

# Rapport annuel 2019 sur le dispositif de biovigilance

Organes, Tissus, Cellules  
et Lait maternel à usage thérapeutique

**Direction générale médicale et scientifique  
Pôle sécurité-qualité  
Pôle qualité des données  
Direction prélèvement organes tissus  
Direction prélèvement greffe cellules  
souches hématopoïétiques**

# Sommaire

I.	Introduction .....	3
II.	Chiffres clés d'activités .....	3
III.	Méthodologie .....	7
IV.	Bilan des déclarations de biovigilance .....	7
IV.1	Données générales .....	7
IV.1.1	Evolution du nombre de déclarations.....	7
IV.1.2	Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés .....	8
IV.1.3	Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables .....	9
IV.1.4	Imputabilité des déclarations d'effets indésirables .....	9
IV.1.5	Typage des déclarations d'effets indésirables .....	9
IV.1.6	Le délai de déclaration .....	10
IV.1.7	La biovigilance au sein des établissements.....	11
IV.2	Biovigilance organes .....	11
IV.2.1	Les déclarations organes .....	11
IV.2.2	Les effets indésirables organes .....	12
IV.2.3	Les incidents organes .....	30
IV.3	Biovigilance cellules .....	40
IV.3.1	Les déclarations cellules .....	40
IV.3.2	Les effets indésirables (EI) cellules .....	40
IV.3.3	Les incidents (I) cellules.....	46
IV.4	Biovigilance tissus .....	53
IV.4.1	Les déclarations cornées .....	54
IV.4.2	Les autres déclarations tissus.....	55
IV.5	Biovigilance lait .....	57
V.	Bilan des actions.....	58
V.1	Réflexions sur les évolutions de l'application de télédéclaration BIOVigie.....	58
V.2	Poursuite de l'élaboration du référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH .....	59
V.3	Diffusion du référentiel sur les incidents pouvant survenir au cours de la préparation de lait maternel à usage thérapeutique.....	59
V.4	Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel sur les incidents survenant aux étapes allant de la biberonnerie aux services de pédiatrie .....	60
V.5	COVI Organes.....	60
V.6	Réflexion sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues .....	61
V.7	Diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES .....	61
V.8	Actions de formation – information .....	62
V.9	Participation aux actions européennes .....	62
VI.	Perspectives pour l'année 2020 .....	63
VII.	Glossaire.....	64
VIII.	Annexes.....	66
	Annexe 1 Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant.....	66
	Annexe 2 Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant.....	69
	Annexe 3 Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant .....	71
	Annexe 4 Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant .....	72

## I. Introduction

BIOVigie est aujourd'hui l'application de télédéclaration, utilisée à 99.9% par les correspondants locaux de biovigilance (CLB) pour effectuer leurs déclarations de vigilance à l'Agence de la biomédecine. A l'issue de ses deux années de mise à disposition des CLB, elle fait maintenant partie du dispositif de biovigilance. Elle est devenue un outil indispensable à la déclaration, aux échanges entre l'Agence de la biomédecine et les correspondants locaux, et à la traçabilité des événements déclarés.

Elle permet également une meilleure exploitation des déclarations, facilite leur analyse et la rédaction du rapport annuel. Ce rapport, qui est également un outil important du dispositif, participe à la démarche collective de gestion des risques et d'amélioration des pratiques, et valorise le travail effectué par les correspondants locaux. Cette année, il est particulièrement illustré par des exemples détaillés issus des déclarations reçues pour les différentes catégories d'effets indésirables et les différentes catégories d'incidents. Ce retour vers les professionnels est indispensable pour enrichir les pratiques, échanger sur les propositions d'amélioration effectuées par des pairs dans le contexte de survenue d'un événement de vigilance.

Si le développement de BIOVigie a occupé une partie importante de l'activité au cours des deux dernières années et permet maintenant la collecte informatisée des déclarations de vigilance, un autre versant du dispositif de la biovigilance doit poursuivre son développement : la surveillance des événements attendus. En effet, l'observation d'une fréquence anormalement élevée d'un incident ou d'un effet indésirable attendus, est le signal d'une dérive, le résultat d'un éventuel changement de pratique, nécessitant une analyse, afin de corriger, le cas échéant, cette déviation. Un travail d'identification des événements à surveiller est engagé en association avec la SFGM TC (Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire). Le déploiement du CUSUM (méthode dite des sommes cumulées, qui est une méthode statistique d'analyse, en quasi temps réel, d'indicateurs définis), également utilisé pour le suivi de l'activité de greffe d'organes et prochainement pour le suivi de l'activité de greffe de cellules, est une première étape du déploiement d'un outil de surveillance...

Cette surveillance effectuée à partir des données des professionnels sera complétée par la surveillance réalisée par l'Agence de la biomédecine à partir des bases médico-administratives que sont le SNIIRAM et le SNDS. A ces démarches dont la temporalité est plus longue, s'ajoute l'exploitation des données issues du recueil des déclarations au fil de l'eau

## II. Chiffres clés d'activités

Les chiffres clés relatifs aux activités de prélèvement/collecte et d'administration/greffe pour l'année 2019 sont présentés dans le tableau BIOV1.

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

- Concernant le nombre total de donneurs prélevés :
  - Pour les cellules, les donneurs ont été comptabilisés autant de fois que de nombre de prélèvements réellement effectués, chaque acte de prélèvement étant à risque d'incident ou d'effet indésirable ;
  - Pour les donneuses de lait, celles-ci ont été comptabilisées une seule fois pour toute la période du don ;
  - Pour les tissus, les données collectées par les banques et les données de l'application Cristal de l'Agence de la biomédecine et qui concernent les donneurs décédés d'organes et de tissus ont été utilisés.
  
- Concernant la validation des produits biologiques :
  - Pour les organes, ce chiffre correspond au nombre d'organes prélevés ;
  - Pour les tissus/cellules : lorsqu'un tissu ou des cellules prélevés ont donné lieu à plusieurs greffons validés, par principe il a été compté le nombre de greffons obtenus. Les greffons importés, qui ont nécessairement transité par une BDT ou une UTC française pour être validés avant leur distribution sur le territoire national, ont également été comptés parmi les greffons validés. Pour la peau, le chiffre est indiqué en m<sup>2</sup> ;
  - Pour le lait, le chiffre indiqué correspond au volume de lait validé exprimé en litre ;
  - Pour les PTC, le lait des lactariums et les tissus, leur validation peut s'effectuer avec un décalage de temps par rapport à leur prélèvement en raison de leur procédé de transformation. En conséquence, les produits biologiques validés l'année N peuvent avoir été prélevés l'année N-1 et de la même façon, des produits prélevés l'année N peuvent n'être comptabilisables parmi les produits biologiques validés que l'année N+1.
  
- Concernant les produits distribués : la distribution (correspondant à la délivrance des produits en fonction des besoins, au vu de prescriptions médicales nominatives) permet de refléter le nombre moyen de produits biologiques utilisés par acte de greffe ou d'administration. La comptabilisation s'est effectuée selon la règle suivante : si des greffons ont été regroupés (ou a contrario si un greffon a été divisé), seul un greffon a été compté. Pour les organes, le prélèvement et la greffe sont liés. En conséquence, seul le nombre total de greffes réalisées est exploitable.
  
- Concernant les actes d'administration ou de greffes :
  - Pour les tissus/cellules, si un patient a été greffé plusieurs fois à des temps différents, celui-ci a été compté autant de fois que d'actes de greffes. En effet, chaque acte de greffe est potentiellement à risque de survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. Les patients greffés avec des greffons importés ont également été comptabilisés ;
  - Pour le lait des lactariums, les nourrissons traités sur une période de temps n'ont été comptabilisés qu'une seule fois ; cet item a été complété mais les données reçues sont partielles.
  
- Concernant les cessions internationales : les activités d'exportation vers une banque étrangère ne sont pas comptabilisées. Concernant les activités d'importation, les données relatives à la transformation des produits suivie de leur exportation sans mise sur le marché national ne figurent pas dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2019

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	451	451		425	0	10
	Cœur-Poumon	9	9		9	0	0
	Foie	1391	1438		1356	0	26
	Intestin	3	3		0	0	2
	Pancréas / Ilots	122 (39)	122 (39)		84 (5)	1	3
	Poumon	393	413		384	1	1
	Rein	2264	3939		3643	1	3
	<b>Total</b>	4672	6414		5901	2	48
Cellules	CSH périphériques - allogéniques	933	ND	ND	1433	689	50
	CSH périphériques - autologues	5307	ND	ND	3219		
	CSH médullaires - allogéniques	316	ND	ND	457	167	22
	CSH médullaires - autologues	4	ND	ND	3		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	0	0	0	5		
	CSH placentaires non apparentées	7969	ND	ND	69	58	73
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	241	ND	ND	386	104	9
	CSM issues de tissu adipeux	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSM médullaires	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	5023	ND	ND			
	Autres cellules triées (TIL...)	ND	ND	ND	ND		
<b>Total</b>							

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2019

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	411	739	673	514	17	92
	Cornée	6333	6368	6155	5032	0	151
	Placenta pour membranes amniotiques	354	266				
	Membrane amniotique		9058	5100	2812	0	523
	Ménisque/cartilage		0	26	25	23	0
	Os massif	110	145	272	258	44	0
	Peau	376	58,8 M <sup>2</sup>	40 M <sup>2</sup>	233	0	6,8 M <sup>2</sup>
	Tendon/ligament		92	312	281	271	0
	Tête fémorale	28707	0				
	Tête fémorale cryoconservée		ND	1811	1471	0	0
	Os spongieux viro-inactivé		ND	79730		1759	11792
	Cœur pour Valve	403	271			0	7
	Valve		211	191	191	18	0
	Veine	9908	3148	3264	1829	0	0
	Volet crânien ou côte autologue	421	272	216	176	0	0
<b>Total</b>							
LAIT	Lait pasteurisé	ND	ND	ND			
	Lait cru	ND	ND	ND	ND		
	Lait lyophilisé		ND	ND			
	<b>Total</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>		
<b>Total organes/cellules/tissus/lait</b>							

\* Données non consolidées

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

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

\*\*\*\* : hors produits ND.

ND: données non disponible

### III. Méthodologie

- **Contrôle qualité des données**  
Des contrôles de cohérences et de données manquantes sont effectués pour les déclarations enregistrées dans l'application BIOVigie.  
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 les corrections dans l'application BIOVigie.
- **Révision des données**  
Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 05/06/2020 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2019.  
Ainsi, toutes les modifications de déclarations concernant un évènement constaté en 2019 (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 2021 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 2019 sont présentés dans le tableau BIOV1 dans le chapitre précédent (cf. Chiffres clés d'activités).
- Concernant les incidents, nous ne disposons pas de tous les indicateurs « produits » au moment de la rédaction du rapport.

## IV. Bilan des déclarations de biovigilance

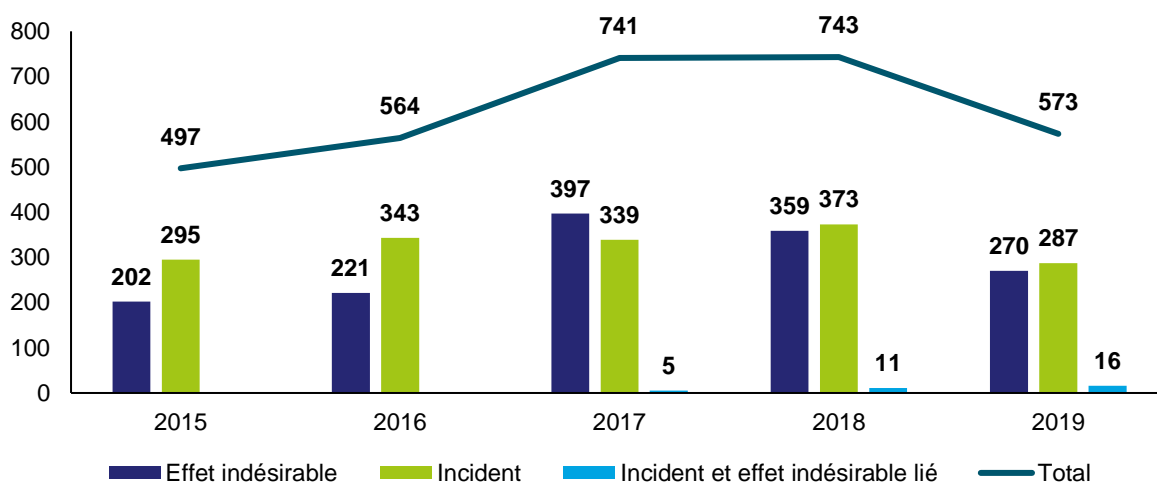
### IV.1 Données générales

#### IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 31 décembre 2019, l'Agence de la biomédecine a reçu 573 déclarations de biovigilance.

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

**Histogramme BIOV1 : Evolution du nombre total de déclarations entre 2015 et 2019**





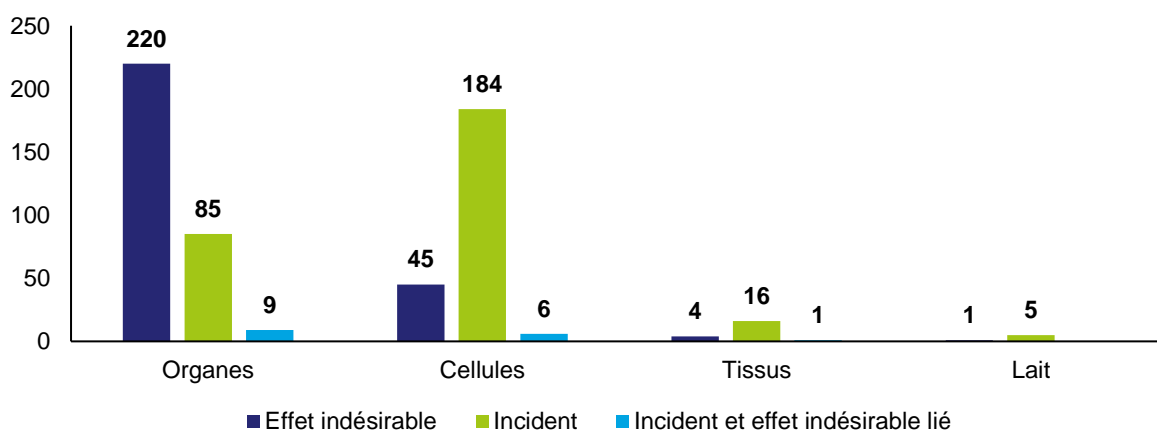
On constate une baisse du nombre total de déclarations ; elle est surtout le fait des déclarations du domaine « organes » et est due aux changements effectués dans le mode de gestion de ces déclarations (cf. chapitre IV.2.1 Les déclarations organes).

