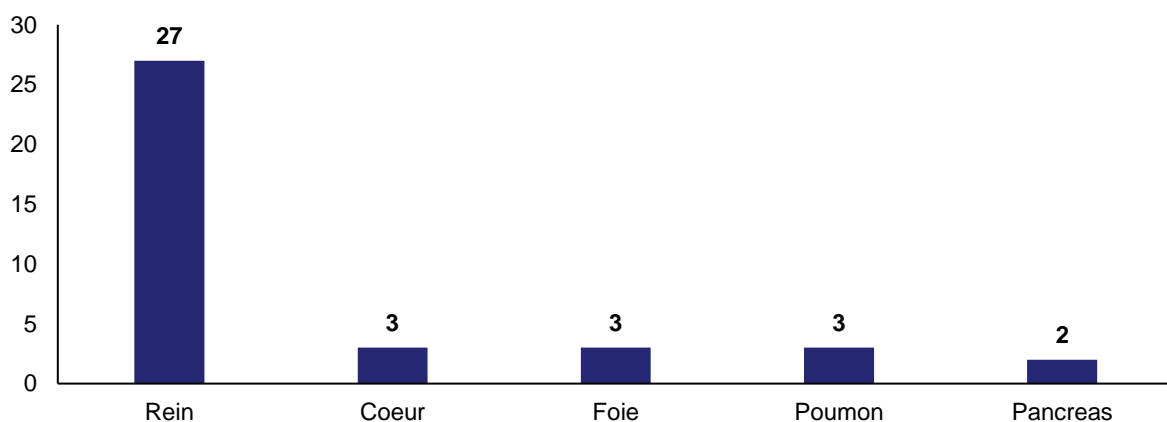
IV.2.3.3 Conséquences des incidents organes

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

Les limites fixées à cette définition circonscrivent cet événement à une perte survenant dès lors que le donneur est au bloc opératoire et que le prélèvement est effectivement programmé. Elle ne prend pas en compte la perte de chance telle, par exemple, la non possibilité d'organiser le prélèvement d'un donneur éligible au don. Ce type d'événement est alors considéré comme relevant du système de management de la qualité des acteurs des process impliqués.

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

Histogramme BIOV20 : Nombre de déclarations incidents ayant entraîné une perte de greffons par type de greffon concerné en 2022



Du fait des nombreuses déclarations de biovigilance rapportant des pertes de greffons, l'Agence de la biomédecine a mené une réflexion (cf. chapitre V.5 Les pertes de greffons) dans le but de :

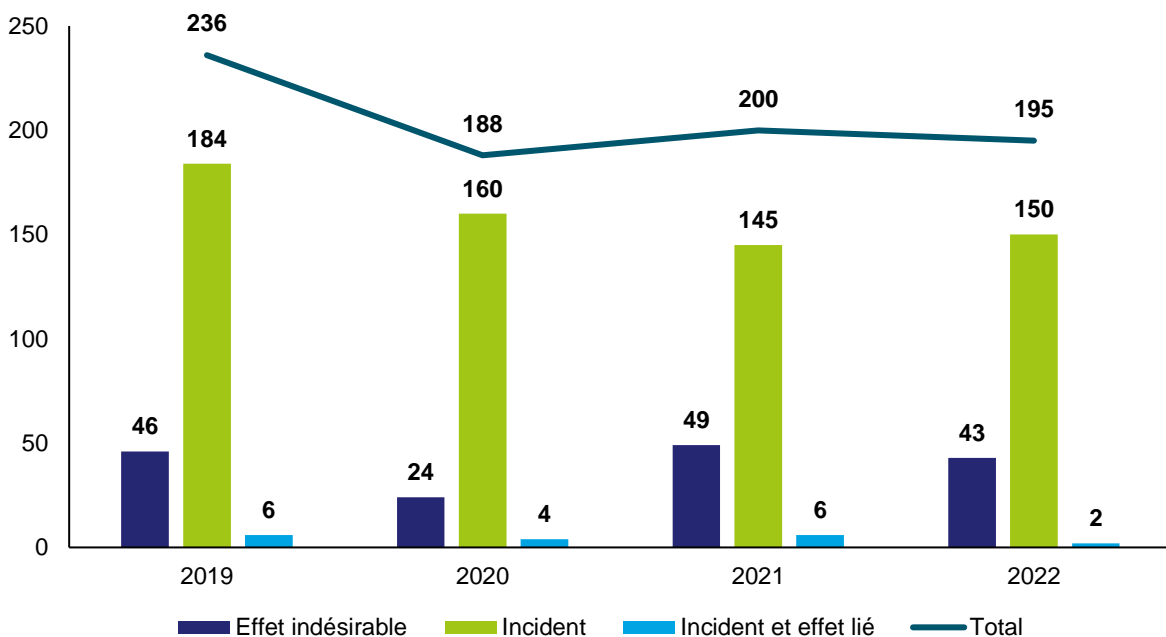
- Clarifier le périmètre des événements répondant à la définition d'un incident grave de biovigilance impliquant la perte de greffon ;
- Améliorer la gestion et l'analyse de ces incidents avec, notamment, la possibilité de mettre en place des actions au niveau local (revue de l'organisation et des procédures)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

IV.3 Biovigilance cellules

IV.3.1 Chiffres clés déclarations cellules

En 2022, 195 déclarations de biovigilance « cellules » (43 déclarations d'effets indésirables, 150 déclarations d'incidents et 2 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Histogramme BIOV21 : Evolution du nombre de déclarations « cellules » entre 2019 et 2022

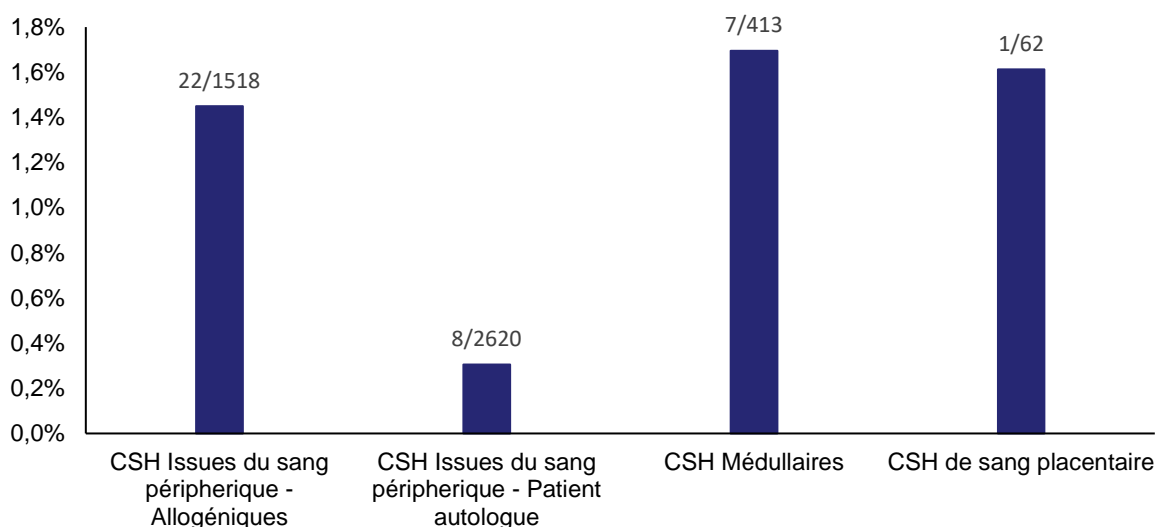


IV.3.2 Les effets indésirables cellules

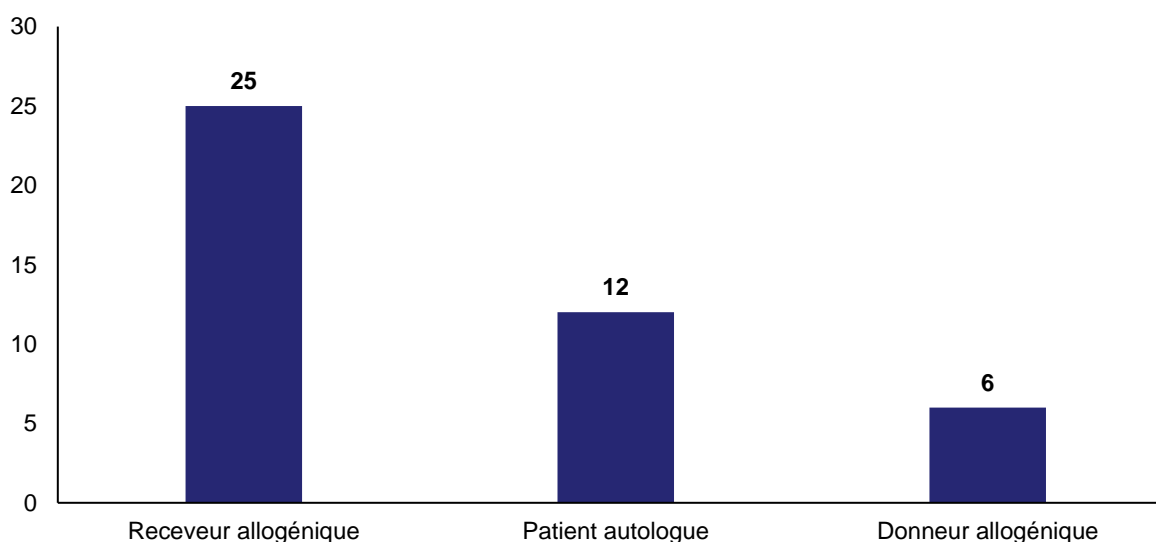
IV.3.2.1 Chiffres clés

L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés, toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 0,9% (soit 1 effet indésirable rapporté toutes les 113 greffes).

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



Histogramme BIOV23 : Répartition des effets indésirables « cellules » par personne concernée en 2022



Comme pour les années précédentes, les EI ont été typés en utilisant la terminologie MedDRA et en retenant deux niveaux de classification ; un niveau élevé ou général, les SOC (System Organ Class) et un niveau bas intermédiaire plus précis, les PT (Preferred Term).

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

IV.3.2.2 Les EI donneurs allogéniques

Typage

Les EI « donneurs » déclarés en 2022 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-après.