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

Les 573 déclarations de biovigilance sont réparties en 270 effets indésirables, 287 incidents et 16 incidents et effets indésirables liés.

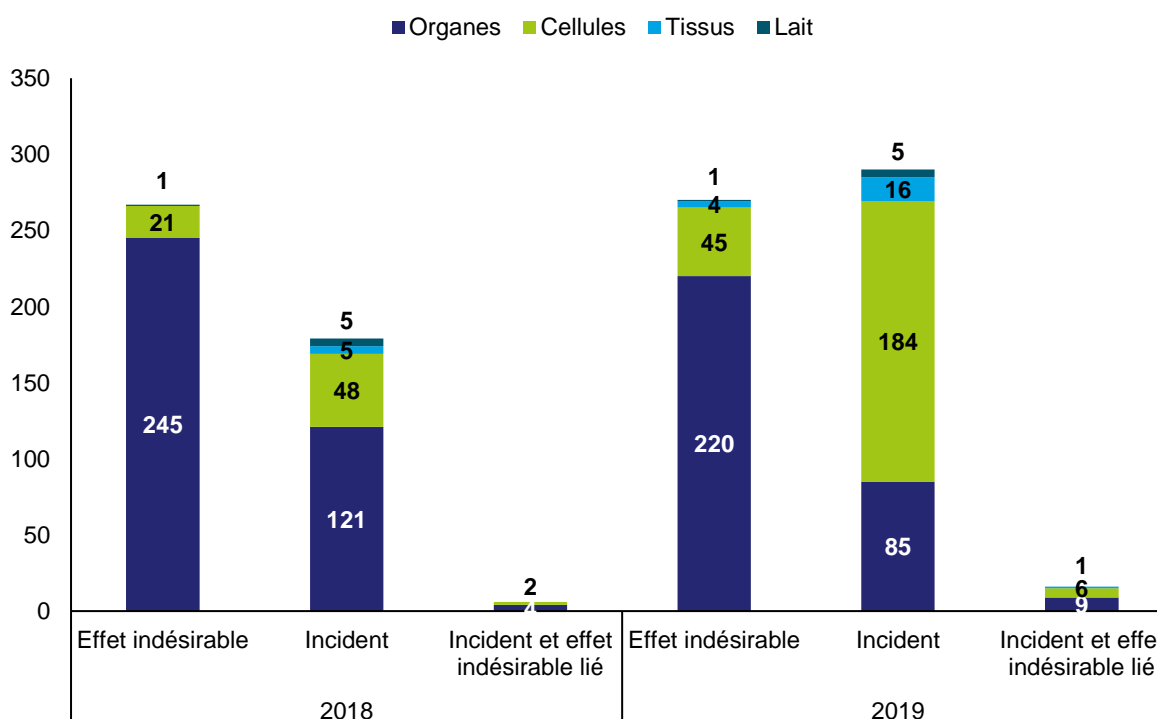
Leur répartition en fonction des domaines concernés est représentée dans l'histogramme ci-dessous.

**Histogramme BIOV2 : Répartition des déclarations 2019 par domaine concerné**



L'évolution de la répartition des déclarations par type d'évènements et selon les domaines d'activités (organes, cellules, tissus, lait) de 2018 à 2019 est représentée ci-dessous.

**Histogramme BIOV3 : Evolution de la répartition des déclarations de 2018 et 2019 par domaine d'activité et par type d'évènements**



### 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, à titre d'exemple :

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

Il convient 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.

Les données de gravité seront revues plus précisément par domaine d'activité dans les chapitres suivants.

### 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'évènement 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 évènement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

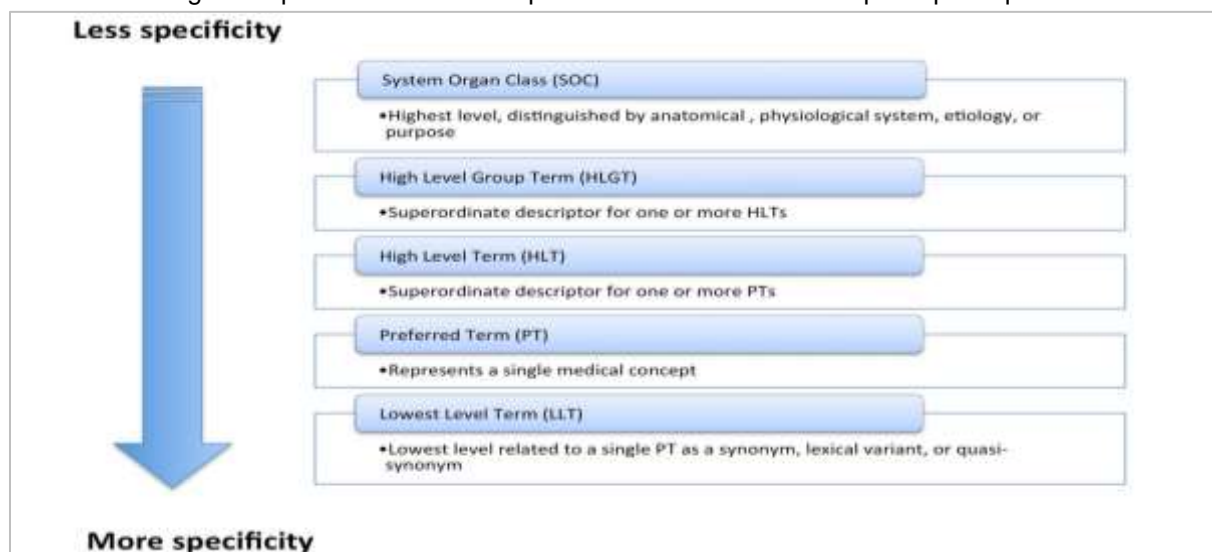
Les données d'imputabilité seront revues plus précisément selon les domaines d'activité dans les chapitres suivants.

### 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 au 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 2019 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.

Les données de typage seront revues plus précisément par domaine d'activité dans les chapitres suivants.

#### 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 2019 et la date de constatation de l'évènement indésirable est de 65 jours [extrêmes 599 - 0] ± 101 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 7j/7, il convient de déclarer rapidement les événements entrant dans le champ de la vigilance afin de disposer d'informations précises décrivant les circonstances de survenue de l'évènement (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 du délai de déclaration est présentée dans le tableau ci-dessous.

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

Année de la déclaration	Délai*				Total
	<= 1 mois**	]1 mois - 6 mois]	]6 mois - 12 mois]	> 12 mois	
	%	%	%	%	N
2019	61.8%	25.3%	11.2%	1.7%	573

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

\*\* 31 jours

#### IV.1.7 La biovigilance au sein des établissements

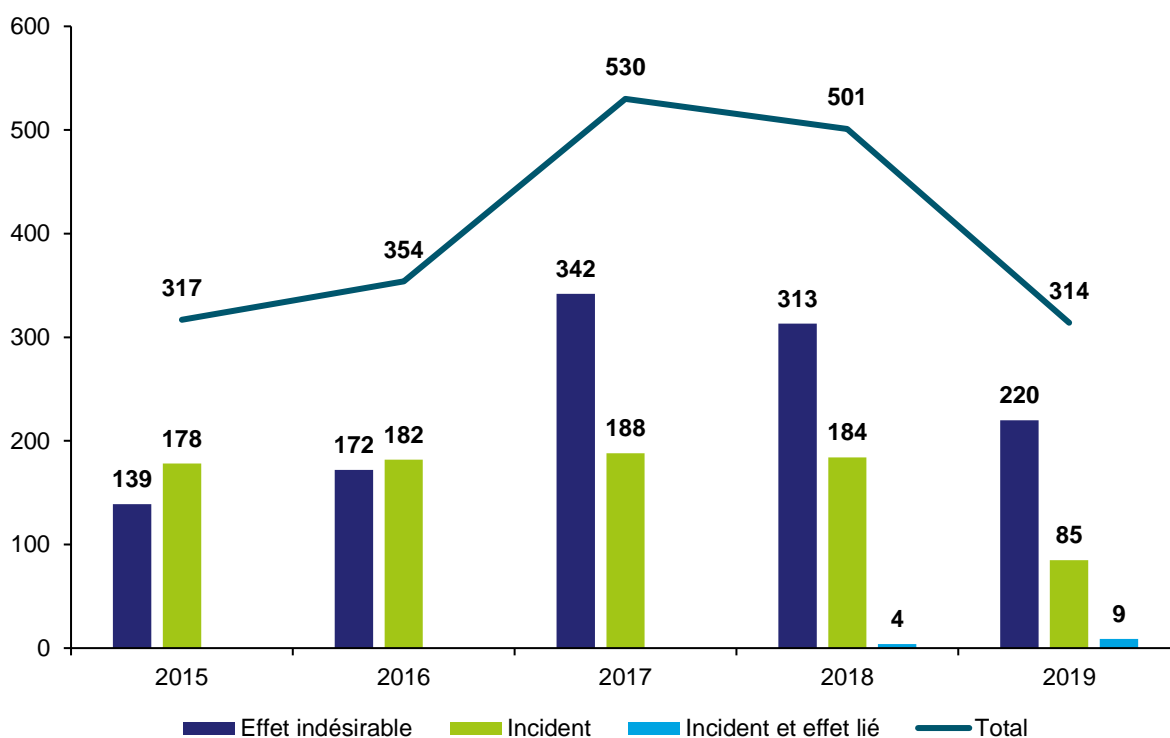
Le nombre de déclarations par centre est présenté dans les tableaux en annexe 1. Les résultats y sont reportés par domaine (organes, tissus, cellules et lait) et non rapportés au volume d'activité car les données d'activités sont très hétérogènes selon le type de greffe ou d'administration pour le domaine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

### IV.2 Biovigilance organes

#### IV.2.1 Les déclarations organes

Le nombre total d'évènements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2019 est de 314 déclarations (soient 85 déclarations incidents, 220 déclarations d'effets indésirables et 9 déclarations incidents et effets liés).

**Histogramme BIOV4 : Evolution du nombre de déclarations « organes » de 2015 à 2019**



La baisse du nombre de déclarations « organes » amorcée en 2018 se confirme en 2019.

Jusque fin 2018, un certain nombre de déclarations étaient encore effectuées directement par le Pôle sécurité-qualité à partir des événements indésirables colligés dans les bases opérationnelles de l'Agence de la biomédecine. Deux types d'événements étaient concernés.

- Tout d'abord, il s'agissait des décès de receveurs survenus dans les 30 jours suivants la greffe. Pour permettre aux CLB déclarants de se réappropriier l'évènement, et d'être ainsi plus impliqués dans la conduite de l'enquête et la mise en place des mesures correctives éventuellement retenues, il a été décidé de laisser aux CLB l'initiative de la déclaration. Cela permet aussi de renforcer le lien entre l'Agence et l'équipe de greffe par leur intermédiaire.  
Les déclarations concernant ce type d'évènement (décès, détransplantations) seront traitées au fil de l'eau mais en parallèle une réflexion est en cours au sein du PSQ pour exploiter les autres sources de données à sa disposition : les données du CUSUM maintenant déployées dans toutes les équipes de greffes, et les données des applications de l'Agence de la biomédecine assurant le suivi des « receveurs » ou bien les données du SNDS (système national des données de santé).
- Les autres événements directement déclarés par le PSQ concernaient les contaminations des liquides de conservation par des agents fongiques. Le mode de gestion en a également été modifié. Pour rappel, les incidents liés à des contaminations des liquides de conservation par des agents bactériens et / ou des agents fongiques répondent à la définition d'un incident susceptible d'entraîner un effet indésirable chez le receveur du greffon concerné. Jusqu'à présent, il n'était pas demandé aux CLB de déclarer les contaminations des liquides de conservation par des bactéries. Ces informations figurant dans les bases de données opérationnelles de l'Agence de la biomédecine, leur nombre était reporté dans le rapport annuel de biovigilance.  
Désormais, les contaminations des liquides de conservation par agents fongiques et par agents bactériens seront exploitées régulièrement via le système d'information dédié (Info services de la base opérationnelle de l'Agence de la biomédecine) afin de proposer aux CLB une analyse de ces contaminations leur permettant le cas échéant la mise en place de mesures correctrices.

Les modalités de gestion de ces deux types d'événements ont été modifiées à partir du 1er janvier 2019.