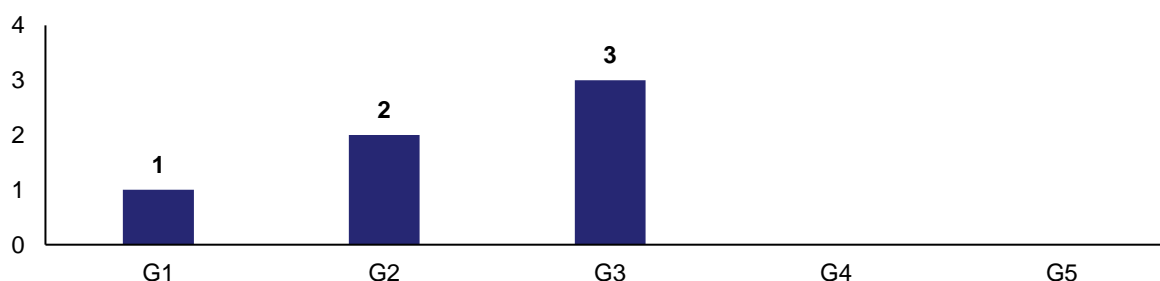
Tableau BIOV12 : EI cellules donneurs par SOC et par PT (MedDRA) et par type de cellules prélevées en 2022

| El Typo BIOVigie SOC | El Typo BIOVigie PT | CSH Issues du sang périphérique allogénique en non-apparenté | CSH Issues du sang périphérique allogénique en intra-familial | CSH médullaires allogénique en intra-familial | Cellules mononucléées allogénique en intra-familial | Total |
|--|--------------------------------|--|---|---|---|----------|
| Affections gastro-intestinales | Vomissement | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Hématome au site d'application | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | Rupture de la rate | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleur thoracique | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | Hématome au site du cathéter | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total | | 1 | 2 | 1 | 2 | 6 |

Gravité

L'histogramme BIOV24 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « donneurs » en fonction de leur gravité finale.

Histogramme BIOV24 : Répartition des effets indésirables « donneurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



Concernant les donneurs allogéniques, la gravité des événements déclarés en 2022 ne dépasse pas la gravité G3. A noter, la déclaration d'une rupture de rate qui est un effet indésirable connu du G-CSF que la monographie du médicament classe en « peu fréquent ». L'évolution de la donneuse impliquée est favorable avec un traitement conservateur sans embolisation ni splénectomie.

IV.3.2.3 Les EI patients autologues

Typage

Les EI « patients autologues » déclarés en 2022 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous. Les patients autologues peuvent présenter des effets indésirables, soit au moment du prélèvement (CSP pour autogreffe ou cellules mononucléées pour photochimiothérapie ou CAR T Cells), soit lors de l'injection du produit de thérapie cellulaire (autogreffe et photochimiothérapie extracorporelle). A noter que l'injection des CAR T cells relève de la pharmacovigilance.

En 2022, les EI survenus au prélèvement représentent 5 déclarations dont les typologies sont identifiées par une * dans le tableau ci-dessous ; 3 déclarations concernent le prélèvement de cellules mononucléées en vue de la préparation de CAR T cells, 2 déclarations le prélèvement de CSP.

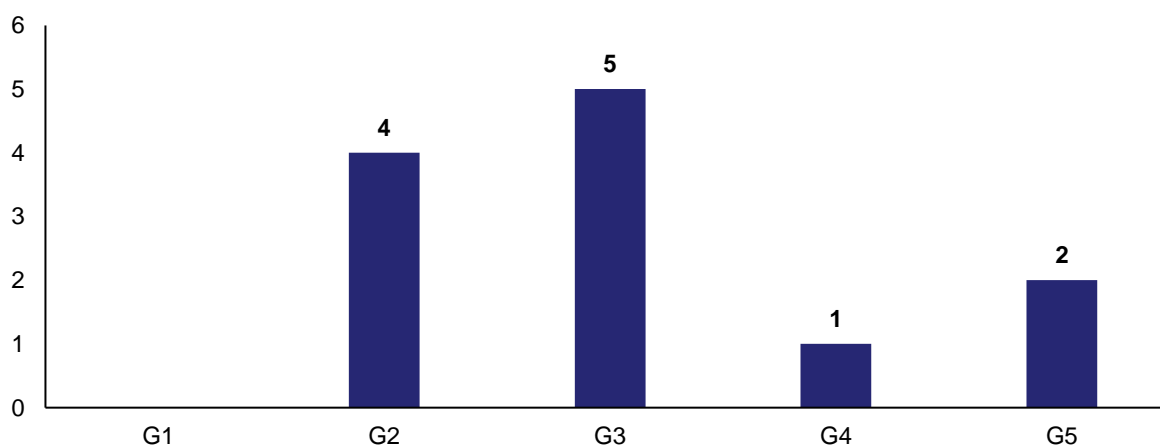
Tableau BIOV13 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT (MedDRA) en 2022

| EI Typo BIOVigie SOC | EI Typo BIOVigie PT | Nbre de décl. |
|---|---|---------------|
| Affections du système immunitaire | Réaction post-transfusionnelle du greffon | 4 |
| Affections cardiaques | ACFA (arythmie complète par fibrillationauriculaire)* | 1 |
| | Syndrome coronaire aigu* | 1 |
| | Tachycardie sinusale* | 1 |
| Affections du système nerveux | Crise tonicoclonique* | 1 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Colite neutropénique | 1 |
| Infections et infestations | Infection à Herpes virus 6 humain | 1 |
| | Septicémie | 1 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Hématome au site du cathéter* | 1 |
| Total | | 12 |

Gravité

L'histogramme BIOV25 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « patients autologues » en fonction de leur gravité finale.

Histogramme BIOV25 : Répartition des effets indésirables « patients autologues » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



IV.3.2.4 Les EI receveurs allogéniques

Typage

Les EI « receveurs allogéniques » déclarés en 2022 sont classés selon MEdDra dans le tableau ci-dessous.

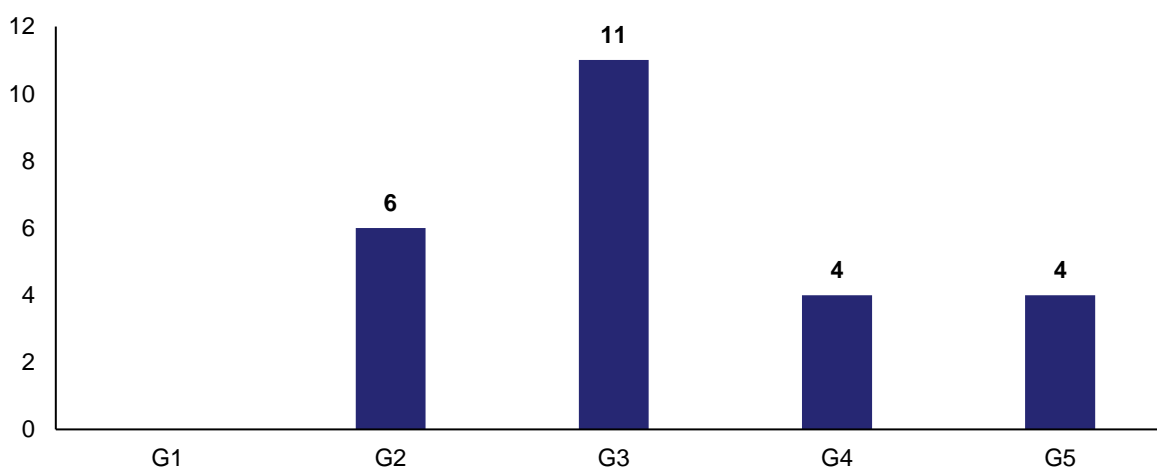
Tableau BIOV14 : EI cellules receveurs par SOC et par PT (MedDRA) en 2022

| EI Typo BIOVigie SOC | EI Typo BIOVigie PT | CSH médullaires | CSH issues du sang périphérique | CSH de sang placentaire | Total |
|--|--|-----------------|---------------------------------|-------------------------|-----------|
| Affections vasculaires | Maladie veino-occlusive | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | Microangiopathie thrombotique | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Infections et infestations | Affection lymphoproliférative liée au virus d'Epstein-Barr | 0 | 3 | 0 | 3 |
| | Mucormycose | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Affections du système immunitaire | Réaction post-transfusionnelle du greffon | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | Syndrome du lymphocyte passager | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | Urticaire | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Prise de greffe retardée | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | Échec de greffe | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Récurrence de la maladie | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | Fièvre | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Hyperthermie | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Syndrome d'activation des macrophages | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Syndrome hémolytique et urémique | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | Thrombocytopénie auto-immune | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) | Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Total | | 5 | 19 | 1 | 25 |

Gravité

L'histogramme BIOV26 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « patients autologues » en fonction de leur gravité finale.

Histogramme BIOV26 : Répartition des effets indésirables « receveurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2022



IV.3.2.5 Conclusion EI cellules

Le nombre de déclarations d'EI cellules reste faible surtout en post allogreffe et ce, malgré la décision prise avec le groupe de travail « référentiels des EI post greffe de CS » (cf. chapitre V.2 Etude pilote sur le référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH) de déclarer pour une période test les types d'EI qui avaient été validés avec les professionnels en réunion en 2020 et début 2022.

En 2022, ce nombre reste faible et c'est pourquoi, en parallèle, des démarches d'exploration du SNDS concernant les effets indésirables post greffe de CSH ont été initiées (cf. chapitre V.3 Surveillance des effets indésirables post greffe via le Système National des Données de Santé (SNDS)).

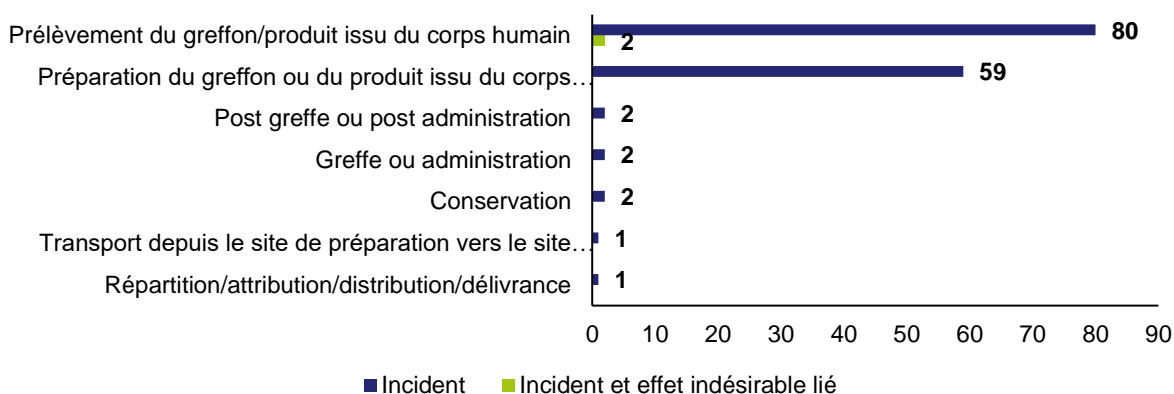
IV.3.3 Les incidents cellules

IV.3.3.1 Chiffres clé incident cellules

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « Cellules » déclarés au cours de l'année 2022 est de 152 déclarations (soient 150 déclarations incidents et 2 déclarations incidents et effets liés).

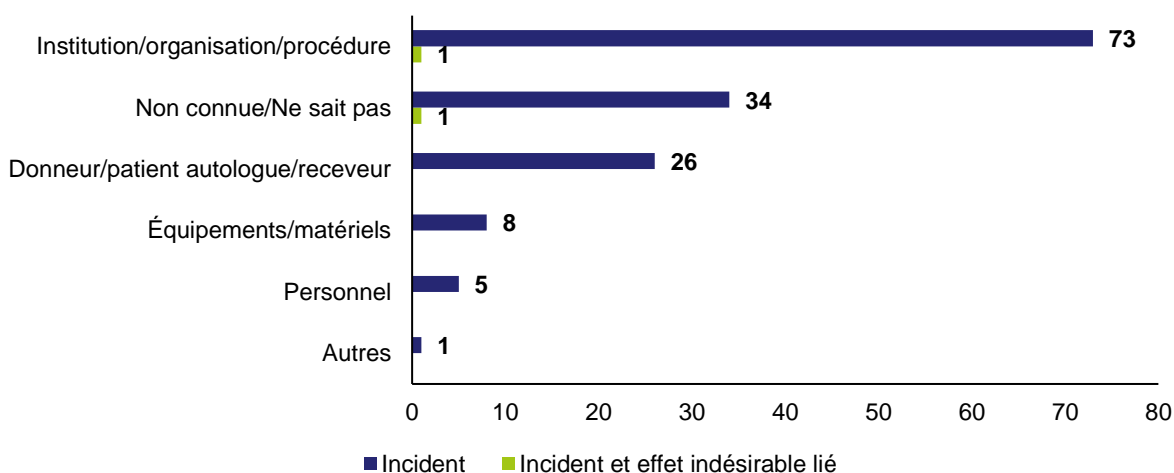
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée sur l'histogramme ci-dessous. Quand l'étape de survenue n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident.

Histogramme BIOV27 : Répartition des incidents « cellules » par étape de survenue en 2022



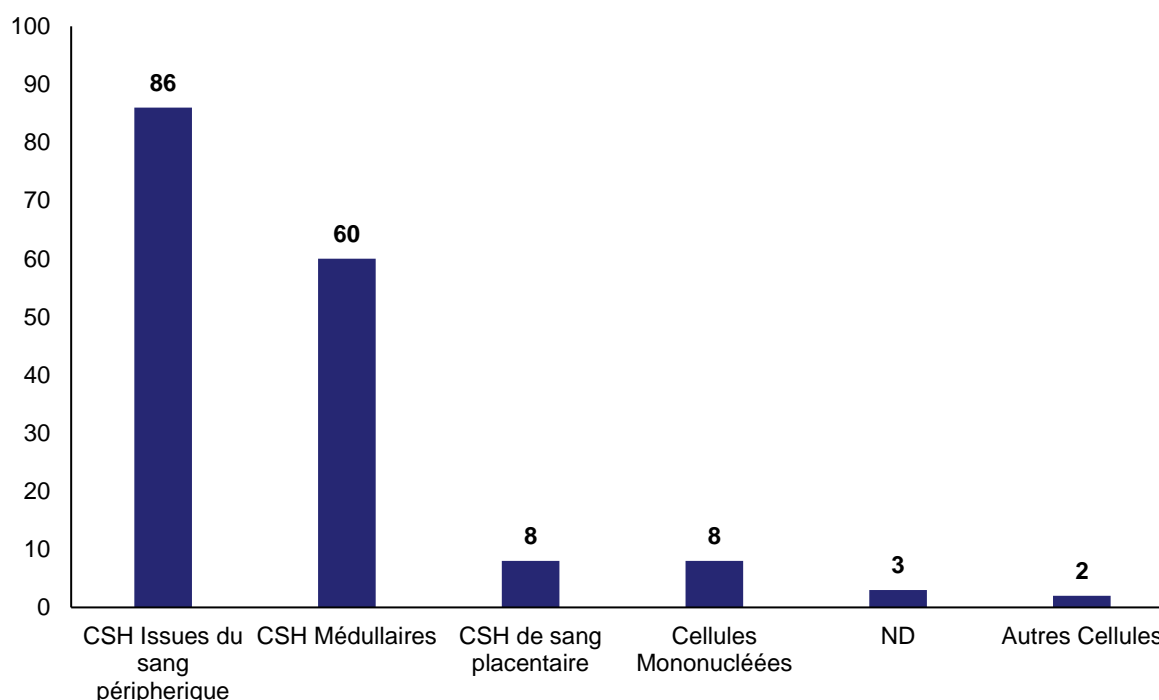
La répartition des incidents par cause est représentée sur l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV28 : Répartition des incidents « cellules » par cause en 2022



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

Histogramme BIOV29 : Répartition des incidents cellules par type de source cellulaire en 2022*



*La valeur ND est la résultante d'un bug informatique de l'application en cours de résolution au moment de la rédaction.

IV.3.3.2 Les incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques identifiées dans les déclarations cellules de biovigilance a été mis en place en 2022.

La répartition des incidents déclarés en 2022 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV15 : Répartition par sous-type des incidents cellules en 2022

| Thématique Cellules | Nombre de déclarations |
|--|------------------------|
| Contamination infectieuse du greffon * | 69 |
| Incidents entraînant un mauvais rendement en CD34+/CD3+ | 45 |
| Rupture du circuit/Fuite d'une poche | 8 |
| Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement | 7 |
| Anomalie(s) lors du process d'identification | 6 |
| Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon | 6 |
| Information post don | 2 |
| Incident(s) relatifs à la mobilisation avant prélèvement | 2 |
| Autres | 1 |
| Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement ou de la greffe | 1 |
| Incident(s) relatif(s) aux appareils de préparation de produits de thérapie cellulaire | 1 |
| Incident(s) relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon | 1 |
| Total | 149 |

a. Contaminations infectieuses du greffon

Les contrôles bactériologiques positifs constatés (69 déclarations) sur les greffons de CSH concernent essentiellement les greffons de CSH médullaires et sont le plus souvent le fait de germes commensaux de la flore cutanée comme reporté sur les deux diagrammes ci-dessous.

Histogramme BIOV30 : Répartition des contaminations bactériennes par type de greffons

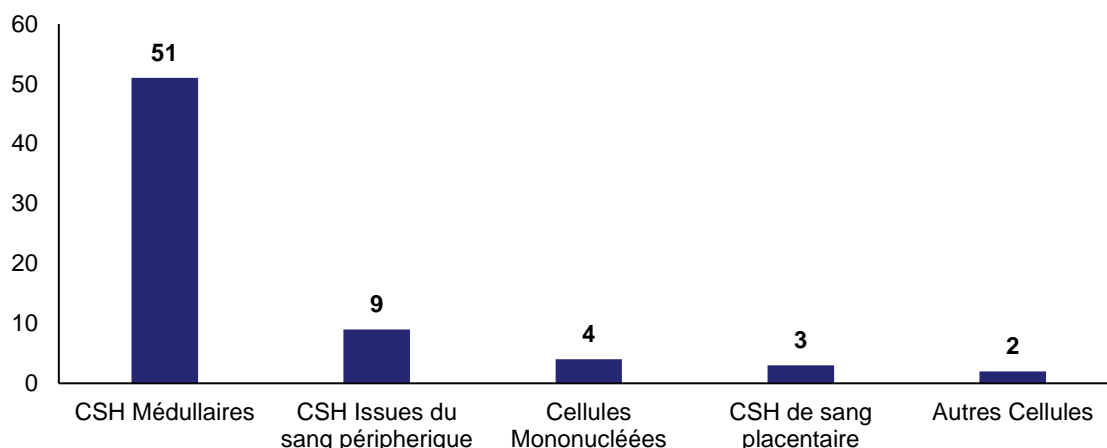


Tableau BIOV15bis : Répartition des germes identifiés dans les déclarations « contaminations bactériennes »

| Agent infectieux | Nombre de déclarations |
|--|------------------------|
| <i>Propionibacterium</i> | 32 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 15 |
| <i>Staphylocoque (en attente d'identification d'espèce)</i> | 6 |
| <i>Staphylocoque à coagulase négative, autre espèce</i> | 5 |
| <i>Autre bacille Gram positif</i> | 2 |
| ND | 1 |
| <i>Achromobacter</i> | 1 |
| <i>Autre cocci Gram positif</i> | 1 |
| <i>Bacille Gram positif (en attente d'identification)</i> | 1 |
| <i>Bacillus</i> | 1 |
| <i>Bacteroides, autre espèce</i> | 1 |
| <i>Staphylococcus aureus (profil de résistance en attente)</i> | 1 |
| <i>Staphylococcus aureus sensible</i> | 1 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 1 |

A partir de 2023, une nouvelle approche dans la gestion des événements de biovigilance sera mise en place et il ne sera plus nécessaire de déclarer via l'application BIOVigie les incidents concernant les contaminations infectieuses des greffons de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées, autologues ou allogéniques, en l'absence d'effet indésirable grave (>G4) associé. En effet, l'analyse au cas par cas de ces incidents ne permet que rarement l'identification d'une cause racine et de mesures correctives permettant de prévenir leur récurrence, alors que l'augmentation de leur fréquence de survenue pourrait être un signal de la dérive d'un process.

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

Parmi les incidents déclarés en biovigilance, les rendements faibles en CD34+ post décongélation des cellules souches périphériques (CSP) représentent une grande partie des déclarations d'incidents (45 déclarations). En 2022, à nouveau, ces déclarations concernent essentiellement les greffons de CSP autologues qui sont à nouveau quasiment les seuls greffons cryoconservés ; a contrario de 2020 et 2021, où, pendant l'épidémie COVID, de nombreux greffons allogéniques sont congelés.

La fréquence de cette typologie d'incidents nous a conduit à mettre en place une réflexion via un groupe de travail (cf.V.1 Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues).

c. Rupture du circuit/Fuite d'une poche

Cette typologie d'incidents représente 8 déclarations en 2022. Pour ces incidents, la fuite a pu être constatée, soit au niveau des soudures, soit au niveau de la pliure de la poche. Elle a parfois concerné le suremballage de la poche.

Ces événements nécessitent un double signalement, en biovigilance et en matériovigilance ce qui permet de remonter les informations aux différents fabricants.

La plupart de ces incidents n'ont pas entraîné d'impact sur le greffon (perte minime de produit, absence de contamination bactérienne du produit) ni sur l'évolution clinique du receveur.

d. Incidents relatif(s) aux modalités de prélèvement

Cette typologie d'incidents représente 6 déclarations en 2022. La majorité de ces déclarations est le fait de l'obtention de greffons de cellules souches allogéniques présentant des quantités cellulaires inférieures à celles requises lors de la prescription de la greffe et validées par le centre préleveur lors du recrutement du donneur. En 2022, cela concerne des greffons médullaires (4 déclarations) et des greffons de CSP (3 déclarations).