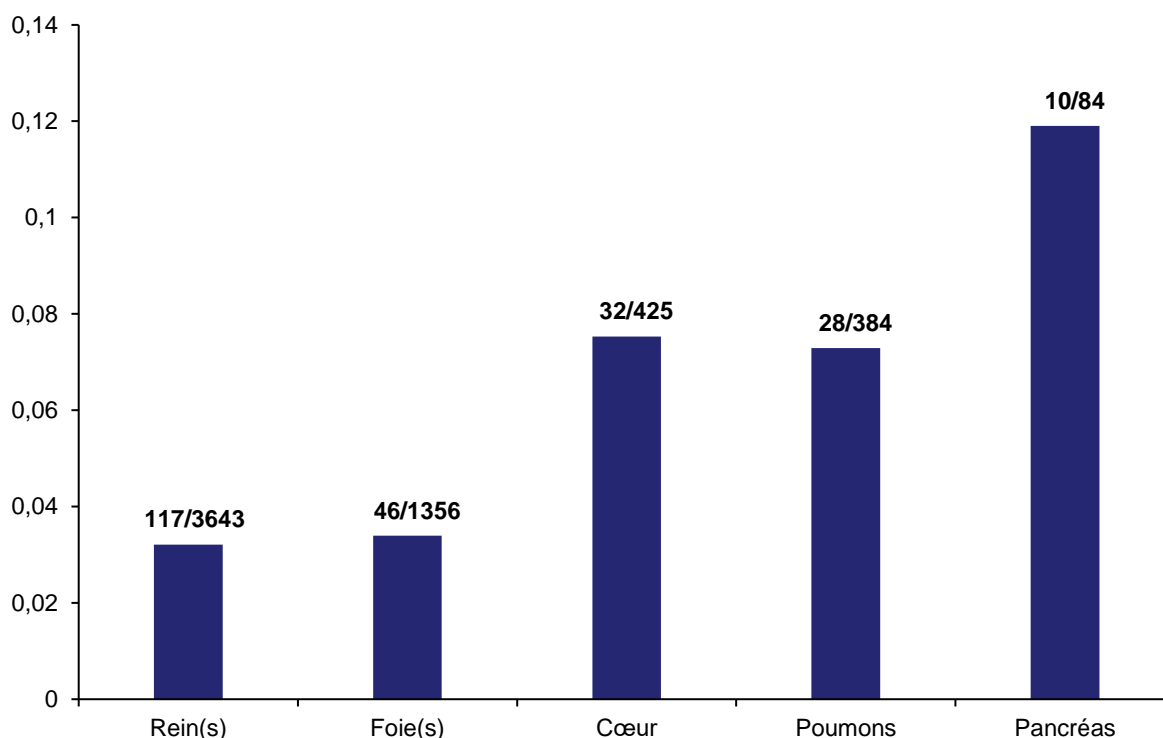
## **IV.2.2 Les effets indésirables organes**

### **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%.

### Histogramme BIOV5 : Répartition des EI déclarés par nombre de greffes et par type d'organes en 2019

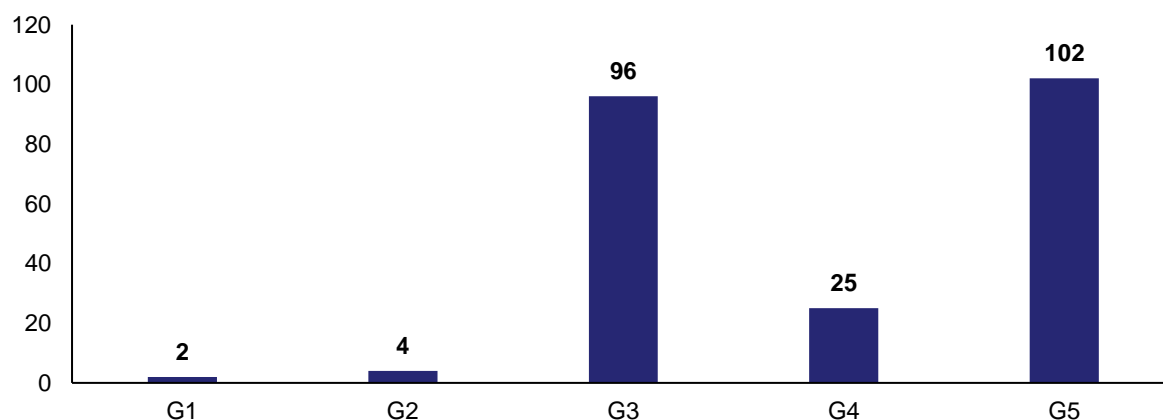


Ce taux reste bas aux regards des risques inhérents aux activités relevant de la biovigilance et aux pathologies prises en charge. La sous notification des événements est en partie liée au caractère attendu de certains de ces effets indésirables. L'Agence de la biomédecine a entamé un travail de référencement des effets indésirables attendus pour les greffes de reins, de foie puis de cœur, en coopération avec des groupes de travail composés d'experts, de professionnels de santé et de représentants des sociétés savantes. L'objectif étant de définir avec les professionnels ce qu'il convient de déclarer et ce qu'il convient de surveiller dans le cadre d'une surveillance dont les modalités seront à définir.

#### 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 2019



Une très forte majorité des déclarations présente au moins une gravité supérieure ou égale à G3 ce qui souligne la part importante des risques liés aux activités thérapeutiques des domaines envisagés.

Par ailleurs, cette année, le nombre de déclarations « organes » cotées G5 était en très nette diminution en comparaison de l'année précédente (102 cette année et 175 en 2018). Il s'agit très vraisemblablement d'un biais du fait des changements effectués dans le système de gestion des déclarations de biovigilance organes et évoqués dans le chapitre IV.2.1.

Les EI déclarés en biovigilance vont être décrits dans les chapitres suivants par type de greffons. A noter que si un effet indésirable concerne une double greffe, par exemple, cœur-foie, il est comptabilisé à la fois dans les EI cœur et dans les EI foie ; ceci explique les répétitions de typage qui seront retrouvées dans les tableaux. Un chapitre spécifique (IV.2.2.8 Receveurs multigreffes) reprend en détail les typologies de ces greffes multiples.

#### IV.2.2.2 Receveurs rein(s)

Les déclarations EI « organes reins » concernent 117 déclarations dont 60 pour le rein droit, 56 pour le rein gauche et 1 pour les greffes rénales de type mono bloc.

#### Typage

Les EI « organes reins » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

**Tableau BIOV3 : EI receveurs rein(s) par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2019**

EI Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Rein Droit	Rein gauche	Rein Mono-Bloc Ou Bi-Greffe	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	58	Thrombose du greffon	26	15	1	42
		Choc hémorragique	1	7	0	8
		Hématome du rein	1	1	0	2
		Thrombus auriculaire	0	1	0	1
		Accident vasculaire cérébral ischémique	0	1	0	1
		Embolie pulmonaire	0	1	0	1
		Hémorragie lors d'une intervention	0	1	0	1
		Hémorragie sous-arachnoïde	0	1	0	1
		Nécrose corticale du rein	0	1	0	1
Infections et infestations	23	Abcès de transplantation rénale	3	1	0	4
		Anévrisme mycotique	2	2	0	4
		Choc septique	1	2	0	3
		Abcès de la paroi abdominale	1	1	0	2
		Pyélonéphrite aiguë	2	0	0	2
		Septicémie	2	0	0	2
		Abcès rétropéritonéal	0	1	0	1
		Hépatite B aiguë	1	0	0	1
		Infection à Herpes virus 6 humain	1	0	0	1
		Pneumonie bactérienne	0	1	0	1
		Pneumonie à cytomégalovirus	1	0	0	1
		Sarcome de Kaposi	1	0	0	1

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Rein Droit	Rein gauche	Rein Mono-Bloc Ou Bi-Greffe	Nombre de déclarations
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	12	Lésion vasculaire	2	3	0	5
		Dysfonctionnement primaire du greffon	3	1	0	4
		Urinome	1	1	0	2
		Fuite anastomotique	1	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	Cause de décès inconnue	0	4	0	4
		Hyperthermie	1	0	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	5	Adénocarcinome du poumon	0	1	0	1
		Carcinome rénal	0	1	0	1
		Carcinome à cellules claires rénal	0	1	0	1
		Leucémie aiguë myéloïde SAI	0	1	0	1
		Lymphome	0	1	0	1
Affections cardiaques	4	ACFA	1	0	0	1
		Choc cardiogénique	0	1	0	1
		Coronaropathie	0	1	0	1
		Syndrome cardio-rénal	1	0	0	1
ND	3	Informations insuffisantes	2	1	0	3
Affections du système immunitaire	3	Rejet de greffe	2	1	0	3
Affections du rein et des voies urinaires	3	Nécrose tubulaire rénale	1	0	0	1
		Prostatite chronique	1	0	0	1
		Syndrome néphrotique	1	0	0	1
Affections du système nerveux	1	Coma	0	1	0	1
<b>Total</b>	<b>117</b>		<b>60</b>	<b>56</b>	<b>1</b>	<b>117</b>

### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

Plusieurs déclarations de biovigilance signalant la survenue de complications chez des receveurs de rein dont les donneurs étaient positifs à *Pseudomonas.aeruginosa* ont été déclarées en 2019.

Pour chacun d'entre eux, le donneur a été contrôlé positif à *Pseudomonas.aeruginosa* ainsi que certains des liquides de transport des différents greffons.

Voici ci-dessous les résumés de deux de ces déclarations.



- Déclaration 1

Pour cette déclaration les deux receveurs de rein présentaient un anévrysme mycotique.

**Résultats bactériologiques donneur vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa***

- Hémocultures négatives ;
- ECBU négatif ;
- Liquide Péritonéal :
  - o Début bloc négatif ;
  - o Fin de bloc positif ;
- Prélèvement trachéal positif.

**Résultats bactériologiques des liquides de conservation vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa***

- Rein droit : négatif ;
- Rein gauche : positif.

**Autres résultats d'examens receveurs vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa***

- Rein droit : artère du greffon positive ;
- Rein gauche : ECBU et hémocultures positives.

Pour ces deux receveurs, il a été décidé une transplantectomie.

A noter que pour le receveur Bi-poumons, il a été signalé à J8 post greffe, deux pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* compliquées d'un abcès du poumon puis d'un empyème nécessitant un traitement chirurgical.

- Déclaration 2

Pour cette déclaration, un seul receveur de rein a présenté un anévrysme mycotique.

**Résultats bactériologiques donneur vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa***

- Liquide Péritonéal :
  - o Début de bloc négatif ;
  - o Fin de bloc positif ;
- Prélèvement trachéal positif.
- Liquide du cul de sac pleural positif.

**Résultats bactériologiques des liquides de conservation vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa***

- Rein droit : positif ;
- Rein gauche: positif.

**Autres résultats d'examens receveurs vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa***

- Rein droit : hémocultures positives.
- Rein gauche : liquide de drain et ECBU répétés négatifs.

Pour le receveur rein droit qui présentait l'anévrysme mycotique, il a été décidé une transplantectomie.

A noter que pour le receveur Bi-poumons et pour le receveur hépatique, il a été signalé des complications en rapport avec le *Pseudomonas aeruginosa* (receveur poumons choc septique après pneumopathie à *Pseudomonas*, receveur hépatique anévrysme mycotique).

#### Exemples des mesures correctives envisagées

- Côté donneur

Formation de l'ensemble des équipes en charge du donneur au bloc opératoire avec un item sur la communication au bloc opératoire.

Evaluation des compétences pour ceux ayant bénéficié de la formation.

Mise en œuvre d'une astreinte d'instrumentation.

- Côté receveur

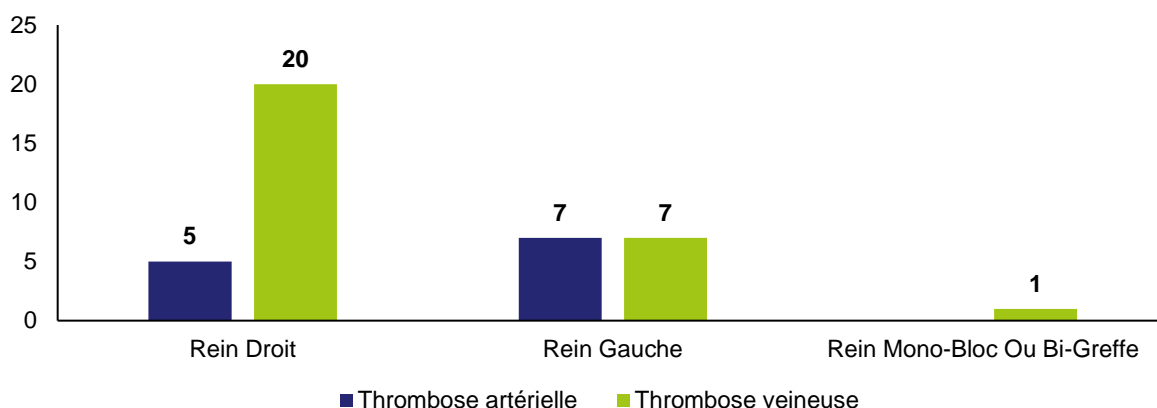
Réaliser à titre systématique des écho doppler au cours de la 1ère année.

#### *Les thromboses des greffons rénaux*

Ce type d'évènement représente une part importante des déclarations de biovigilance en greffe rénale. La catégorie « affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « thrombose du greffon » (42 déclarations).

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

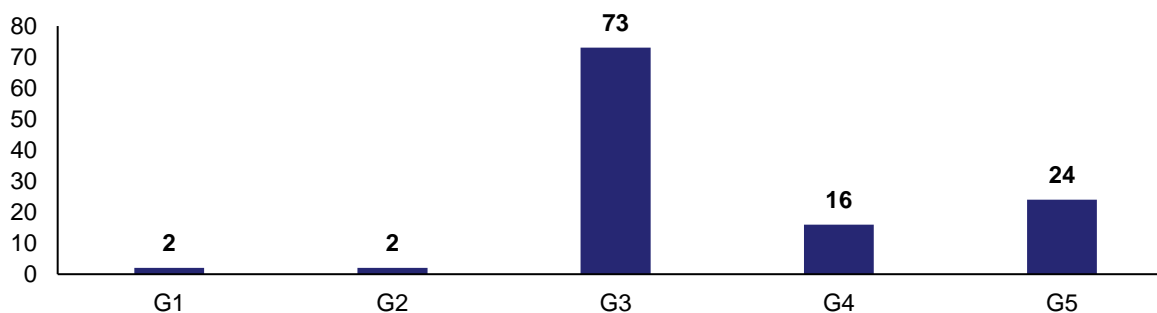
#### **Histogramme BIOV7 : Origine vasculaire des thromboses des greffons rénaux en 2019**



#### *Gravité*

L'histogramme BIOV8 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes reins » en fonction de leur gravité finale.

#### **Histogramme BIOV8 : Répartition des effets indésirables « reins » selon le niveau de gravité déclarés en 2019**



La plus grande forte majorité des déclarations d'EI rein a présenté une gravité de G3 ; il s'agit alors le plus souvent des déclarations qui ne reportent que la survenue d'un effet tel que les thromboses du greffon. Pour 24 déclarations, il a été reporté une gravité à G5 (décès). Ces événements non attendus au regard du bénéfice risquent entraînent très souvent la mise en place d'un retour d'expérience au sein des équipes (RMM, ...).

### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

#### Déclaration

Décès d'un patient à J105 post greffe rénale et présentant au moment du décès une aplasie et un choc septique. Cet événement est présenté en RMM et les conclusions sont les suivantes :

- En cas de non fonction primaire, discuter l'arrêt de l'immunosuppression entre 4 et 6 semaines selon l'état du patient et les données de biopsie ;
- En cas de dénutrition majeure du patient : engager une nutrition entérale ou si impossible parentérale, quantifier l'ingestion alimentaire.

#### Déclarations

4 déclarations faisant état d'un décès subit de cause inconnue ont été adressées au Pôle sécurité-qualité.