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

Cette typologie d'incidents représente 6 déclarations en 2022 et sont majoritairement le fait de problématiques d'étiquetages des greffons (5 déclarations) et pour un cas, la constatation d'une discordance de notation du groupe HLA.

Ces incidents ont principalement entraîné des retards de prise en charge du fait de la nécessité d'effectuer des contrôles supplémentaires afin de s'assurer de la bonne identité corrélée aux greffons concernés.

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

Ces déclarations sont le fait d'événements survenus pendant les procédures de désérythrocytation (3 déclarations), de préparation de DLI (1 déclaration), de préparation des échantillons du contrôle qualité (1 déclaration).

g. Information post don

Cette typologie d'incidents représente 2 déclarations en 2022. Deux événements concernent des résultats COVID ; pour une déclaration, le donneur s'étant senti fiévreux peu de temps après le prélèvement fait un autotest Sars-CoV-2 à son domicile qui s'avère positif et contacte son centre donneur qui transmet l'information au Registre France greffe de moelle. Une PCR Covid est faite au centre greffeur sur un tube de sang du donneur prélevé le jour du don ; elle est négative. Pour l'autre déclaration, un test pratiqué sur un échantillon sanguin prélevé le jour du don et apporté avec le greffon est positif.

Enfin, il est découvert sur l'analyse en NGS d'un prélèvement médullaire prélevé sur le receveur post allogreffe et post DLI une mutation ASXL1 à une VAF de 23 %, non antérieurement connue.

Les analyses complémentaires sur le prélèvement du donneur réalisé pour l'étude du chimérisme confirme la présence de cette mutation sur les cellules du donneur. L'évolution clinique du patient est satisfaisante, reconstitution hématologique complète et rémission complète. Il s'agit probablement d'une CHIP (hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé) chez le donneur qui est pris en charge dans le circuit oncogénétique, pour recommandations éventuelles de suivi.

h. Autres typologies des incidents cellules

Les autres typologies d'incidents représentent :

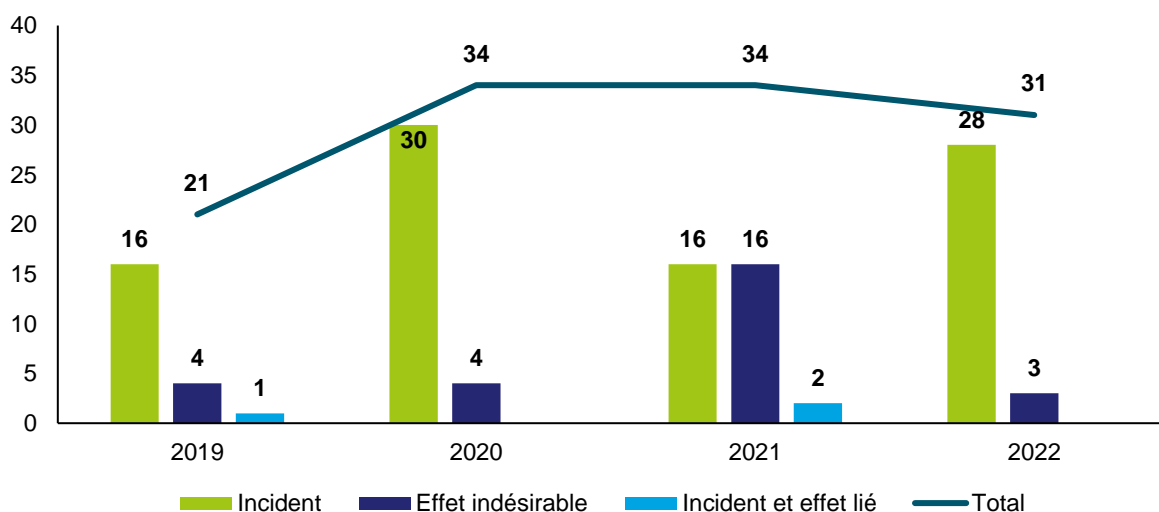
- Incident(s) relatifs à la mobilisation avant prélèvement : 2 déclarations.
Les déclarations relatives à ce type d'incident sont le plus souvent le fait de l'absence de mobilisation des donneurs ; selon les circonstances, ces événements, peuvent ne pas relever de la biovigilance, en effet, si aucune « erreur » ou « accident » n'en est responsable alors ils ne répondent pas à la définition d'un incident de biovigilance.
- Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement ou de la greffe : 1 déclaration.
Il s'agit cette année d'un défaut de coordination entre les différentes équipes impliquées dans la prise en charge d'une patiente allogreffé ayant conduit à la destruction d'un PSL – granuleux. Cet événement a bénéficié d'un double circuit de déclaration, biovigilance et hémovigilance et a bénéficié d'une RMM.
- Incidents relatif(s) aux appareils de préparation de produits de thérapie cellulaire :1 déclaration.
L'incident est survenu pendant la désérythrocytation d'un greffon de CSH médullaires.
- Incident(s) relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon :1 déclaration.
L'incident est survenu lors de la préparation de la poche au moment de la perfusion du greffon.
- Autres : 1 déclaration.
L'incident a été constaté à l'arrivée du greffon à l'unité de thérapie cellulaire, il a été constaté que la poche était coagulée. Il n'y a pas eu de problème de température pendant le transport, le greffon étant prévu pour une congélation, le receveur n'était pas conditionné et un donneur back up a pu être trouvé. Un bilan est en cours chez le donneur dont nous n'avons pas les résultats au moment de l'écriture de ce rapport.

IV.4 Biovigilance tissus

IV.4.1 Chiffres clé déclarations tissus

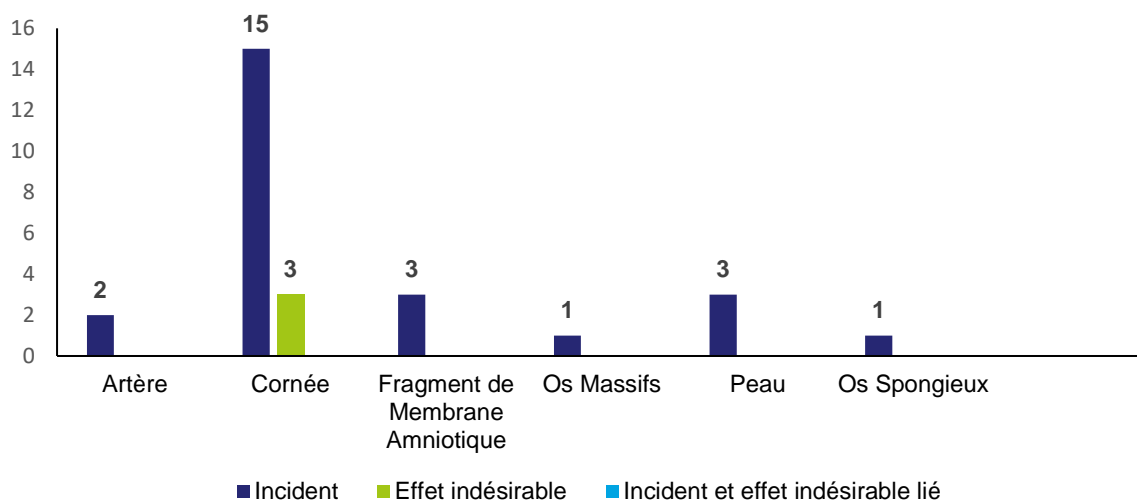
En 2022, 31 déclarations de biovigilance « tissu » (3 déclarations d'effets indésirables, 28 déclarations d'incidents et 0 déclaration d'incident et d'effet indésirable lié) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Histogramme BIOV31 : Evolution des déclarations « tissu » depuis 2019



L'histogramme BIOV32 montre la répartition des déclarations reçues en 2022 par type de tissu.

Histogramme BIOV32 : Répartition des déclarations par type de tissu en 2022



IV.4.2 Les effets indésirables tissus

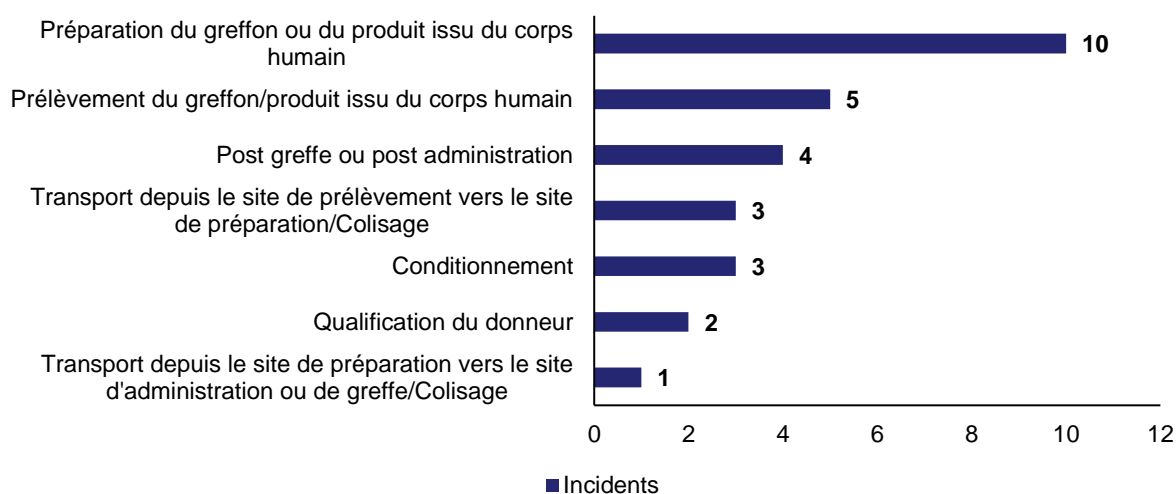
Le nombre total d'effets indésirables et d'incidents et effets liés « tissus » déclarés au cours de l'année 2022 est de 3 déclarations. Ces 3 déclarations ont concerné des greffes de cornée et font état d'un rejet de greffe précoce.

IV.4.3 Les incidents tissus

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « tissus » déclarés au cours de l'année 2022 est de 28 déclarations (soient 28 déclarations incidents et 0 déclarations incidents et effets liés).

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

Histogramme BIOV33 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2022



La répartition des incidents par cause représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV34 : Répartition des incidents par cause en 2022

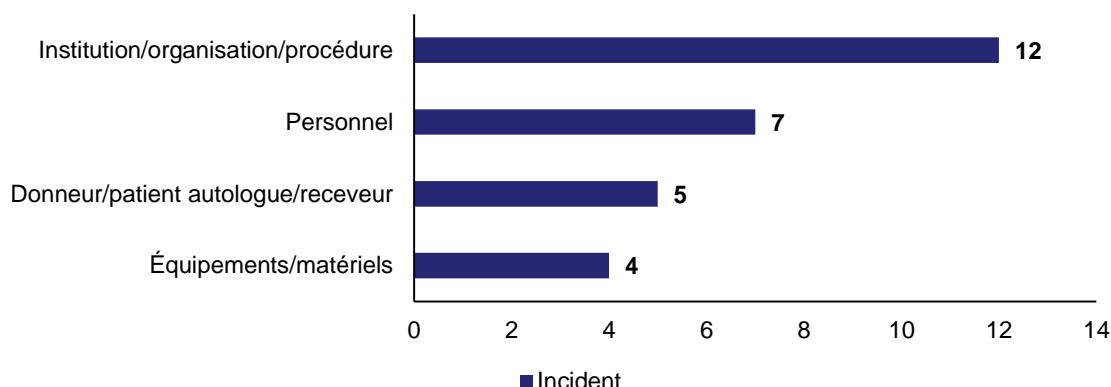


Tableau BIOV16 : Répartition par sous-type des incidents tissus en 2022

| Typologie incident Tissus | Nombre de déclarations |
|--|------------------------|
| Contamination infectieuse du(es) greffon(s) | 8 |
| Information post don | 5 |
| Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon | 3 |
| Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux | 3 |
| Autres | 2 |
| Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement/de la greffe | 2 |
| Incident(s) relatif(s) aux équipements de transport | 2 |
| Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement | 2 |
| Fréquence inhabituellement élevée d'incidents | 1 |

a. Contamination du liquide de transport du greffon

Cette typologie d'incidents représente 8 déclarations en 2022. Pour 6 événements, les tissus concernés sont des cornées, pour les 2 autres événements il s'agit de vaisseaux. Il n'y a pas eu d'effet indésirable relié à ces contaminations.

b. Information post don

Cette typologie d'incidents représente 5 déclarations en 2022. Il s'agit de la découverte d'une information concernant le donneur ou le don, de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des receveurs. Le plus souvent, pour ce type d'événements, dans la catégorie tissus, plusieurs d'entre eux sont concernés à la fois. C'est le cas pour 3 des déclarations de 2022, les 2 autres n'ont concerné que des tissus osseux.

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

Cette typologie d'incidents représente 3 déclarations en 2022 et a concerné respectivement des cornées (absence de cornée à l'ouverture du flacon, cornée distribuée entière pour DMEK) et une membrane amniotique (absence de membrane à l'ouverture du flacon).

d. Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux

Cette typologie d'incidents représente 3 déclarations en 2022 et n'a concerné que des milieux de greffons cornées (désolidarisation du bouchon interne, couleur anormale du flacon, flacon cassé).

e. Autres typologies d'incidents

Les autres typologies d'incidents représentent :

- Autres : 2 déclarations (constatation de la présence de poils à l'ouverture du flacon d'une membrane amniotique pour les 2 déclarations).
- Incident(s) relatif(s) aux équipements de transport : 2 déclarations (problématique de maintien de la température du transport des greffons cornées, conditionnement du transport des greffons cornéens inadapté).
- Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement : 2 déclarations (erreur de retranscription des dimensions d'une valve cardiaque sur la fiche de prélèvement, greffon valvulaire pulmonaire non greffé en raison d'une collerette friable).
- Fréquence inhabituellement élevée d'incidents : 1 déclaration (répétition de la non réalisation de sérologies et DGV ou résultats faussement positifs entraînant le non prélèvement de greffons tissulaires).

IV.5 Biovigilance lait

En 2022, 5 déclarations de biovigilance « lait » (5 incidents) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Ce nombre, constant depuis l'arrivée de la biovigilance à l'Agence de la biomédecine, reste faible au regard des activités de délivrance de lait maternel sur le territoire national.

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

Il faut rappeler ici que les déclarations de biovigilance doivent être effectuées dès que le lait maternel est suspecté comme pouvant être à l'origine d'un événement indésirable observé chez un nourrisson receveur (et non pas après la fin des investigations qui confirmeront ou excluront son imputabilité finale). Cette démarche doit aussi être envisagée dès qu'un accident ou une erreur sur le processus de préparation du lait allant de la validation du lot jusqu'à l'administration chez un nourrisson ont pu occasionner un risque d'effet indésirable, une perte importante du lait maternel, ou que leur fréquence de survenue semble anormalement élevée.

Les incidents déclarés en 2022 sont survenus

- A l'étape de la pasteurisation : 2 déclarations. Un événement concerne une problématique de remplissage de la cuve du pasteurisateur ; l'autre concerne la contamination récurrente de l'eau des pasteurisateurs par du *Bacillus cereus* au-dessus du seuil d'alerte.
- A l'étape de la conservation : 3 déclarations. Ces événements concernent la survenue de pannes des enceintes réfrigérées pendant la nuit.

Un seul effet indésirable a été déclaré (infection à *Bacillus cereus*) et a été a posteriori clôturé en hors champ du fait d'une imputabilité exclue au lot de lait administré.

V. Bilan des actions

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

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

Les objectifs de cette enquête étaient les suivants :

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

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

Les incidents pour lesquels les critères ci-dessous étaient rencontrés devaient encore être déclarés.

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

et

Quantité en CD34+ < 2.10⁶/kg patient après décongélation

Cette thématique a fait l'objet d'un poster (Proportion de faibles rendements en CD34+ des greffons de cellules souches hématopoïétiques autologues après décongélation en France) lors du Congrès de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) qui s'est tenu du 9 au 11 novembre 2022.

Ces résultats ont également été discutés avec les représentants de la SFBTC (Société Française de Bio-ingénierie Cellulaire et Tissulaire), et il a été décidé de reconduire cette enquête annuellement.

En fin d'année 2022, l'enquête a été reconduite auprès des centres, pour les données concernant les années 2020 et 2021, et les résultats seront disponibles en 2023.

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

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

Dans un premier temps, après avis du groupe de travail composé des professionnels de la greffe de CSH et de l'Agence de la biomédecine, il a été initialement demandé à tous les cliniciens de signaler aux

correspondants locaux de biovigilance cellules de leur établissement, pour une période test de 1 an, les événements attendus repris dans le tableau A ci-dessous ; les effets inhabituels (nouveaux ou inattendus), repris dans le tableau B devant être déclarés comme précisé dans le décret de biovigilance, sans délai, dès leur survenue.

Tableau A : effets indésirables attendus à déclarer

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

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

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

Le bilan effectif de ces déclarations de 2021 a été présenté en 2022 au groupe et il a été constaté que la mobilisation des professionnels n'avait pas été très importante, ce premier essai n'a pas été concluant. Les experts présents ont évoqué des difficultés à la mise en place d'une biovigilance organisée au sein leurs équipes ; pour pallier cela, certains ont précisé avoir ajouté cette liste à leurs indicateurs JACIE ainsi ces points sont plus particulièrement discutés lors des réunions JACIE du service et identifiés pour transmission aux CLB. L'Agence de la biomédecine a indiqué que des actions d'animation du réseau de CLB avaient été faites : formations accessibles en e-learning, classes virtuelles dédiées à la biovigilance cellules (cf. chapitre V.6).

En conclusion de la rencontre, les items identifiés en mai 2020 ont été à nouveau validés par le groupe. Les données du bilan 2022 sont les mêmes qu'en 2021. C'est pourquoi, en parallèle, des démarches d'exploration du SNDS concernant les effets indésirables post greffe de CSH ont été initiées (cf. chapitre V.3).

V.3 Surveillance des effets indésirables post greffe via le Système National des Données de Santé (SNDS)

Le SNDS permet de chaîner :

- Les données de l'assurance maladie (base SNIIRAM) ;
- Les données des hôpitaux (base PMSI) ;
- Les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm).

Dans les suites de la démarche d'élaboration des référentiels destinés à aider les professionnels à déclarer les effets indésirables qu'ils constatent dans leur pratique, il a été envisagé d'utiliser ces données du SNDS afin d'identifier les événements effectivement survenus.

La première étape de ce travail dans le SNDS consiste à identifier la population des patients (ici des receveurs de CSH) sur laquelle va ensuite porter cette exploration du SNDS. Les 1ères données retrouvées recourent à peu près les données globales d'activité de l'Agence de la biomédecine comme, par exemple, le nombre de greffes. Cela a permis de vérifier la cohérence de ces différentes sources.

Pour la biovigilance, il a été identifié les indicateurs suivants :

- Les séjours hospitaliers pour allogreffe de CSH (adultes \geq 18 ans et durée \geq 5 jours (sauf si décès) entre 2015 et 2020)
- Les complications survenues au cours de l'hospitalisation initiale
 - Syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS)
 - Choc cardiogénique
 - Microangiopathie thrombotique (MAT)
 - Cystite hémorragique (CH)
 - Passage en réanimation

Cette thématique a fait l'objet d'un poster (exploitation des données du SNDS pour la surveillance des événements survenus en post allogreffe de CSH) lors du Congrès de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) qui s'est tenu du 9 au 11 novembre 2022.

V.4 ONIC biovigilance cellules et saisie des données

Les ONIC (Orientation Nationale d'Inspection Contrôle (décidée par le ministère de la santé)) permettent la réalisation par les ARS d'inspections et de contrôles des professionnels selon des thématiques identifiées par une commission ad hoc annuellement. Cette ONIC permet de s'assurer, par des investigations approfondies sur site, du respect de la réglementation garantissant la santé publique et la sécurité sanitaire, ainsi que la qualité des prestations dispensées par des structures relevant du champ de compétence de l'Agence Régionale de Santé.

Le point 4 du Plan ministériel pour le prélèvement et la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques 2022-2026 préconise de renforcer la biovigilance en matière de prélèvement et de greffe de CSH. A ce titre, il y est notifié de proposer un programme national d'inspection contrôle des établissements de santé en lien avec les ARS, ciblé sur l'organisation de la biovigilance et les modalités de recueil des données nécessaires au suivi des greffes et à l'analyse de l'activité qui permettent la réalisation du CUSUM cellules.

En effet, il existe vraisemblablement une sous notification des déclarations d'EI post greffe CSH. Le dispositif de biovigilance ne peut jouer son rôle, d'analyse et d'amélioration des pratiques en absence de déclaration de vigilance. Par ailleurs, il n'y a pas de CLB désigné dans tous les centres de greffe et pas d'évolution malgré les différentes actions de l'Agence de la biomédecine (courriers aux directions des établissements où doivent être désignés ces CLB, notamment cf. chapitre V.8 Etat des lieux de la biovigilance).

Les inspections peuvent permettre de s'assurer de la mise en œuvre effective de dispositifs tels que la biovigilance et de constater les difficultés rencontrées par les professionnels pour cette mise en œuvre.

De plus, le système d'évaluation des performances par équipe de greffe, déjà en place et pérennisé (funnel plot), sera étoffé par un nouvel outil prospectif (CUSUM) permettant d'alerter rapidement sur d'éventuels changements tels que la survenue d'événements graves post greffe.