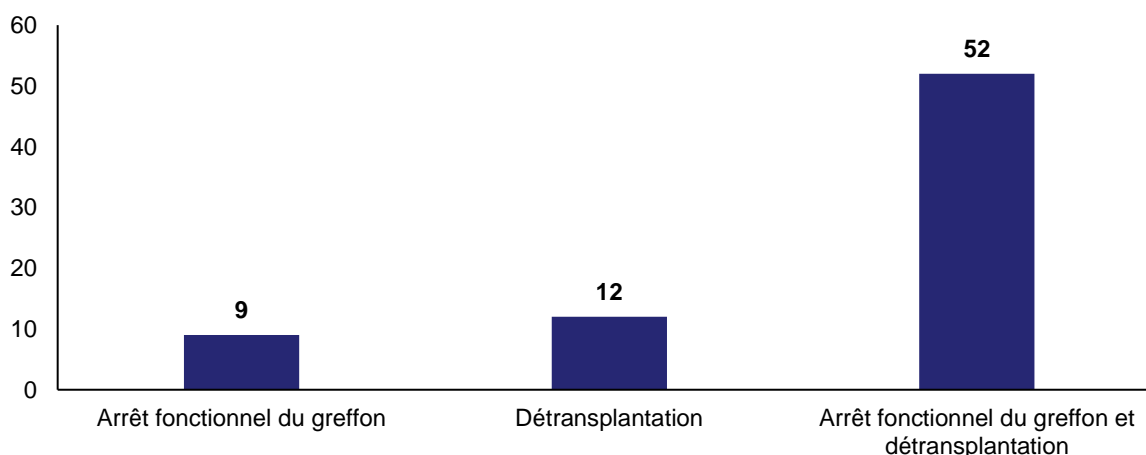
Ces décès sont survenus dans des délais différents : deux dans le post greffe immédiat (à 3 et 7 jours et deux à distance (à 4 et 6 mois post greffe).

Pour aucun de ces événements, il n'a été programmé d'autopsie, soit à la demande de la famille, soit cela n'a pas été envisagé).

### Conséquences

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

#### Histogramme BIOV9 : Conséquences des effets indésirables « reins » déclarés en 2019



On constate que, très souvent, les EI déclarés en post greffe rénale ont pour conséquence un arrêt fonctionnel du greffon et/ ou une transplantectomie. Cette année, toutefois, l'analyse de cette information n'est pas complète et la figure ci-dessus n'est pas le reflet exact des déclarations. En effet, sur l'application de télédéclaration BIOVigie, l'implémentation de ce champ de saisie n'est pas obligatoire pour la validation du dossier.

Un travail didactique, par les évaluateurs du PSQ sur l'intérêt de la complétion de ce champ est prévu pour l'année prochaine afin de récupérer les données les plus complètes possibles.

#### IV.2.2.3 Receveurs foie

Les déclarations EI « organes foie » concernent 46 déclarations dont 44 déclarations pour les greffons « foie total ou entier », 2 déclarations pour les greffons « foie gauche » et 0 déclaration pour les greffons « foie droit ».

#### Typage

Les EI « organes foie » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

**Tableau BIOV4 : EI receveurs foie par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2019**

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Foie Total Ou Réduit	Foie Gauche	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	19	Choc hémorragique	8	0	8
		Thrombose du greffon	6	1	7
		Syndrome de réponse systémique inflammatoire	2	0	2
		Hémorragie lors d'une intervention	1	0	1
		Ischémie aiguë d'un membre	1	0	1
Infections et infestations	9	Abcès cérébral	1	0	1
		Bartonellose	1	0	1
		Choc septique	1	0	1
		Infection par CMV	1	0	1
		Infection à Aspergillus	1	0	1
		Infection à entérocoque	1	0	1
		Infection à virus de l'herpès humain 8	1	0	1
		Péritonite fongique	0	1	1
		Toxoplasmose	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	5	Dysfonctionnement primaire du greffon	4	0	4
		Lâchage de suture	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	5	Adénocarcinome colorectal	1	0	1
		Carcinome neuroendocrine	1	0	1
		Cholangiocarcinome	1	0	1
		Mélanome malin sites autres que cutanés	1	0	1
		Métastases hépatiques	1	0	1
Affections gastro-intestinales	2	Pancréatite	2	0	2
Affections hépatobiliaires	2	Cholangite aiguë	1	0	1
		Sténose des voies biliaires	1	0	1
Actes médicaux et chirurgicaux	1	Hépatectomie	1	0	1
Affections cardiaques	1	Choc cardiogénique	1	0	1
Affections du système immunitaire	1	Rejet de greffe	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Récurrence de la maladie	1	0	1
<b>Total</b>	<b>46</b>		<b>44</b>	<b>2</b>	<b>46</b>

## Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

### Déclaration 1

Diagnostic de mélanome malin sur greffon hépatique, posé à 10 mois post greffe. Les analyses de polymorphisme génétiques entre les différentes pièces d'anatomopathologie comparant : les biopsies du mélanome, les biopsies du foie greffé, et le foie explanté du receveur sont en faveur d'une origine donneur du mélanome. Les autres receveurs concernés (rein gauche et rein droit) vont bien et un suivi spécifique a été engagé. A noter que le centre donneur a revu les procédures d'examen des donneurs. Pour cette déclaration l'imputabilité à la greffe et au greffon sont certaines.

### Déclaration 2

Diagnostic d'adénocarcinome colorectal, posé après la découverte de métastases hépatiques, à 3 ans post greffe. Le caryotype de la tumeur montre des cellules XY alors que le greffon a été prélevé sur une donneuse. L'imputabilité au greffon est exclue et l'imputabilité à la greffe non évaluable.

### Déclaration 3

Décès à J99 post greffe hépatique, dans un contexte de récurrence d'un cholangiocarcinome découvert en post greffe immédiat, sur examen anatomopathologique de la pièce d'hépatectomie. Le bilan pré transplantation avait comporté un scanner cérébral et thoraco abdominopelvien injecté et n'avait pas relevé d'anomalies dans ce sens. L'imputabilité au greffon est exclue et l'imputabilité à la greffe non évaluable.

### Déclaration 4

Découverte à 10 mois post greffe, de lésions hépatiques dont le diagnostic posé est celui de métastases hépatiques dont l'origine probable est digestive. Ce dossier ne comporte pas d'autres informations.

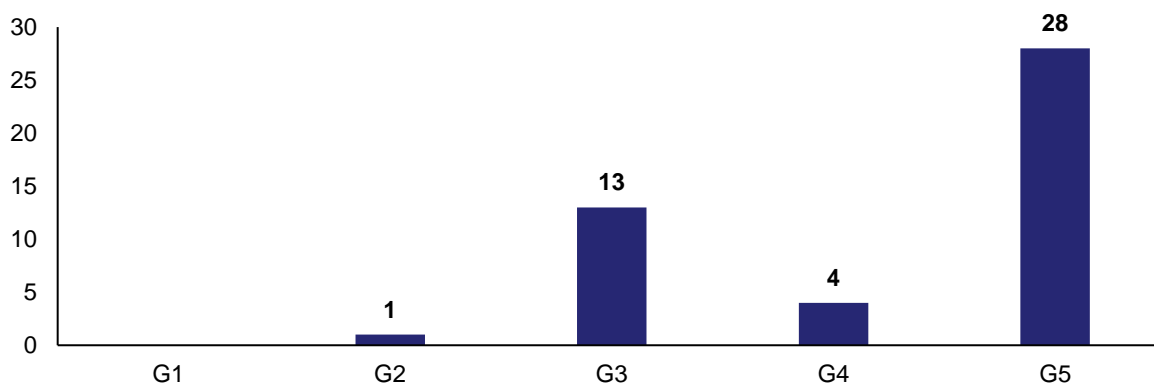
### Déclaration 5

Découverte à 1 an post greffe, de lésions hépatiques dont le diagnostic, posé après biopsie des lésions, est celui d'un carcinome neuro endocrine. Ce dossier ne comporte pas d'autres informations.

## Gravité

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

**Histogramme BIOV10 : Répartition des effets indésirables « foie » selon le niveau de gravité déclarés en 2019**



Les EI déclarés en post greffe hépatique présentent le plus souvent une gravité à G5. Cela peut être le fait d'une part plus importante des risques liés à cette activité thérapeutique.

#### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

La déclaration cotée G2 a signalé le développement d'une primo-infection toxoplasmose à 1 mois post greffe ; à noter que le donneur était positif pour la sérologie toxoplasmose. Il n'y a pas de traitement préemptif systématique pour la toxoplasmose, l'atteinte clinique receveur a été modérée et le centre n'envisage pas de modification de sa procédure.

#### IV.2.2.4 Receveurs cœur

Les déclarations EI « organes cœur » concernent 32 déclarations.

##### Typage

Les EI « organes cœur » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

**Tableau BIOV5 : EI receveurs cœur par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2019**

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	10	Choc hémorragique	5
		Choc	2
		Syndrome de réponse systémique inflammatoire	2
		Hémorragie lors d'une intervention	1
Infections et infestations	9	Choc septique	6
		Grippe	1
		Infection à Aspergillus	1
		Infection à VHS (virus Herpès simplex)	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	7	Dysfonctionnement primaire du greffon	5
		Hémothorax	1
		Nécrose de greffon par lésion de préservation	1
Affections cardiaques	5	Choc cardiogénique	4
		Tamponnade	1
Affections du système immunitaire	1	Rejet de greffe	1
<b>Total</b>	<b>32</b>		<b>32</b>

Le typage des déclarations EI receveur cœur montre une hétérogénéité des données et aucune catégorie en particulier ne semble émerger du groupe.

#### Déclaration

Le patient greffé cardiaque décède de la grippe à 3 mois post greffe.

Il n'est pas retrouvé de notion de vaccination prégreffe contre la grippe dans le dossier médical patient. Lors de la pré épidémie saisonnière, le patient était hospitalisé pour défaillance cardiaque sévère.

L'infection grippale est le point de départ d'une surinfection broncho-pulmonaire, le patient présente par ailleurs une aplasie fébrile compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique et une insuffisance rénale dialysée.

A toutes fins utiles, les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatives à la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques sont adressées au CLB.

## Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

Dans les suites de la survenue de plusieurs décès en post greffe cardiaque ayant fait l'objet de déclarations de biovigilance, le centre greffeur a mis en place une revue de morbi-mortalité afin d'examiner l'ensemble des dossiers et de décider des mesures correctives à mettre en place éventuellement. Il y a été décidé :

### 1. La révision du parcours du patient transplanté cardiaque

L'intégralité du parcours du patient a été révisée de manière pluridisciplinaire avec la rédaction d'un document de procédure unique décrivant toutes les étapes de la prise en charge depuis l'inscription du patient jusqu'au suivi post greffe. Les critères décisionnels relatifs à certaines étapes identifiées comme critiques (acceptation du greffon, pose d'une assistance circulatoire, reprise chirurgicale, stratégie anti infectieuse...) ont été décrits et ont fait l'objet d'une discussion consensuelle.

### 2. Le traitement et la prévention des infections

- Les protocoles d'antibioprophylaxie per opératoire et de prophylaxie anti infectieuse associée à une immunosuppression ont été révisés ;
- Le staff infectieux hebdomadaire de réanimation cardio chirurgicale est poursuivi ;
- Selon le besoin, l'infectiologue est associé à la visite quotidienne par le trinôme de référents (cardiologue, anesthésiste réanimateur, chirurgien) ;
- Les actions de sensibilisation sur l'application des règles d'hygiène standard et sur la prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont poursuivies et évaluées (action transversale sur l'établissement).

### 3. La concertation et la communication inter équipes

- Nomination d'un trinôme de référents pour la transplantation cardiaque : cardiologue, anesthésiste réanimateur, chirurgien cardiaque ;
- Une visite quotidienne par le trinôme de référents est mise en place en post-opératoire immédiat puis selon l'évolution du patient ;
- L'horaire du staff de greffe mensuel a été modifié afin de permettre une meilleure participation des différents acteurs.

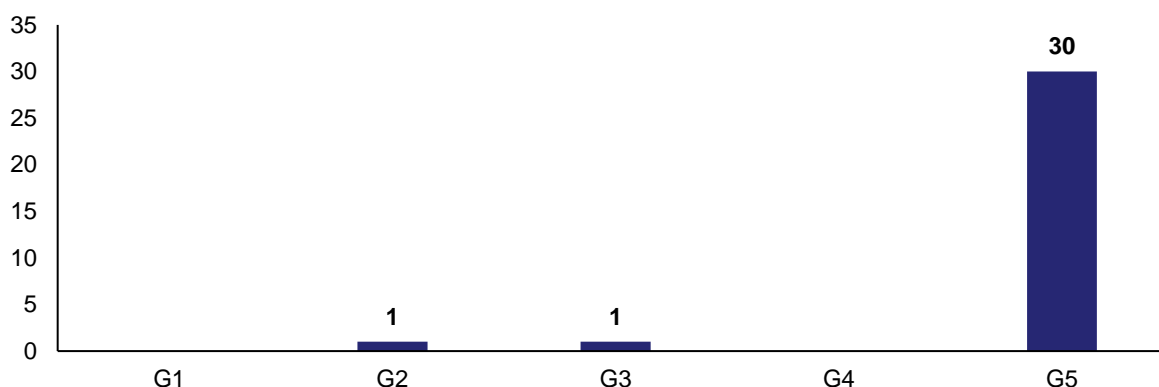
Par ailleurs un projet transversal inter établissement de transplantation cardiaque pour un partage d'expérience et d'expertise se met en place.

Cette RMM a été suivie de plusieurs réunions afin de faire des points réguliers et concertés sur l'avancement des actions d'améliorations identifiées.

## Gravité

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

### Histogramme BIOV11 : Répartition des effets indésirables « cœur » déclarés en 2019 selon le niveau de gravité



Les EI déclarés en post greffe cardiaque présentent en majorité une gravité à G5. Il s'agit d'une activité au rapport bénéfice risque important.

#### IV.2.2.5 Receveurs poumons

Les déclarations EI « organes poumons » concernent 28 déclarations.

##### Typage

Les EI « organes poumons » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV6 : EI receveurs poumons par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2019

EI Typo BIOVigie SOC	Total	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Poumons	Poumon Droit	Poumon Gauche	Bi-Poumons	Nombre de décl.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	8	Dysfonctionnement primaire du greffon	0	0	0	5	5
		Nécrose de greffon par lésion de préservation	0	0	0	3	3
Affections vasculaires	8	Choc hémorragique	0	1	0	3	4
		Syndrome de réponse systémique inflammatoire	0	0	0	2	2
		Hémoptysie	0	0	0	1	1
		Microangiopathie thrombotique	0	0	0	1	1
Infections et infestations	7	Bactériémie	0	0	0	2	2
		Choc septique	0	0	0	2	2
		Infection à Plasmodium ovale	0	0	0	1	1
		Pneumonie bactérienne	0	0	0	1	1
		Tuberculose aiguë	0	1	0	0	1
Affections cardiaques	1	ACFA	0	0	0	1	1
Affections du système immunitaire	1	Rejet de greffe	0	0	0	1	1



El Typo BIOVigie SOC	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Poumons	Poumon Droit	Poumon Gauche	Bi-Poumons	Nombre de décl.
Affections du système nerveux	1	Oedème cérébral	0	0	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Mort subite inexpliquée	0	0	0	1	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1	Adénocarcinome du poumon	0	0	0	1	1
<b>Total</b>	<b>28</b>		<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>26</b>	<b>28</b>

### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

#### Déclaration 1

Une déclaration de biovigilance a été reçue concernant la mise en évidence d'un paludisme (*Plasmodium ovale*) chez un receveur de poumons à environ 15 jours post greffe.

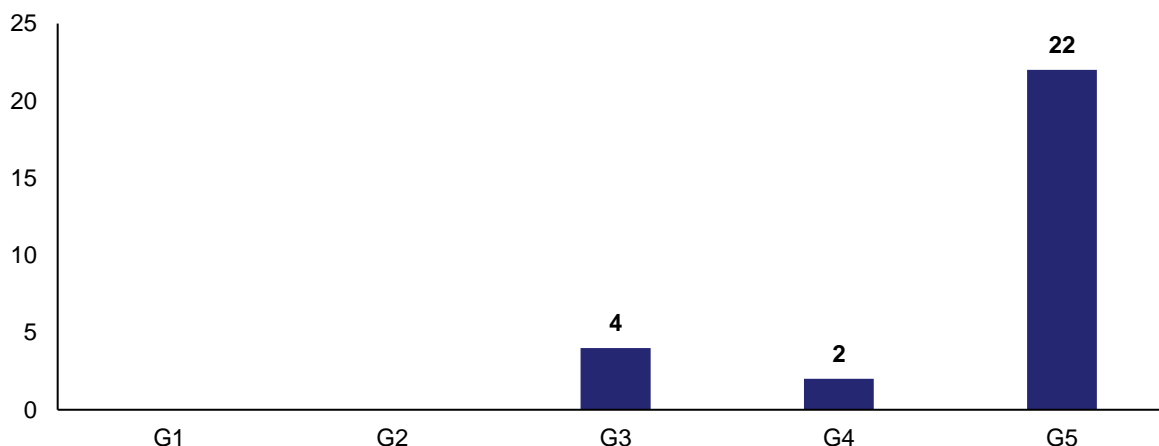
	Organes ou tissus prélevés	Résultats pré-greffe	Résultats post greffe	Clinique post greffe
Donneur		1er contrôle : PCR nég et TDR nég 2ème contrôle PCR positive		
Receveur Liquide de transport du greffon	Bi-poumons Bi-poumons		PCR+	Accès palustre
Receveur	Foie		PCR faiblement positif Frottis sanguin négatif	
Receveur	Pancréas Rein Droit		Négatif	Pas de signe clinique
Receveur	Rein Gauche		Frottis goutte épaisse négatif	Pas de signe clinique

Dans les suites de cet évènement, le Pôle sécurité-qualité a sollicité le groupe SECPROCH du HCSP qui a pour mission de traiter l'ensemble des problématiques affectant les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules, gamètes et lait maternel à usage thérapeutique, pour mise à jour des mesures qui dataient de 2014. Lors de cette saisine, la liste des pays concernés par un risque « paludisme » a également été mise à jour.

### Gravité

L'histogramme BIOV12 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes poumons » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

#### Histogramme BIOV12 : Répartition des effets indésirables « poumons » selon le niveau de gravité déclarés en 2019



Les EI déclarés en post greffe pulmonaire présentent en majorité une gravité à G5. Il s'agit d'une activité au rapport bénéfice risque important.

#### IV.2.2.6 Receveurs cœur-poumons

Aucune déclaration EI « organes cœur-poumons » n'a été déclarée sur BIOVigie en 2019.

#### IV.2.2.7 Receveurs pancréas

Les déclarations EI « organes pancréas » dans le cadre d'une greffe simple concernent 10 déclarations.

### Typage

Les EI « organes pancréas » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV7 : EI receveurs pancréas par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2019

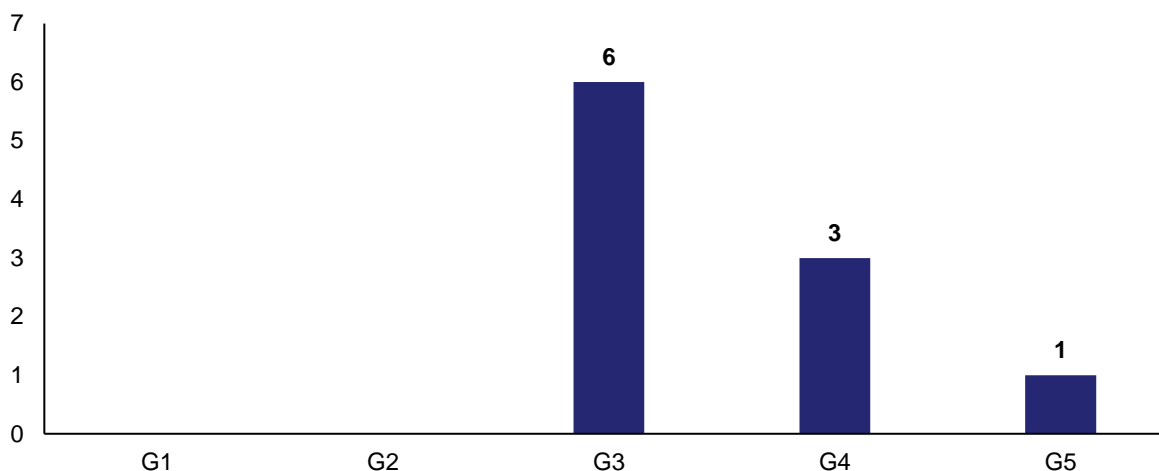
EI Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	9	Thrombose du greffon	6
		Hémorragie lors d'une intervention	2
		Thrombus auriculaire	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	1	Embolie gazeuse	1
Total	10		10

La catégorie « Affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Thrombose du greffon » (6 déclarations).

### Gravité

L'histogramme BIOV13 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « organes pancréas » en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

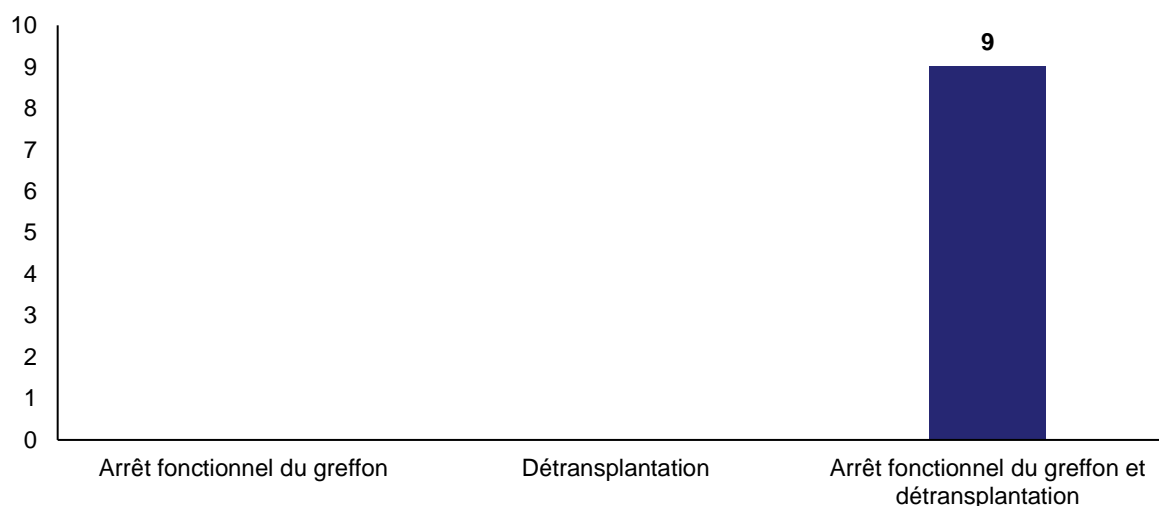
#### Histogramme BIOV13 : Répartition des effets indésirables « pancréas » selon le niveau de gravité déclarés en 2019



### Conséquences

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

#### Histogramme BIOV14 : Conséquences des effets indésirables « pancréas » déclarés en 2019



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

#### IV.2.2.8 Receveurs multigreffes

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

### Typage

Les EI multigreffes déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

**Tableau BIOV8 : EI receveurs multigreffes par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2019**

Organes	EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	Nombre de déclarations
Cœur-Foie	Affections vasculaires	Syndrome de réponse systémique inflammatoire	1
Cœur-Rein	Infections et infestations	Choc septique	1
Foie-Rein	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Urinome	1
Pancréas-Rein	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	5
		Hémorragie lors d'une intervention	2
		Thrombus auriculaire	1
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Embolie gazeuse	1
	Total		12

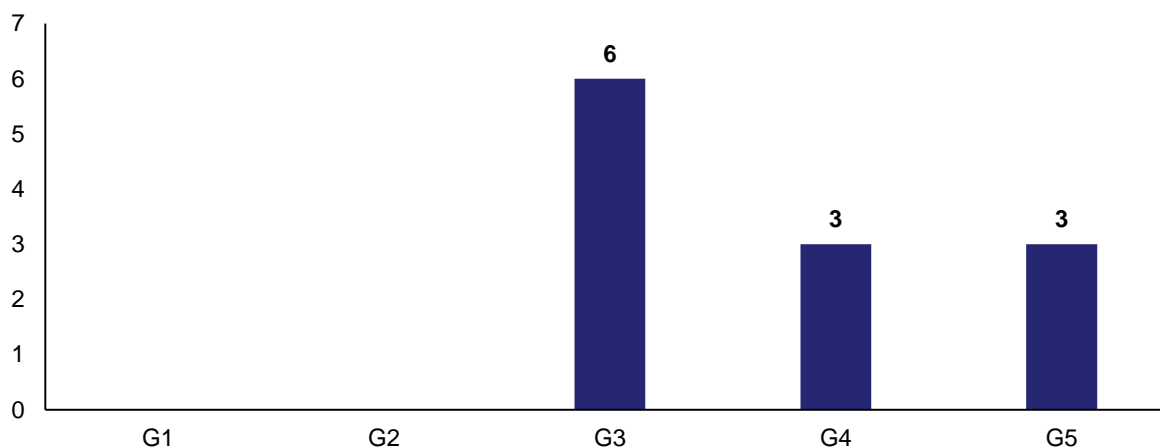
Pour ce tableau, deux cas de figures sont possibles :

- 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 bi-greffe 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 BIOV15 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI multigreffes en fonction de leur gravité finale (cf. chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations).

**Histogramme BIOV15 : Répartition des effets indésirables « multigreffes » selon le niveau de gravité déclarés en 2019**



### IV.2.2.9 Autres greffes

Il n'a été déclaré aucun effet indésirable pour les greffes qui ne relèvent pas des types de greffons évoqués dans les chapitres précédents (intestins, ...).

#### ***IV.2.2.10 Donneurs vivants***

Il n'y pas eu de déclaration d'EI via le dispositif de biovigilance en 2019 concernant un donneur vivant d'organes (rein ou foie) mais des événements indésirables peuvent être colligés dans la base de données « Cristal Donneur Vivant » de l'Agence de la biomédecine.

Le recueil des données 2019 est en cours et celles-ci ne sont pas disponibles au moment de la rédaction de ce rapport mais la direction prélèvement organes tissus a transmis ci-dessous les données de 2004 à 2018.

**Tableau BIOV9 : Evolution de la fréquence des complications péri-opératoires chez les donneurs vivants de rein entre 2004 et 2018**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016*	2017*	2018*
<b>Nombre de dons</b>	121	197	246	235	221	223	283	301	356	401	514	547	576	611	540
<b>Nombre de donneurs avec au moins une complication</b>	40	58	70	75	70	81	106	115	143	169	214	196	131	106	207
<b>Réhospitalisations</b>	3	7	7	5	7	4	13	14	13	13	21	27	31	18	16
dont réinterventions	3	1	2	2	4	0	4	4	6	9	7	4	3	2	2
<b>Saignements</b>	3	1	4	2	8	2	5	8	9	9	10	4	1	0	12
<b>Complications réno-vasculaires</b>	5	15	13	16	5	7	6	13	15	13	11	10	0	0	8
dont complications urologiques	0	1	1	0	1	2	1	0	0	3	0	0	0	0	0
dont hypertension artérielle (jusqu'en 2016)	3	4	5	9	2	2	1	8	7	4	5	7	0	0	0
dont insuffisance rénale aigüe	3	10	7	7	2	3	3	4	9	6	6	5	0	0	8
dont dialyse	0	0	0	0	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0
<b>Complications thrombo-emboliques</b>	0	4	0	1	0	3	4	3	4	4	9	2	5	3	2
dont embolie pulmonaire	0	2	0	1	0	1	1	1	1	2	2	2	3	3	0
<b>Infections</b>	12	8	14	10	10	13	28	25	38	43	41	38	32	36	30
dont infections urinaires	6	4	4	7	5	6	13	11	19	21	15	17	12	7	7
dont infections de paroi	4	2	7	2	3	5	11	6	16	15	15	14	11	15	16
dont septicémie	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<b>Complications pulmonaires (sauf infection et embolie)</b>	3	3	5	5	4	3	7	8	7	13	10	7	16	8	18
<b>Douleurs post-opératoires</b>	24	35	39	49	53	60	78	76	87	108	149	133	35	20	130
<b>Autres complications</b>	5	2	3	5	9	5	9	6	18	16	30	19	20	12	38

\*Données non consolidées

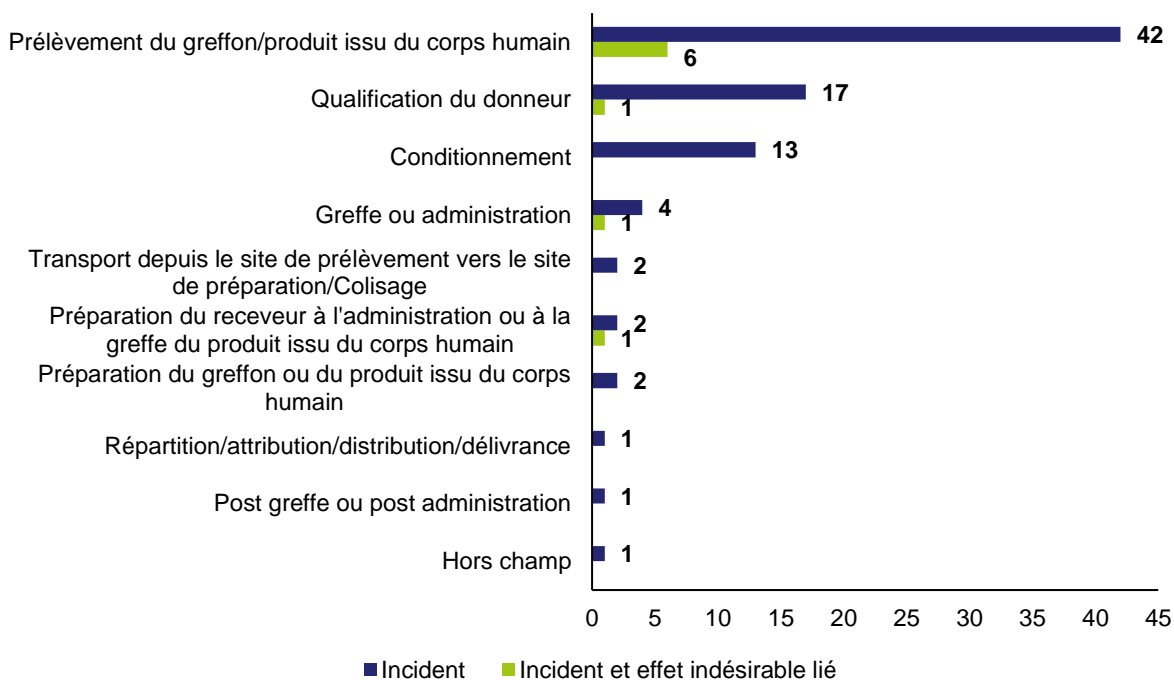
## IV.2.3 Les incidents organes

### IV.2.3.1 Chiffres clés incidents organes

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « organes » déclarés au cours de l'année 2019 est de 94 déclarations (soient 85 déclarations incidents et 9 déclarations incidents et effets liés).