Il est nécessaire de vérifier que la saisie des données est faite correctement et régulièrement par les techniciens d'études cliniques (TEC) dont la mission est financée par le forfait annuel greffe (FAG).

Les données nécessaires au calcul du CUSUM sont implémentées sur ProMISE qui est la base de données européenne, coordonnée par la Société Européenne de Greffe de moelle (EBMT). Elle permet

de consigner, puis d'extraire de nombreux paramètres biologiques et médicaux par patient transplanté de moelle osseuse, de cellules souches ou de sang de cordon placentaire ou ayant bénéficié d'une thérapie cellulaire.

V.5 Infoservice

Le projet d'infoservice à partir de l'application de télédéclaration BIOVigie a été poursuivi et finalisé pour l'accès aux CLB en 2022.

Un de ses enjeux est la mise à disposition d'indicateurs de pilotage standardisés. Ces indicateurs seront partagés avec l'ensemble des parties prenantes : en interne, à l'Agence de la biomédecine, il s'agit principalement des évaluateurs du Pôle Sécurité-Qualité et des directions métiers et en externe, des CLB; à terme, il pourra s'agir des directions qualité des établissements de santé concernés par les activités de biovigilance, des ARS, l'ANSM, la HAS en amont d'un audit ou d'une inspection par exemple (art. R1222-34 du CSP).

Ce projet va permettre l'automatisation de la production de tableaux de bord réalisés à partir des données extraites de l'application BIOVigie. Les rapports qui en seront issus seront facilement récupérables par les utilisateurs, en totale autonomie.

Ainsi pour les activités concernées par nos vigilances, le dialogue et le partage des analyses seront facilités et in fine la qualité des données aussi.

Cet infoservice peut également permettre aux CLB de valoriser leur mission de biovigilant auprès de leur direction, d'utiliser les indicateurs en préparation d'un audit, d'une inspection, pour un rapport d'activité mais également les aider à déclarer de façon plus pertinente les événements de biovigilance.

L'accès à cet outil va être étendu aux agences partenaires (ANSM, ARS, ...) ou à d'autres groupes préalablement identifiés en respectant le règlement général sur la protection des données.

V.6 Les pertes de greffons

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

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

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

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

Après l'enquête menée en 2021 sur cette thématique et la diffusion des résultats début 2022, la réflexion sur l'annualisation de l'enquête et son automatisation a été poursuivie. Elle sera effective en 2023 ; un suivi des pertes de greffon dans le rapport annuel de biovigilance transmis par les CLB sera réalisé, le nombre de perte de greffon et les mesures mises en place suite à l'analyse de ces événements seront à notifier dans le rapport des CLB.

V.7 L'appui aux équipes de greffe

Des réunions mensuelles entre le Pôle Sécurité-Qualité et les directions métiers de l'Agence de la biomédecine sont organisées mensuellement et permettent le suivi des déclarations de biovigilance, d'analyser le lien avec les résultats des CUSUM et avec les autres informations dont dispose l'Agence de la biomédecine comme les conclusions des derniers audits,

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

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

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

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

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

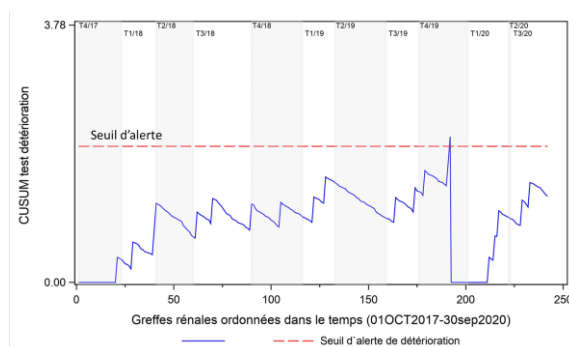
Depuis 2016, l'Agence de la biomédecine (DPGOT et PSQ) apporte un appui aux équipes de greffes et aux établissements, en programmant des audits qualité réalisés par des auditeurs internes (DPGOT-PSQ), et externes, grâce à l'implication de chirurgiens et médecins expérimentés en greffes d'organes, (6 audits de 2016 à 2022).

Depuis l'étude pilote sur la faisabilité de l'utilisation du CUSUM comme outil d'autoévaluation des équipes de greffes (2015-2017) puis sa phase de déploiement en 2019, les résultats du CUSUM (cf. encadré à la fin du paragraphe) sont un des facteurs qui peuvent déclencher un audit (atteinte du seuil d'alerte), de même que le niveau d'activité de l'équipe.

Le référentiel de certification HAS comporte un critère 2.4-09 intitulé « les activités de prélèvement et de greffe d'organes, tissus ou cellules souches hématopoïétiques, sont évaluées et se traduisent par des plans d'actions d'amélioration dont les effets sont mesurés » dans lequel le CUSUM est mentionné. En 2022, 10 CHU ou HU de l'AP-HP ont été concernés. Les résultats du CUSUM sont ainsi pris en compte par l'établissement et le plan d'actions éventuel inscrit dans le programme qualité sécurité des soins de l'établissement.

Le CUSUM

Il s'agit d'une méthode largement utilisée en médecine : chirurgie et transplantation d'organes (UK, USA, Australie, etc.) qui permet la détection des changements dans la pratique clinique plus tôt et avec une haute sensibilité. Elle permet donc une surveillance en temps réel de l'activité. Elle comprend un modèle de risque avec et sans ajustement sur les donneurs ou les receveurs. Elle s'adapte à la performance de chaque centre ou à un niveau national. L'objectif est de comparer graphiquement le taux d'événements (succès ou échec) observé au taux attendu survenus au cours du temps.



V 8 Actions de formation – information

Le Pôle Sécurité-Qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2022 :

- Master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 25,26 et 27 janvier 2022 ;
- Encadrement d'un apprenti, étudiant en pharmacie, en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances ;
- Encadrement d'un stagiaire, étudiant en 5^{ème} année de pharmacie.

Par ailleurs, dans le cadre des missions de promotion de la qualité et de la sécurité des soins dans les domaines de compétence de l'Agence de la biomédecine et notamment dans celui de la biovigilance, l'Agence de la biomédecine est chargée d'animer le réseau des correspondants locaux de biovigilance.

A ce jour, deux cursus de formation sur la biovigilance sont mis en place.

D'une part, le e-learning en biovigilance qui a été conçu pour appréhender les notions de base de la biovigilance, son périmètre et ses définitions. Deux modules sont disponibles ; le module 1, le champ de la biovigilance et le module 2, les événements de la biovigilance. A l'issue de ce parcours, les CLB doivent pouvoir évaluer quelles situations rentrent dans le cadre de la biovigilance et quelles sont les conduites à tenir dans les suites de ces déclarations. En 2022, 151 CLB se sont connectés au e-learning biovigilance.

D'autre part, en 2022, quatre classes virtuelles ont été programmées :

- Biovigilance organes : le 12 mai 2022 (4^{ème} session - 40 participants) ;
- Biovigilances cellules : le 17 novembre 2022 (3^{ème} session - 17 participants) ;
- Biovigilance tissus : le 31 mars 2022 (1^{ère} session - 46 participants) ;
- Biovigilance lait maternel à usage thérapeutique : le 6 octobre 2022 (1^{ère} session - 36 participants).

Une évolution de ces parcours est en cours de réflexion afin de proposer de nouvelles formations plus ciblées sur des thématiques spécifiques identifiées à partir des déclarations de biovigilance. Une ou deux classes généralistes continueront d'être proposées annuellement pour les CLB nouvellement nommés arrivants ou ceux qui n'ont pas encore pu assister aux sessions passées.

Une réunion en visioconférence avec les CLB de l'Assistance des hôpitaux de Paris s'est tenue le 7 avril 2022 en partenariat avec le service risques et vigilances de l'APHP. Les CLB de tous les domaines ont été invités ; une vingtaine de CLB se sont effectivement connectés.

Le Pôle Sécurité-Qualité a été sollicité par Swiss transplant afin d'échanger sur les modalités de biovigilance et d'audits concernant les prélèvements d'organes. Cette réunion s'est tenue en présentiel et a été riche d'enseignements d'un côté comme de l'autre.

V.9 Etat des lieux de l'organisation de la biovigilance dans les établissements

L'Agence de la biomédecine a effectué un état des lieux de l'organisation et du fonctionnement de la biovigilance dans l'ensemble des établissements concernés par les activités de prélèvement et de greffe d'organes et de tissus, de prélèvement et de greffes de CSH et la collecte et l'administration de lait maternel à usage thérapeutique.

Comme précisé dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation, les correspondants locaux de biovigilance (CLB) désignés dans chaque établissement doivent être médecin. En l'absence de médecin, ils peuvent être pharmacien ou infirmier s'ils disposent d'une expérience d'au moins 3 ans dans les domaines de

compétence de la biovigilance. Il est recommandé par ailleurs que les CLB puissent bénéficier d'une formation à la qualité et à la gestion des risques.

Le but de cette démarche était de resensibilier les directions des établissements concernées par les activités couvertes par la biovigilance de l'importance du CLB au cœur du dispositif et le cas échéant, d'effectuer des changements de nominations si cela était nécessaire.

Ainsi, il est recommandé que le correspondant local de biovigilance forme, dans chaque domaine, avec son suppléant, une équipe complémentaire. De plus, afin de faciliter la réalisation de leurs missions et l'analyse qu'ils font des événements indésirables, il est préférable que les CLB aient une bonne connaissance du domaine dans lequel ils exercent leur activité de biovigilant.

A titre d'exemple, pour les tissus, les cellules et le lait maternel à usage thérapeutique, l'un pourrait être un membre de l'équipe clinique de greffe ou de prélèvement et l'autre un membre de l'équipe de préparation (unité de thérapie cellulaire, banque de tissus, lactariums, ...). Pour les organes, sur le versant prélèvement, l'un pourrait être un membre de l'équipe de prélèvement et l'autre un membre de l'équipe de coordination ; sur le versant de la greffe, l'un pourrait appartenir à l'équipe de greffe rénale et l'autre, par exemple, appartenir à l'équipe de greffe hépatique.

Ainsi une cinquantaine de courriers ont été adressés aux directions générales, aux présidents ou présidentes de CME et aux directions qualité des CHU du territoire national et des établissements autorisés à la greffe.

En 2023, la composition des entités de biovigilance de ces établissements sera comparée à celle de 2022 afin d'estimer la prise en compte de l'envoi de ces courriers.