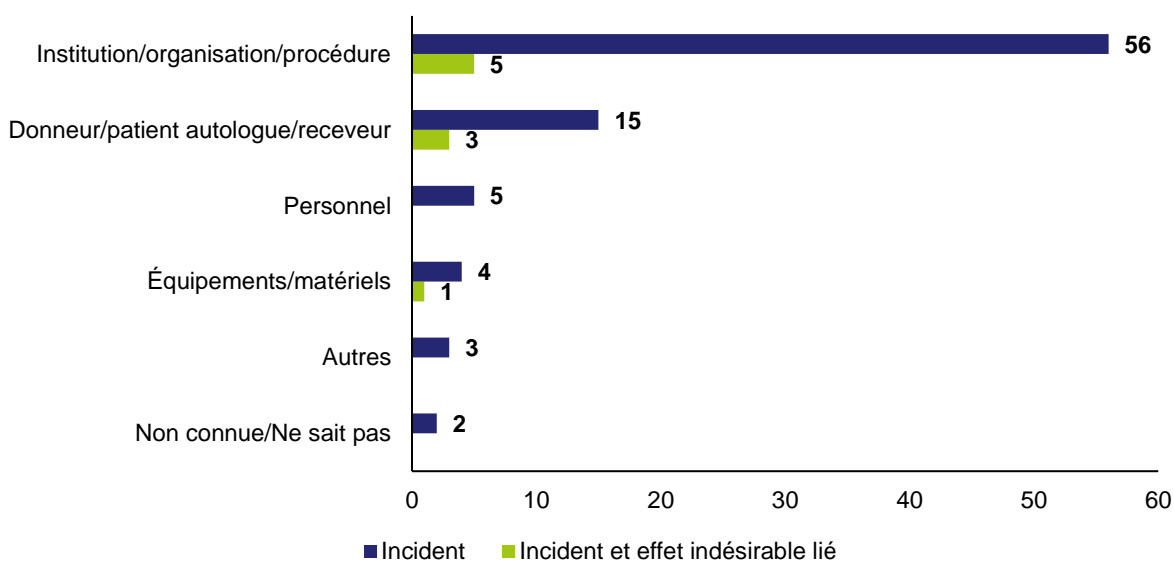
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée ci-dessous.

**Histogramme BIOV16 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2019**



La répartition des incidents par cause représentée ci-dessous.

**Histogramme BIOV17 : Répartition des incidents par cause en 2019**



### IV.2.3.2 Répartition des incidents par thématiques

Un thésaurus des thématiques identifiées dans les déclarations organes de biovigilance a été mis en place en 2019.

La répartition des incidents déclarés en 2019 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

**Tableau BIOV10 : Répartition des incidents « organes » par thématiques en 2019**

	Thématiques Organe	Nombre de déclarations
Contamination du liquide de transport du greffon	Contamination à agents bactériens du liquide de transport du greffon	8
	Contamination à agents fongiques du liquide de transport du greffon	6
Lésions du greffons	Lésions vasculaires du greffon	13
	Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)	5
	Autres	15
	Découverte d'une anomalie du greffon (à l'exception des cancers)	8
	Information post don	7
	Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis	6
	Découverte d'une anomalie du greffon (tumeurs malignes)	5
	Hors-champ	4
	Problématique(s) en rapport avec le(s) liquide(s) de transport	4
	Anomalies du déroulement opératoire	3
	Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons	3
	Résultat(s) erronés du bilan donneur	3
	Anomalie(s) lors du process d'identification	2
	Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement	2

#### a. Contamination du liquide de transport du greffon

Les contaminations infectieuses des liquides de conservation (à agents bactériens seuls, à agents fongiques seuls ou à agents bactériens et fongiques) ne sont pas enregistrées dans la base de biovigilance. Elles sont colligées dans une autre application opérationnelle de l'Agence, CRISTAL Green. C'est pourquoi bien que répondant à la définition d'un incident de biovigilance elles ne sont pas reportées au total des incidents. Cette nouvelle gestion a entraîné une baisse très importante du nombre de déclarations de contamination à agents fongiques notamment (cf. chap. IV.2.1).

La plupart de ces incidents n'ont pas entraîné d'effet indésirable ; dans le cas contraire les déclarations sont détaillées dans le chapitre « effet indésirable ». En effet, dans ce cas précis, ces incidents doivent absolument faire l'objet d'une déclaration de biovigilance.

Le bilan complet des contaminations des liquides de conservation d'organes est décrit dans le tableau ci-dessous.



**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.**

Organe	Liquide de conservation positif à bactéries	Liquide de conservation positif à agents fongiques	Liquide de conservation positif à agents fongiques et bactéries	Total général
Cœur	60		1	61
Cœur poumons	4			4
Foie	548	17	11	576
Ilots de Langerhans	1			1
Pancréas	49	2	2	53
Poumon	150	14	13	177
Rein	664	27	13	704
<b>Total général</b>	<b>1476</b>	<b>60</b>	<b>40</b>	<b>1576</b>

Il arrive cependant que des déclarations soient émises directement par les CLB ; cela a concerné 14 déclarations en 2019.

Pour 8 déclarations, il s'agit de contaminations à bactéries du liquide de conservation et elles se répartissent comme suit : pour 3 déclarations, il s'agit d'incidents sans effet indésirable et pour 5 déclarations, il s'agit d'incidents et effets indésirables liés (cf. chapitre IV.2.2.2 Receveurs rein(s)). Pour 6 déclarations, il s'agit de contaminations, à agents fongiques (ou agents fongiques et bactéries) sans effet indésirable lié.

b. Résultat(s) erronés du bilan donneur

**Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt**

**Déclaration**

Deux donneurs sont prélevés à trois heures d'intervalles. Il s'agit de deux donneuses de groupe sanguin A. La détermination du typage HLA est effectuée au laboratoire HLA du CHU.

L'étiquette de la donneuse 1 a été apposée sur les échantillons de la donneuse 2.

Les greffons de la donneuse 1 sont donc proposés à la répartition avec le typage HLA de la donneuse 2 et sont tous greffés (le foie droit, le foie gauche, le cœur, les Bi-poumons, le rein droit et le rein gauche). Au moment du signalement, aucun des receveurs n'a présenté d'effet indésirable en rapport avec cet évènement.

Alors que les greffons de la donneuse 2 sont en cours de répartition, un des centres receveurs fait un typage HLA de contrôle et met en évidence la discordance de résultats par rapport à ce qui est indiqué. La répartition est suspendue en attendant les recontrôles et permettre le cas échéant de poursuivre l'attribution des greffons. Suite à cet incident, une réunion pour un retour d'expérience est réalisée et des mesures sont mises en place :

- Révision des procédures de qualification du donneur (vérification de l'identité par le coordonnateur, les bilans ne sont plus laissés à la charge de l'équipe de réanimation, les tubes nécessaires à la sécurité sanitaire (virologie et immunologie) sont prélevés par le coordonnateur) ;
- Concernant l'acheminement des tubes par les coursiers, rappel des priorités et sensibilisation de l'ensemble des acteurs ;
- Révision des procédures de réception/identification au laboratoire ;
- Réorganisation de la procédure du centre de tri au laboratoire.

c. Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis (sérologies ou PCR non faites, résultats reçus en retard, extemporané ou examens d'anatomopathologie non disponibles, contrôle ultime impossible, ...)

**Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt**

**Déclaration**

Dosage du facteur V non effectué en urgence par le laboratoire.

Cet examen (qui n'est pas systématiquement prévu dans les procédures) est demandé spécifiquement avant l'intervention chez le receveur. L'intervention est hémorragique mais il est difficile d'établir un lien certain d'imputabilité avec cet évènement qui reste typé en incident seul.

A la suite de cet évènement des modifications des procédures des bilans pré-greffe des receveurs ont été discutées mais sans certitude sur leur mise en place.

**Déclaration**

L'examen anatomopathologique demandé par le chirurgien est non réalisé alors qu'il est prescrit ; en effet il y a eu une incompréhension entre l'infirmier du bloc opératoire et le chirurgien et l'échantillon est conservé sur un milieu inadéquat pour l'examen demandé.

Cet incident entraîne une perte du greffon.

Suite à cet incident, une sensibilisation du personnel a été effectuée ; on reprecise alors de bien spécifier le type d'examen souhaité et sur quel milieu il doit être conservé pour éviter les confusions et reporter précisément la prescription du clinicien.

**Déclaration**

Le tube pour le contrôle ultime de la compatibilité ABO n'est pas retrouvé immédiatement dans le conditionnement du rein.

Suite à cet incident, les procédures de conditionnement ont été revues. Il convient de souligner que dans le guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques (12/03/2018) de l'Agence de la biomédecine, l'emplacement du tube (que le greffon soit transporté avec ou sans sac de transport pour la machine) doit être précisé.

**d. Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement (retards, ...)****Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt****Déclaration**

L'accès au bloc en vue du prélèvement est reporté à plusieurs reprises. Entre temps, les greffons pulmonaires se dégradent entraînant l'annulation de ce prélèvement, les autres organes ont pu être prélevés.

Dans les suites de cet incident, l'établissement a mis en place une réflexion pour la mutualisation des panseuses et créer une astreinte IADE.

La perte de greffon telle que définie dans le décret de biovigilance, ne prend pas en compte la perte de chance telle ; par exemple, la non possibilité de prélever un donneur éligible au don. Ce type d'évènement est le plus souvent considéré comme relevant du système de management de la qualité des acteurs des process impliqués.

Cependant cette déclaration a été émise alors que cette problématique d'accès au bloc s'était répétée plusieurs fois ; la répétition d'incidents peut relever du champ de la biovigilance.

**e. Lésions du greffon***Lésions vasculaires du greffon***Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt****Déclaration**

La mauvaise qualité de l'artère principale entraîne une perte d'un greffon rénal droit.

Pendant le prélèvement, des difficultés chirurgicales sont constatées et entraînent des lésions : section non complète de la partie supérieure du patch aortique droit qui n'est pas libérée, lors de la traction qui suit, l'artère rénale est sectionnée lors de la néphrectomie.

Cet incident a été discuté et il apparait que certains facteurs favorisants peuvent contribuer à sa survenue : obésité du patient, abord des vaisseaux difficiles, une seule machine à perfusion opérationnelle, sollicitations multiples du chirurgien. L'identification de ces facteurs va pouvoir permettre de les anticiper.

*Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)***Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt****Déclaration**

La décapsulation du rein entraîne la perte de ce greffon.

Pendant le prélèvement, des difficultés chirurgicales sont constatées et entraînent cette lésion.

A la suite de cet incident, l'établissement a mis des mesures correctives en place afin de restructurer l'astreinte mutualisée (astreintes les weekends, jours fériés et nuits, sollicitation de nouveaux praticiens urologues et de chirurgiens viscéraux, participation aux formations). L'ARS est sollicitée pour encadrer ces démarches.

### **Déclaration**

La décapsulation d'un rein sur environ 80% de sa surface entraîne une perte de greffons. Il n'y a pas eu de difficultés ni d'incidents particuliers retrouvés au cours du prélèvement, le bordereau reins indique la présence de graisse toxique (l'IMC de la donneuse était à 32) et précise effectivement que les 2 reins ont été décapsulés. Cependant, à l'arrivée au centre greffeur, la décapsulation est telle que le centre greffeur ne préfère pas continuer avec ce greffon. La question d'une image des greffons avant conditionnement/transport est posée. Il apparaît qu'elle n'aurait pas été forcément contributive pour ce cas. A noter que pour d'autres incidents de ce type, cette suggestion d'images associées est plutôt accueillie favorablement et perçue comme aidante. Le rein adelphe est greffé et l'évolution clinique du receveur est satisfaisante.

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

#### **Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt**

### **Déclaration**

Un adénocarcinome invasif d'architecture acinaire est mis en évidence au moment de la greffe et nécessite alors une lobectomie inférieure droite du greffon. En plus des poumons, le foie et les reins sont greffés. La présence du nodule n'est pas notée sur le compte rendu d'imagerie, ni retrouvée par l'équipe du centre greffeur qui a accepté le greffon et reçu les images qui s'y associent. Aucun examen extemporané n'est demandé au moment du prélèvement. Dans cet établissement, un double contrôle est toujours effectué sur l'imagerie. Le nodule est palpé en per opératoire par le chirurgien et une réduction volume pulmonaire aussitôt envisagée. Pour un des autres receveurs concernés nous avons été informés des mesures de surveillance mises en place : scanner à 3 mois puis tous les 6 mois pendant au moins 2 ans.

### **Déclaration**

Il est découvert un carcinome rénal à cellules claires sur le greffon rénal a posteriori de la greffe. Aucun antécédent notable n'est retrouvé chez le donneur et du côté receveur, l'examen thoraco abdomino-pelvien initial ne mentionnait pas de lésion d'allure suspecte. Suite à cet incident, le dossier a été discuté en réunion pluridisciplinaire, une surveillance a été préconisée : TDM thoraco abdo pelvien ou IRM abdominale et TDM thoracique à 6 mois et tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans pendant 3 ans, puis tous les 2 ans à vie.

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

#### **Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt**

### **Déclaration**

Pendant la préparation du greffon hépatique, il est découvert un empiècement cholédocien et intra hépatique pour lequel le premier diagnostic évoquée est une prothèse biliaire infectée (notion de prothèse connue). La décision est prise par l'équipe de ne pas greffer en raison du risque biliaire post-opératoire. Finalement l'examen anatomopathologie met en évidence des thrombi biliaires dans les canalicules biliaires sans stéatose. Le bilan du scanner avant prélèvement ne montrait pas d'anomalie.

#### h. Conditionnement inapproprié des greffons

##### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

###### Déclaration

Un greffon rénal arrive congelé au site de greffe ; en effet, de la glace a été mise dans le bocal rein avec le liquide de conservation.

Suite à cet incident un rappel des modalités de conditionnement des greffons est réalisé auprès des préleveurs mais aussi auprès des coordinatrices de la coordination hospitalière afin de leur rappeler les procédures de conditionnement.

#### i. Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons

##### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt (on fait un encart par déclaration)

###### Déclaration

Il est signalé un dysfonctionnement de perfusions des greffons rénaux, un message d'alerte apparaît à plusieurs reprises sur la machine. La hotline est appelée, elle propose une solution de résolution du problème avec changement du kit. Cela ne fonctionne pas. Le rein n'est pas conditionné et il est envoyé en examen anatomopathologique. La machine est ré-adressée au fabricant pour expertise et réparation le cas échéant.

#### j. Information post don

##### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

###### Déclaration

On apprend a posteriori de la greffe que le donneur avait des antécédents d'infarctus du myocarde ; ceux-ci étaient notés dans le dossier de réanimation mais non reportés ni signalés dans le dossier Cristal. Le cœur a été prélevé et greffé ; au jour de la déclaration, cet incident n'a pas de conséquence immédiate pour le receveur, mais le cœur est pathologique et le patient nécessitera une surveillance "accrue."

#### k. Anomalie(s) lors du process d'identification

##### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

###### Déclaration

Une erreur dans l'étiquetage du greffon a entraîné la réception d'un greffon gauche en lieu et place d'un greffon droit. Ce rein est tout de même greffé.

Suite à cet incident un rappel à la vigilance nécessaire lors de l'identification des greffons a été réalisé auprès de l'équipe chirurgicale et de l'équipe de coordination.

## I. Autres

### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

#### Déclaration

Lors de la préparation du greffon rénal, au moment de la présentation du container au chirurgien, le container tombe. Le fond se désolidarise alors, le rein et le liquide de préservation se sont répandus sur le sol. Le greffon est immédiatement immergé dans du sérum bétadiné maintenu à 4°C puis rincé abondamment au sérum physiologique froid. Le rinçage du greffon à l'IGL est ensuite réalisé. Le receveur est informé de l'incident, une antibiothérapie et un traitement antifongique sont immédiatement prescrits. Le receveur n'a présenté aucune complication dans les suites de la greffe. Les résultats des analyses bactériologiques et mycologiques des liquides de conservation sont négatifs.

Suite à cet incident, une analyse systémique de l'incident a été réalisée. Des mesures correctives ont alors été mises en place :

- Mesures concernant la modification des procédures :
  - o La fiche technique et le support vidéo de l'utilisation des Vitalpack et des biotainers E3 Cortex® sont mis à disposition de l'ensemble des acteurs impliqués dans la prise en charge de la greffe rénale au bloc opératoire ;
  - o Une procédure et une check-list de vérification de la chronologie de la préparation du greffon rénal jusqu'à l'intervention sur le receveur est rédigée ;
  - o La procédure de décontamination d'un greffon, en cas de nouvel incident est rédigée en conformité avec les procédures qualité de l'établissement et largement diffusée aux acteurs des sites de greffes ;
- Mesures concernant le matériel : les tables et le plan de travail nécessaires à la présentation, l'évaluation et la préparation du greffon vont être adaptés à la sécurisation de l'acte ;
- Mesures concernant la sensibilisation / formation du personnel : des groupes de travail et des formations pratiques à la prise en charge du donneur au bloc opératoire sont mis en place.

A posteriori, les différentes procédures mises en place ont démontré leur efficacité.

#### Déclaration

La mauvaise fermeture du compartiment à glace du réservoir et le renversement de la machine à perfusion au moment de sa sortie de l'avion ou de l'embarquement dans le véhicule de transit entre l'aéroport et l'établissement a entraîné une perte de greffon rénal.

Suite à cet incident des mesures ont été mises en place dans l'établissement :

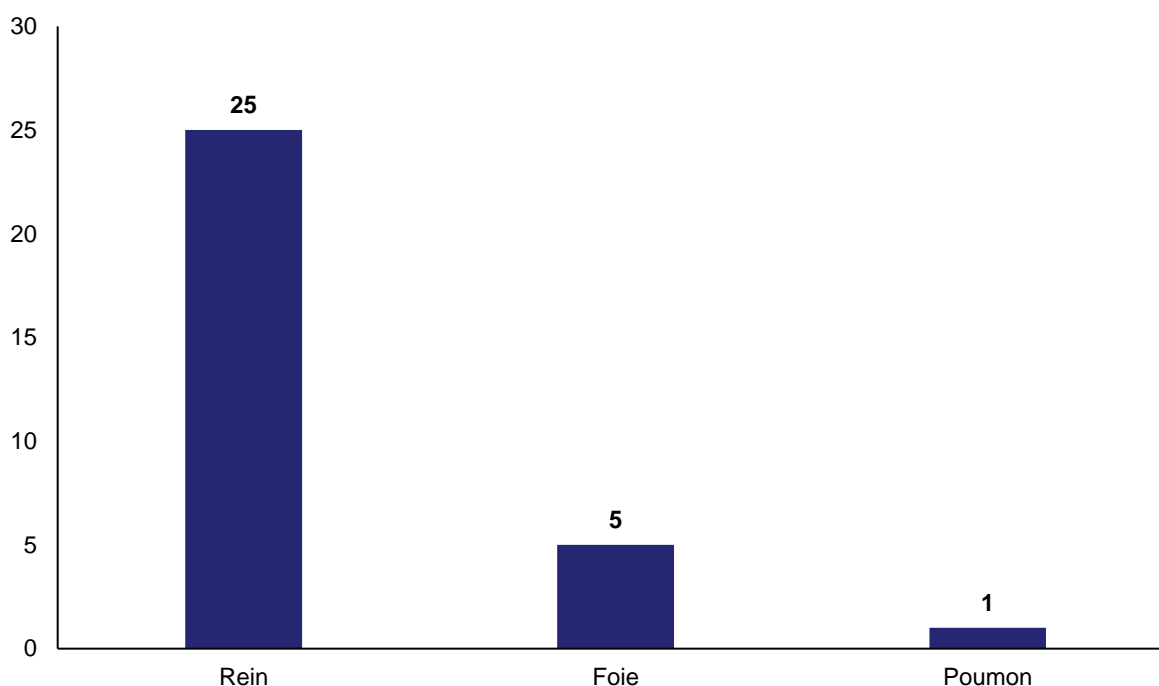
- Révision de la procédure de réception des machines à perfusion et du contrôle à réception ;
- Installation du logiciel d'extraction des données des machines à perfusion au bloc opératoire ;
- Formation du personnel du bloc opératoire à l'extraction des données des machines à perfusion ;
- Rappel des consignes de précaution de transport aux chauffeurs des véhicules utilisés pour le transport des machines à perfusion entre l'aéroport et l'établissement.

### 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 nouvelle définition circonscrivent cet évènement à la perte d'un greffon « greffable ». Elle ne prend pas en compte la perte de chance telle, par exemple, la non possibilité de prélever un donneur éligible au don. Ce type d'évènement est alors considéré comme relevant du système de management de la qualité des acteurs des process impliqués.

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

#### Histogramme BIOV18 : Nombre de déclarations incidents ayant entraîné une perte de greffons par type de greffon concerné en 2019



Les pertes de greffons ont concerné 25 déclarations.

L'analyse par étape de survenue montre que les étapes du processus qui apparaissent comme les plus à risques d'incident sont le prélèvement (18 incidents), le conditionnement (3 incidents), le transport (2 incidents), la greffe (1 incident) et la qualification du donneur (1 incident).

Concernant les 18 incidents survenus à l'étape de prélèvement, il s'agit de lésions vasculaires du greffon pour 10 déclarations et de lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires) pour 5 déclarations.

On constate que ces incidents sont principalement reliés à un défaut d'organisation ou de procédure (16 incidents).

Les pertes de greffons hépatiques ont concerné 5 déclarations.

L'analyse par étape de survenue montre que les étapes du processus qui apparaissent comme les plus à risques d'incidents sont le prélèvement (3 incidents) et le conditionnement (2 incidents). Concernant les 3 incidents survenus à l'étape de prélèvement, il s'agit de la découverte d'une anomalie du greffon (perte d'un greffon hépatique) dans un contexte de risque biliaire post-opératoire, (prothèse biliaire probablement infectée) et de lésions vasculaires du greffon. Pour le 3ème évènement déclaré, il s'est avéré à la lecture que celui-ci ne relevait pas du champ de la biovigilance et il a été typé hors champ.

La perte de greffon pulmonaire a été décrite dans le chapitre « d. Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement (retards, ...) ».

Comme évoqué dans le chapitre COVI organes (cf. chap V.5 COVI Organes ci-dessous), une réflexion a débuté concernant les pertes de greffons.

Un état des lieux sur les pertes de greffons rénaux a été réalisé et présenté aux experts du COVI. Il a été établi à partir des différentes bases de l'Agence : Cristal Green, Cristal donneur, Cristal receveur et BIOVigie.

Après analyse, plusieurs motifs de non utilisation se dégagent qui correspondent à différentes étapes du processus :

- Lors de la sélection du donneur, il peut s'agir :
  - o De la mise en évidence de greffons non compatibles avec le receveur : discordance taille poids greffon / receveur, ...
  - o De la mise en évidence de greffons extrêmement limites : lésions athéromateuses, calcifications, anomalies vasculaires, ....
- Lors du prélèvement du donneur, il peut s'agir :
  - o De la survenue d'un incident chirurgical : lésions vasculaires, décapsulation, absence de patch, ...
- Lors du conditionnement ou du transport, il peut s'agir :
  - o De l'utilisation d'un liquide de transport inadaptée, d'un mésusage de contenant de transport, d'un retard très important pendant le transport, ...
- Au moment de la greffe, il peut s'agir :
  - o De lésions vasculaires pendant la préparation du greffon, d'une chute du greffon au bloc, ...

L'objectif de la réflexion est de définir plus précisément le périmètre des événements répondant à la définition d'une perte de greffon en tant qu'incident grave de biovigilance et d'en améliorer l'analyse et la gestion.

Pour deux types de situation en particulier, la mise en place de mesures correctives et une démarche d'amélioration des pratiques semblent possibles :

- Evènement survenu dans les suites de problèmes de conditionnement ou de transport. Ce type d'évènement répond à la définition d'un incident grave de biovigilance (survenu dans les suites d'un accident ou d'une erreur) et doit être déclaré au fil de l'eau par le CLB à l'ABM via BIOVigie.
- Evènement survenu dans les suites d'évènements liés à un problème chirurgical lors du prélèvement ou de la greffe. Pour cette catégorie, il est plutôt proposé de réaliser une synthèse globale des greffons prélevés mais non utilisés. Celle-ci pourra servir d'outil aux SRAs dans leur d'appui au prélèvement (proposition de formation, revue des procédures, ...).



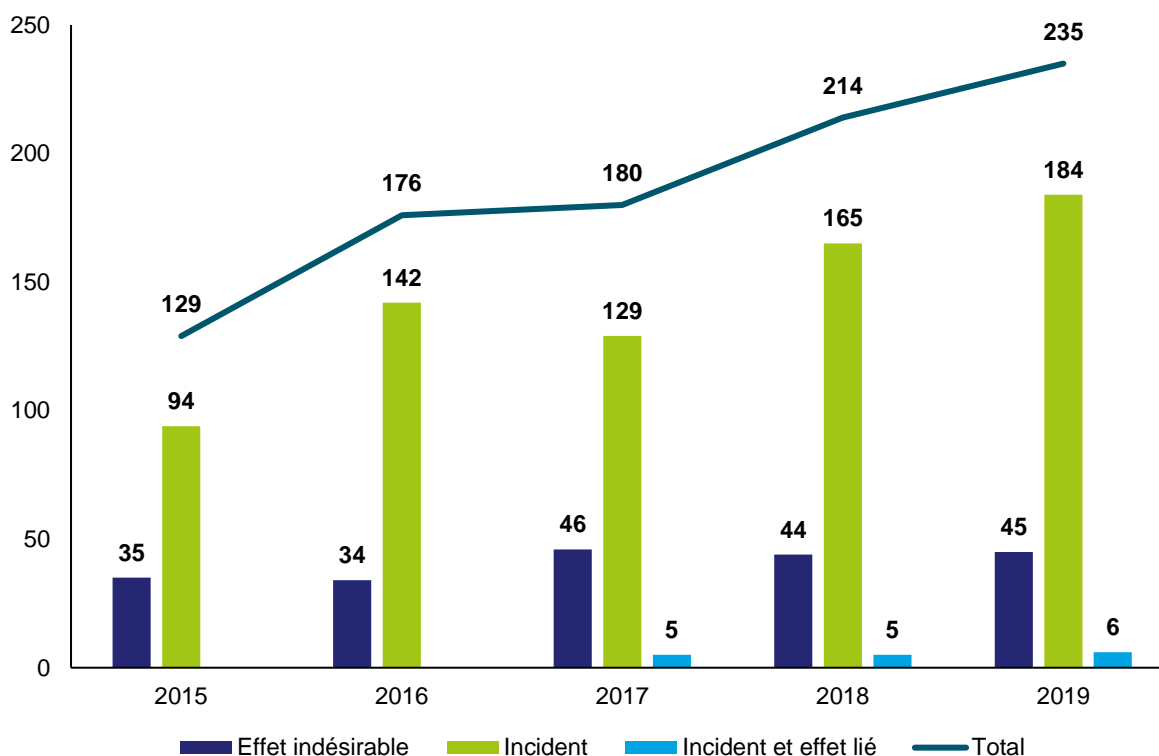
## IV.3 Biovigilance cellules

### IV.3.1 Les déclarations cellules

En 2019, 235 déclarations de biovigilance « cellules » (45 déclarations d'effets indésirables, 184 déclarations d'incidents et 6 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine. Ce chiffre est discrètement en hausse par rapport à l'année précédente comme le montre l'histogramme BIOV19.