V.10 Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique

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

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

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

Voici ci-dessous le tableau récapitulatif des mesures élaborées par le Secproch pour l'année 2022 et envoyées par le Pôle Sécurité-Qualité aux professionnels du prélèvement et de la greffe d'organes, tissus et de cellules souches hématopoïétiques.

| Année 2022 (O/T : organes/tissus ; CSH : cellules souches hématopoïétiques) | Type de produits | Nombre de courriers |
|--|-------------------------|----------------------------|
| Février 2022 | | |
| Actualisation des mesures de préventions vis-à-vis du risque de transmission de sarscov-2 pour les donneurs de tissus | T | 1 |
| Mai 2022 | | |
| Recommandations Ebola et greffe de CSH Recommandations Ebola et greffe Organes et Tissus | CSH O/T | 2 |
| Juin 2022 | | |
| Mesures de prévention pour les donneurs d'organes et de tissus vis-à-vis du Monkeypox Mesures de prévention pour les donneurs de CSH et de CMN vis-à-vis du Monkeypox | CSH O/T | 2 |
| Mise à jour de la liste des pays concernés par le WNV - saison 2022 | CSH O/T | 2 |
| Aout 2022 | | |
| Mise à jour de la liste des pays concernés par le WNV - Ajout Slovaquie | CSH O/T | 2 |
| Mise à jour de la liste des pays concernés par le paludisme | CSH O/T | 2 |
| Septembre 2022 | | |
| Mise à jour de la liste des pays concernés par le WNV - Ajout Croatie | CSH O/T | 2 |
| Octobre 2022 | | |
| Mise à jour de la liste des pays concernés par le WNV - Ajout France | CSH O/T | 2 |
| Novembre 2022 | | |
| Avis HCSP - clarification des mesures de qualification des donneurs d'organes vis-à-vis du risque WNV | CSH | 1 |
| Total | | 16 |

V.11 Cartographie des alertes

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

Les recommandations officielles sont diffusées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) via la publication d'avis et rapports sur son site web ².

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

- Les agents infectieux émergents sont de plus en plus nombreux y compris sur le territoire français ;
- Les déplacements internationaux sont plus faciles de nos jours et de ce fait, plus fréquents ;

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

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

Par ailleurs, la diffusion des alertes épidémiques aux professionnels fait l'objet d'une organisation hétérogène dépendant à la fois du domaine concerné (greffe d'organes, greffe de tissus, greffe de CSH, administration de lait maternel à usage thérapeutique et AMP), et des types de donneurs envisagés (vivant, décédé, non apparenté, intrafamilial, ...).

Les enjeux identifiés sont donc les suivants :

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

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

Il assurera ainsi une diffusion plus simple et harmonisée des recommandations de l'Agence. Les professionnels devront s'inscrire à une liste de diffusion et ils recevront une alerte lors de la mise à jour de l'outil.

V.12 BIOVigie : évolution

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

En 2022, un groupe de travail a été mis en place pour faire évoluer cette application. Le projet envisagé est celui d'une fusion avec l'autre application de télédéclaration hébergée par l'Agence de la biomédecine, AMP vigie. Un bilan des quatre années d'utilisation de l'application a été fait, les retours des utilisateurs ont été pris en compte. Les utilisateurs retrouveront la plupart des champs de saisie auxquels ils s'étaient familiarisés mais le déroulé de saisie sera modifié. Le prestataire informatique a missionné un ergonome pour optimiser les champs de saisie. Le principe d'une déclaration en deux temps reste ; à savoir, une première partie descriptive : à quelle date l'événement est survenu, à quelle date le CLB a été informé, quel est l'événement, quels sont les produits concernés, quelles sont les personnes concernées et impliquées, ...

- Puis une seconde partie dans laquelle doivent être transmis les résultats de l'enquête, il peut s'agir d'un déroulé chronologique, du compte rendu d'une analyse 5M et les mesures correctives éventuelles identifiées lors d'une RMM, d'un CREX, ...
- L'objectif calendaire de lancement est début 2024.

V.13 Participation aux actions européennes

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

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

- Vigilance Expert Subgroup (VES) – Organs and Blood, Tissues and Cells : ce projet mené par la commission européenne depuis novembre 2018 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen sur les données de vigilance Sang et Tissus- cellules (incluant l'AMP) que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission. Ces données sont synthétisées par l'EDQM pour la Commission Européenne et ce rapport de synthèse est diffusé tous les deux ans. Plus généralement, ce groupe souhaite proposer des axes d'améliorations pour les vigilances (organes, tissus, cellules, AMP et Sang). A ce jour, il n'existe pas de rapport européen sur la vigilance des organes et ce GT travaille à un tel projet. Les travaux d'avancement de ce groupe VES sont régulièrement présentés à la commission européenne lors des réunions des autorités compétentes.
- EDQM : différents GT comprenant des représentants des autorités compétentes, dont l'Agence de la biomédecine, et des représentants des associations de professionnels, ont été mis en place avec l'objectif d'harmoniser et de colliger les données d'activités des différents domaines (Sang, Tissus, Cellules et AMP). Ces données servent notamment de dénominateur pour repositionner le nombre d'événements de vigilance par rapport au niveau d'activité. Une harmonisation des différentes définitions a également été réalisée à cette occasion. Ces travaux initiés en 2020 ont été finalisés en 2021.
- GAPP (Facilitating the Authorization of Preparation Process for blood, tissues and cells) : ce projet européen destiné aux autorités compétentes vise à harmoniser l'évaluation des demandes d'autorisations des procédés de préparation des produits sanguins labiles, des tissus, de l'AMP et des cellules par les autorités compétentes de l'union européenne <https://www.gapp-ja.eu/gapp-ja/>.
- Révision des directives européennes sang et tissus/cellules (dont AMP) : des travaux importants de consultation ont eu lieu en 2021. Ils ont été animés par la commission européenne afin de préparer la révision de ces directives en prenant en compte le retour des professionnels (sociétés savantes), des parties prenantes (associations de patients) et des autorités compétentes. Ces révisions vont avoir un impact sur la réglementation française, les autorisations des établissements, des procédés et de la vigilance. L'Agence de la biomédecine, ainsi que l'ANSM et le ministère ont été très investis dans le suivi de ces travaux préparatoires.

VI. Perspectives pour les années 2023 et 2024

Pour les années 2023 et 2024 les perspectives du Pôle Sécurité-Qualité dans le domaine de la biovigilance sont notamment les suivantes :

- [1] Développer et mettre à disposition des professionnels un dispositif de surveillance en temps quasi réel des effets indésirables considérés comme attendus et critiques au regard des référentiels de risque notamment par la surveillance des données du SNDS ;
- [2] Initier une surveillance du SNDS pour les organes sur les principales complications attendues ;

- [3] Poursuivre le développement de la formation sur la biovigilance : ateliers thématiques en groupes plus restreints ;
- [4] Etendre l'infoservice aux agences partenaires ou à d'autres groupes préalablement identifiés ;
- [5] Finaliser l'élaboration de la cartographie de diffusion des alertes sanitaires et des recommandations à destination des professionnels sur l'ensemble des domaines de l'Agence ;
- [6] Poursuivre la diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES avec une fréquence idéale de deux numéros dans l'année ;
- [7] Poursuivre l'élaboration de la nouvelle application de télédéclaration des événements de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) ;
- [8] 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 ;
- [9] Poursuivre la participation aux travaux européens sur la vigilance, les tissus, cellules et les organes ;
- [10] Poursuivre la réflexion sur un modèle de RMM adaptée à la biovigilance ;
- [11] Poursuivre la réflexion sur l'automatisation du suivi des pertes de greffons ;
- [12] Initier la création d'un groupe de travail pour la révision du guide sur les contaminations bactériologiques et fongiques lors des prélèvements d'organes et initier une réflexion sur l'amélioration/harmonisation de la prise charge prophylactique et thérapeutique des receveurs.

VII. Glossaire

Allogreffe vascularisée composite (syn. tissu composite)

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

Cellules

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

Cession

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

Conservation des produits biologiques

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

Délivrance de lait maternel

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

Distribution de lait maternel

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

Distribution des tissus et des préparations de thérapie cellulaire

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

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

Effet indésirable

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

Est considéré comme grave l'effet indésirable susceptible :

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

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels de risques définis par l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé de la personne concernée.

Incident

Incident lié aux activités entrant dans le champ de compétence de la biovigilance, dû à un accident ou à une erreur, susceptible d'entraîner un effet indésirable chez le patient autologue, le donneur vivant ou le receveur.

Est considéré comme grave l'incident susceptible d'entraîner un effet indésirable grave.

Lait maternel

Lait maternel à usage thérapeutique collecté, qualifié, préparé, conservé, délivré ou distribué par un lactarium.

Machine à perfusion (MAP)

Dispositif médical incorporant les éléments et produits issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme.

Organe

Partie différenciée du corps humain, constituée de différents tissus, qui maintient, de façon largement autonome, sa structure, sa vascularisation et sa capacité à exercer des fonctions physiologiques ; une partie d'organe est également considérée comme un organe si elle est destinée à être utilisée aux mêmes fins que l'organe entier dans le corps humain, les critères de structure et de vascularisation étant maintenus.

Produit thérapeutique annexe (PTA)

Produit, à l'exception des dispositifs médicaux mentionnés à l'article L.5211-1 du code de la santé publique, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules, embryons ou produits du corps humain au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme. (à noter que le statut de ces produits a été abrogé par la loi N°2016-41 du 26 janvier 2016 relative à la modernisation de notre système de santé et qu'ils ont une durée de 3 ans pour se mettre en conformité avec les nouvelles dispositions dont ils relèvent).

Préparation

Ensemble des opérations réalisées sur des tissus et leurs dérivés, des cellules ou du lait cru depuis leur prélèvement jusqu'à l'obtention d'un produit thérapeutique fini y compris les étapes de conservation inhérentes aux procédés de préparation mis en œuvre.

Préparation de thérapie cellulaire (PTC)

Cellules humaines prêtes à être utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de préparation, y compris leurs dérivés, qui ne sont ni des spécialités pharmaceutiques, ni d'autres médicaments fabriqués industriellement. La dénomination « préparation de thérapie cellulaire » correspond à un produit thérapeutique fini.

Tissu

Toute partie constitutive du corps humain constituée de cellules reliées entre elles par une trame conjonctive.

Transport

Acheminement des :

- Produits issus du prélèvement depuis le site (ou lieu) de prélèvement vers la banque de tissus (BDT), l'unité de thérapie cellulaire (UTC) ou le lactarium ;
- Produits en cours de transformation, c'est-à-dire les transports en interne y compris les transports vers les sous-traitants éventuels ; produits finis depuis la BDT, l'UTC ou le lactarium vers le site d'administration/greffe.

VIII. Annexes

Annexe 1. Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant

| Ville/Nom de l'établissement | | | Type d'événements | | | Total |
|------------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------|-------|
| | | | Effet indésirable | Incident et effet indésirable lié | Incident | |
| Auvergne-Rhône-Alpes | BRON | HOPITAL LOUIS PRADEL HCL | 6 | 0 | 0 | 6 |
| | | HOPITAL FEMME MERE ENFANT HCL | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | CLERMONT-FERRAND | HOPITAL GABRIEL MONTPIED CHU63 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | EPAGNY METZ TESSY | CH ANNECY GENEVOIS SITE ANNECY | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | LA TRONCHE | HOPITAL NORD CHU38 | 8 | 2 | 2 | 12 |
| | LYON 3E | HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL | 14 | 0 | 1 | 15 |
| | LYON 4E | HOPITAL CROIX ROUSSE HCL | 8 | 0 | 0 | 8 |
| | ROANNE | CH DE ROANNE | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | SAINT-PRIEST-EN-JAREZ | HOPITAL NORD CHU42 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Bourgogne-Franche-Comté | BESANCON | CHU JEAN MINJOZ BESANCON | 7 | 0 | 1 | 8 |
| | DIJON | HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON | 16 | 0 | 3 | 19 |
| | TREVENANS | HNFC SITE TREVENANS | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Bretagne | RENNES | CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU | 29 | 0 | 2 | 31 |
| Centre-Val de Loire | DREUX | CH DREUX | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | TOURS | CHRU BRETONNEAU TOURS | 8 | 0 | 0 | 8 |
| Grand-Est | ARS LAQUENEXY | HOPITAL DE MERCY CHR METZ THIONVILLE | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | COLMAR | HOPITAL LOUIS PASTEUR | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | REIMS | HOPITAL MAISON BLANCHE CHU REIMS | 1 | 0 | 1 | 2 |
| | | STRASBOURG | HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL | 4 | 1 | 10 |
| | HOPITAL DE HAUTEPIERRE | | 7 | 0 | 0 | 7 |
| | VANDOEUVRE-LES-NANCY | CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS | 2 | 0 | 1 | 3 |
| Hauts-De-France | AMIENS | CHU AMIENS SUD | 9 | 0 | 0 | 9 |
| | DECHY | CH DOUAI DECHY | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | LILLE | HOPITAL SALENGRO CHU LILLE | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | | HOP CLAUDE HURIEZ CHU LILLE | 2 | 1 | 0 | 3 |
| | | INSTITUT COEUR POUMON CHU LILLE | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | MAUBEUGE | CH DE MAUBEUGE MCO | 0 | 0 | 1 | 1 |

| Ville/Nom de l'établissement | | | Type d'événements | | | Total |
|-----------------------------------|--------------------|---|-------------------|-----------------------------------|----------|-------|
| | | | Effet indésirable | Incident et effet indésirable lié | Incident | |
| Ile-de-France | CLICHY | HU PARIS NORD SITE BEAUJON APHP | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | CRETEIL | HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP | 2 | 0 | 1 | 3 |
| | PARIS 10EME | HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | PARIS 13EME | HU PITIE SALPETRIERE APHP | 7 | 0 | 3 | 10 |
| | PARIS 15EME | HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP | 4 | 0 | 0 | 4 |
| | | HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP) | 2 | 0 | 1 | 3 |
| | PARIS 18EME | HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP | 6 | 0 | 0 | 6 |
| | PARIS 19EME | HU ROBERT DEBRE APHP | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | SURESNES | HOPITAL FOCH | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Guadeloupe | LES ABYMES | C.H.U. DE POINTE A PITRE/ABYMES | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Normandie | BOIS- GUILLAUME | HOPITAL DE BOIS GUILLAUME CHU ROUEN | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | CAEN | CHU COTE DE NACRE CAEN | 1 | 0 | 2 | 3 |
| | ROUEN | HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN | 0 | 0 | 6 | 6 |
| | SAINT-LO | CH MEMORIAL SAINT LO | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Nouvelle- Aquitaine | BORDEAUX | GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | LIMOGES | C H U DUPUYTREN LIMOGES | 5 | 0 | 1 | 6 |
| | POITIERS | CHU LA MILETRIE | 3 | 0 | 0 | 3 |
| Occitanie | MONTPELLIER | HOPITAL GUI DE CHAULIAC CHU MTP | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | TOULOUSE | HOPITAL DE RANGUEIL CHU TOULOUSE | 7 | 0 | 0 | 7 |
| | | HOPITAL PURPAN CHU TOULOUSE | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Pays de la Loire | ANGERS | CHR ANGERS SITE LARREY | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | LE MANS | CENTRE HOSPITALIER DU MANS | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | NANTES | CHU DE NANTES SITE HOTEL DIEU HME | 6 | 0 | 1 | 7 |
| | SAINT HERBLAIN | CHU DE NANTES SITE LAENNEC | 5 | 0 | 1 | 6 |
| Provence- Alpes-Côte d'Azur | AVIGNON | CH D'AVIGNON HENRI DUFFAUT | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | MARSEILLE 05EME | APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION | 6 | 0 | 2 | 8 |
| | MARSEILLE 15EME | APHM HOPITAL NORD | 3 | 0 | 1 | 4 |
| | NICE | CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR | 7 | 0 | 1 | 8 |
| | | CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET | 1 | 0 | 0 | 1 |

Annexe 2. Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant

| Ville/Nom de l'établissement | | | Type d'événements | | | Total |
|------------------------------|---------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|-----------------------------------|-------|
| | | | Effet indésirable | Incident | Incident et effet indésirable lié | |
| Auvergne-Rhône-Alpes | CLERMONT-FERRAND | HOPITAL ESTAING CHU63 | 4 | 4 | 0 | 8 |
| | LA TRONCHE | HOPITAL NORD CHU38 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | LYON 3EME | EFS AURA LYON HEH | 2 | 11 | 0 | 13 |
| | SAINT ISMIER | EFS AURA SAINT ISMIER | 0 | 10 | 0 | 10 |
| Bourgogne-Franche-Comté | BESANCON | CHU JEAN MINJOZ BESANCON | 9 | 0 | 0 | 9 |
| | | EFS BFC LBM IHG MULTISITE | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Bretagne | BREST | EFS BRETAGNE BREST MORVAN | 0 | 3 | 0 | 3 |
| | RENNES | EFS BRETAGNE RENNES | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Centre-Val de Loire | TOURS | CHRU BRETONNEAU TOURS | 4 | 0 | 0 | 4 |
| | | EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Grand-Est | MULHOUSE | HOPITAL EMILE MULLER | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | STRASBOURG | HOPITAL DE HAUTEPIERRE | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | VANDEUVRE-LES-NANCY | CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS | 1 | 5 | 0 | 6 |
| Hauts-De-France | AMIENS | CHU AMIENS SUD | 0 | 4 | 0 | 4 |
| | LILLE | EFS NORD DE FRANCE LILLE BELFORT | 0 | 26 | 0 | 26 |
| Ile-de-France | CRETEIL | EFS IDF SITE HENRI MONDOR | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | PARIS 10EME | HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP | 6 | 6 | 0 | 12 |
| | PARIS 13EME | HU PITIE SALPETRIERE APHP | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | PARIS 15EME | HU NECKER ENFANTS MALADES APHP | 1 | 3 | 2 | 6 |
| | | HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP) | 0 | 5 | 0 | 5 |
| Normandie | BOIS-GUILLAUME | EFS HDF NORM BOIS GUILLAUME SIEGE | 2 | 8 | 0 | 10 |
| | CAEN | CHU COTE DE NACRE CAEN | 0 | 3 | 0 | 3 |
| | | EFS HDF NORM LBM NORM CAEN | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | ROUEN | HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Nouvelle-Aquitaine | BORDEAUX | EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN | 0 | 12 | 0 | 12 |
| | | EFS NOUVELLE AQUITAINE LEGENDRE | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | POITIERS | EFS NOUVELLE AQUITAINE POITIERS | 0 | 12 | 0 | 12 |
| | | CHU LA MILETRIE | 1 | 0 | 0 | 1 |

| Ville/Nom de l'établissement | | | Type d'événement | | | Total |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------|----------|-----------------------------------|-------|
| | | | Effet indésirable | Incident | Incident et effet indésirable lié | |
| Occitanie | MONTPELLIER | HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER | 0 | 4 | 0 | 4 |
| | TOULOUSE | EFS OCCITANIE TLS LANGLADE IUCT | 2 | 5 | 0 | 7 |
| | | ONCOPOLE CHU TOULOUSE | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Pays de la Loire | ANGERS | EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE ANGERS | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | NANTES | EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE NANTES | 0 | 5 | 0 | 5 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | MARSEILLE 9EME | INSTITUT PAOLI CALMETTES | 2 | 2 | 0 | 4 |
| | SAINTE LAURENT DU VAR | EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Réunion | SAINT-PIERRE | CHU SITE SUD (SAINT PIERRE) | 0 | 3 | 0 | 3 |

Annexe 3. Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant

| Ville/Nom de l'établissement | | | Type d'événements | | | Total |
|------------------------------|------------------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| | | | Incident | Effet indésirable | Incident et effet lié | |
| Auvergne-Rhône-Alpes | CHAMBERY | CHMS CHAMBERY NH | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | LYON 3EME | HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL | 6 | 2 | 0 | 8 |
| | | EFS AURA LYON HEH | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Bourgogne-Franche-Comté | BESANCON | EFS BFC LBM IHG MULTISITE | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | CHALON-SUR-SAONE | CH WILLIAM MOREY CHALON SUR SAONE | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Centre-Val de Loire | TOURS | EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Grand-Est | STRASBOURG | HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hauts-De-France | LILLE | CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Ile-de-France | CORBEIL-ESSONNES | CH SUD FRANCILIEN SITE JEAN JAURES | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | LIEUSAIN | BIOBANK | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | PARIS 11EME | BANQUE FRANCAISE DES YEUX | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Normandie | AVRANCHES | CHAG SITE AVRANCHES | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | CAEN | CHU COTE DE NACRE CAEN | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | ROUEN | HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Nouvelle-Aquitaine | AGEN | CH AGEN NERAC HOPITAL SAINT ESPRIT | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | BORDEAUX | EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Pays de la Loire | NANTES | INSTITUT DE BIOLOGIE CHU NANTES | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Provence-Alpes-Côte d'Azur | MARSEILLE 5EME | EFS PACA CORSE SITE MARSEILLE BAILLE | 3 | 0 | 0 | 3 |
| Réunion | SAINT DENIS | CHU SITE FELIX GUYON (SAINT DENIS) | 1 | 0 | 0 | 1 |

Annexe 4. Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant

| Ville/Nom de l'établissement | | | Type d'événements | Total |
|------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------|
| | | | Incident | |
| Auvergne- Rhône-Alpes | LYON 4EME | HOPITAL CROIX ROUSSE HCL | 1 | 1 |
| Ile-de-France | PARIS 15EME | HU NECKER ENFANTS MALADES APHP | 1 | 1 |
| | PONTOISE | CH RENE DUBOS | 2 | 2 |
| Normandie | CHERBOURG- OCTEVILLE | CHPC SITE CHERBOURG | 1 | 1 |