A l'exception d'une déclaration concernant des ilots de Langerhans, ces déclarations 2019 ne concernent que des cellules d'origine hématopoïétique : soit des cellules souches d'origine médullaire (CSH médullaires) ou périphérique (CSP), soit des cellules mononucléées (CMN).

**Histogramme BIOV19 : Evolution du nombre de déclarations « cellules » entre 2015 et 2019**



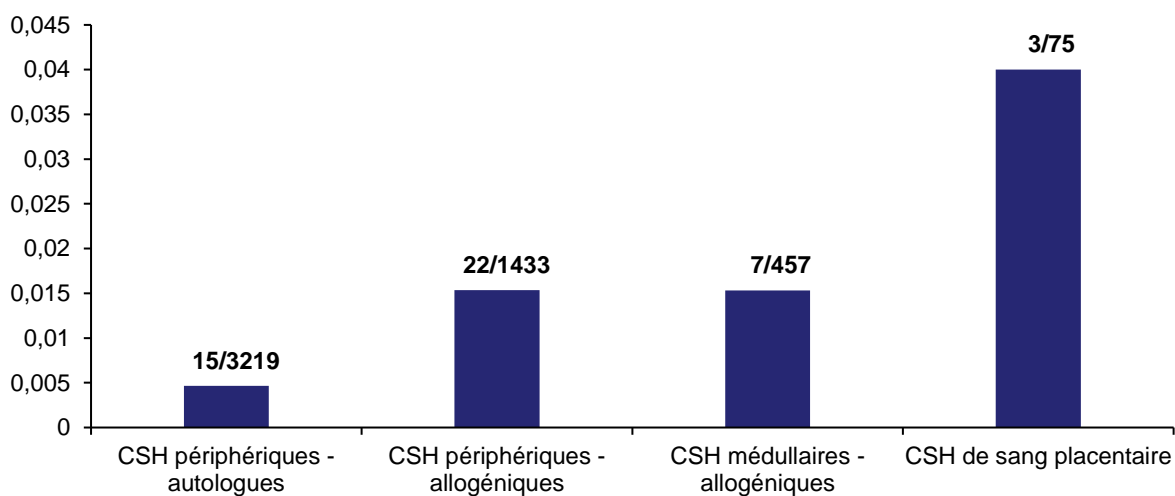
### IV.3.2 Les effets indésirables (EI) cellules

#### 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.

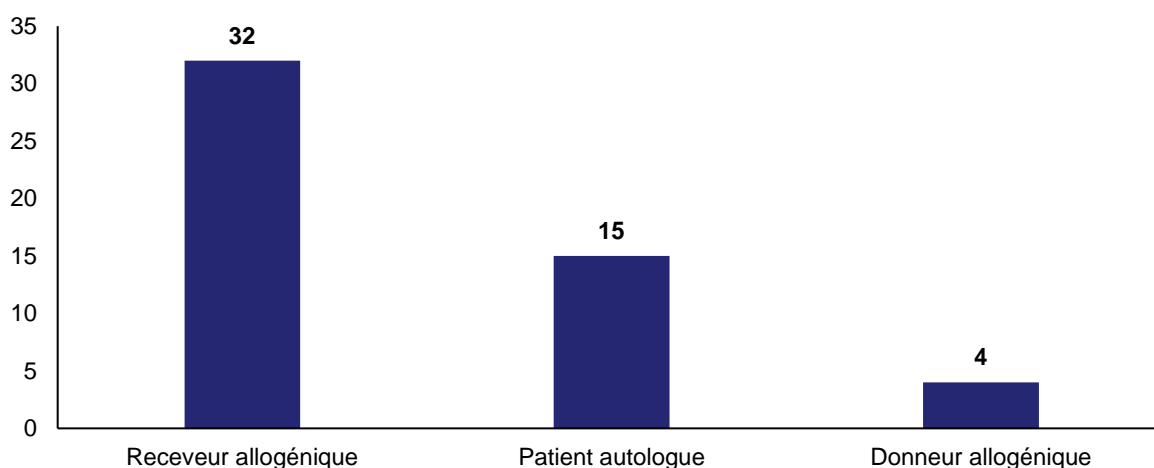
Comme pour les organes et les tissus, ce taux global reste relativement bas au regard des risques inhérents aux activités et aux catégories de patients pris en charge, ce qui est le témoignage d'une sous-notification liée, pour partie, au caractère attendu de certains événements indésirables. Il est également à noter qu'un certain nombre de ces effets indésirables sont reportés par les professionnels dans la base professionnelle ProMISE.

### Histogramme BIOV20 : Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)



La répartition des personnes concernées par les effets indésirables est représentée sur la figure BIOV21. La majorité des déclarations concernent les receveurs allogéniques.

### Histogramme BIOV21 : Répartition des effets indésirables « cellules » par personne concernée en 2019



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).

Cette année, les EI ont été typés avec, un seul PT alors que l'utilisation d'un seul item de typage ne rend pas toujours explicite la catégorisation des événements survenus après la greffe et qui sont souvent le fait de plusieurs symptômes ou de pathologies intriqués. Cependant dans les tableaux ci-dessous, seul le PT principal est décrit, dans un souci de clarté.

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

### IV.3.2.2 Les EI donneurs allogéniques

#### Typage

Les EI « donneurs » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau BIOV12.

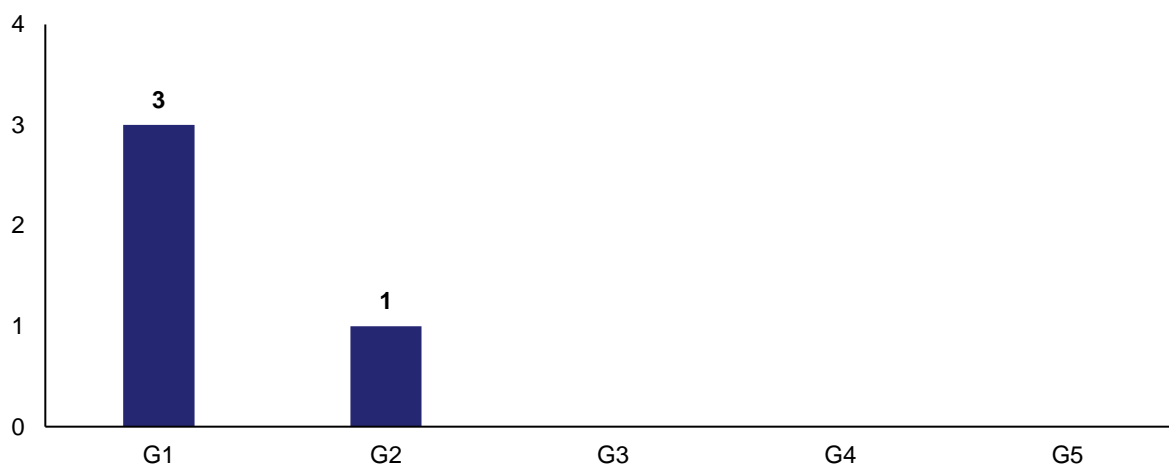
**Tableau BIOV12 : EI cellules donneurs par SOC et par PT (MedDRA) et par type de cellules prélevées en 2019**

El Typo BIOVigie SOC	El Typo BIOVigie PT	CSP allo en non-apparenté	CSP allo en intra-familial	CSH moelle allo en non-apparenté	CSH moelle allog en intra-familial	CSH de SP allo non-apparenté	CSH de SP allo en intra-familial	CMN allo non-app	CMN allo en intra-familial	Tot .
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Affections psychiatriques	Trouble anxieux	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Maladie du Système Hémolympatique	Anémie	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypocalcémie	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<b>Total</b>		<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>

#### Gravité

L'histogramme BIOV22 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « donneurs » en fonction de leur gravité finale. S'agissant des donneurs (apparentés ou non) qui sont considérés comme « sains » et évalués par un bilan clinique, biologique et paraclinique avant le prélèvement, ces résultats mettent en évidence une relativement bonne prise en charge de ces derniers.

**Histogramme BIOV22 : Répartition des effets indésirables « donneurs allogéniques » selon le niveau de gravité, déclarés en 2019**



## Exemple d'une déclaration d'intérêt

### Déclaration

Des anomalies de la fonction hépatique associées à une douleur de l'hypochondre droit sont constatées chez le donneur et sont apparues 48 heures après un don de CSP. Elles ont persisté après 1 mois, nécessitant une prescription d'antalgiques de niveau 3. Le bilan étiologique (notamment viral et radiologique) est négatif et il a été conclu à un effet secondaire du G-CSF. Ce type d'évènement doit par ailleurs faire l'objet d'une déclaration conjointe en pharmacovigilance.

### IV.3.2.3 Les EI patients autologues

#### Typage

Les EI « patients autologues » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau BIOV13. Ils n'ont concerné uniquement que des greffes de CSH issues du sang périphérique.

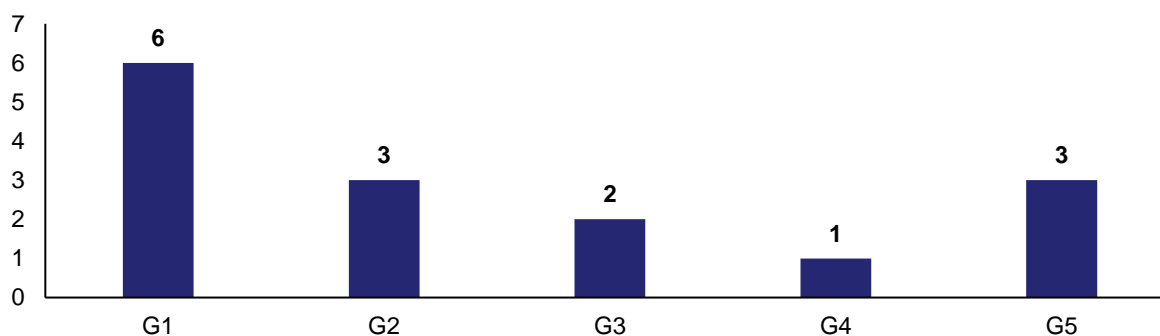
Tableau BIOV13 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT (MedDRA) en 2019

EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	Total
Affections du système immunitaire	Réaction post-transfusionnelle du greffon	4	0	4
	Urticaire	1	0	1
Affections du système nerveux	Crise tonico-clonique	2	0	2
	Perte de conscience	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Échec de prise de greffe	0	2	2
Affections vasculaires	Hématome sous-dural	1	0	1
	Maladie veino-occlusive	1	0	1
Infections et infestations	Bactériémie	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Invasion tumorale	1	0	1
<b>Total</b>		<b>12</b>	<b>3</b>	<b>15</b>

#### Gravité

L'histogramme BIOV23 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « patients autologues » en fonction de leur gravité finale.

Histogramme BIOV23 : Répartition des effets indésirables « patients autologues » selon le niveau de gravité déclarés en 2019



## Conséquences

Pour les déclarations « effets indésirables chez les patients autologues », il a été déclaré 1 échec de greffe dans les suites des effets indésirables déclarés.

### Exemple d'une déclaration d'intérêt

#### Déclaration

Une autogreffe est décidée pour une patiente en traitement d'un lymphome à grandes cellules T NOS ; par ailleurs, cette patiente présente des antécédents d'hépatite C (charge virale indétectable) et est séropositive pour le HTLV1. Le prélèvement de CSH est effectué après pose d'un cathéter de Sheldon : le greffon obtenu est de  $3 \times 10^6$  CD34/kg, en un seul prélèvement. Le conditionnement prescrit est un conditionnement BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine et melphalan). Les rendements en CD34+ sont très faibles après décongélation et lavage et le greffon obtenu est de  $0,02 \times 10^6$  CD34/kg (viabilité 0,8%, rendement 0,5%), et viabilité en CNT 3%. Il est noté une absence de reconstitution avec un myélogramme désertique.

Finalement, la patiente décède dans un contexte d'encéphalite et de possible aspergillose.

Il s'agit ici d'un incident (mauvais rendement lors de la décongélation des CD34+) et d'un effet indésirable lié (non prise de greffe entraînant le décès dans un contexte infectieux).

En plus d'une déclaration de biovigilance et d'une déclaration d'effet indésirable grave associé aux soins, une RMM a eu lieu et les mesures suivantes ont été prises :

- Elévation du nombre de CD34 à prélever  $> 4 \times 10^6$ /kg ;
- Prélèvements supplémentaires chez les patients n'atteignant pas ce seuil et déjà programmés ;
- Revue des procédures (prélèvements et transformation) en cours ;
- Demande d'audit externe pour la partie prélèvement.

#### IV.3.2.4 Les EI receveurs allogéniques

Le nombre de déclarations concernant les EI chez les receveurs allogéniques reste bas au regard des risques inhérents à cette activité ; cela témoigne d'une sous-notification liée pour partie au caractère attendu de certains événements indésirables.

A noter que l'Agence de la biomédecine, dans ses actions, a mis en place un groupe de travail composé d'experts, de professionnels de santé et de représentants des sociétés savantes, pour établir le référencement des effets indésirables attendus en fonction de l'acte thérapeutique étudié et permettre aux professionnels d'identifier de façon plus ciblée les EI à surveiller et ceux qui, le cas échéant, seront à déclarer (cf. chapitre V.2 Poursuite de l'élaboration du référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH). Cette surveillance sera complémentaire du déploiement du CUSUM (outil de surveillance dit des Sommes Cumulées), en cours de déploiement et qui permet le suivi de critères associés aux actes de greffe (comme le décès, la non sortie d'aplasie, ...).

#### Typage

Les EI « receveurs allogéniques » déclarés en 2019 sont classés selon MedDRA dans le tableau BIOV14. Ils se divisent en 2 grands groupes :

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

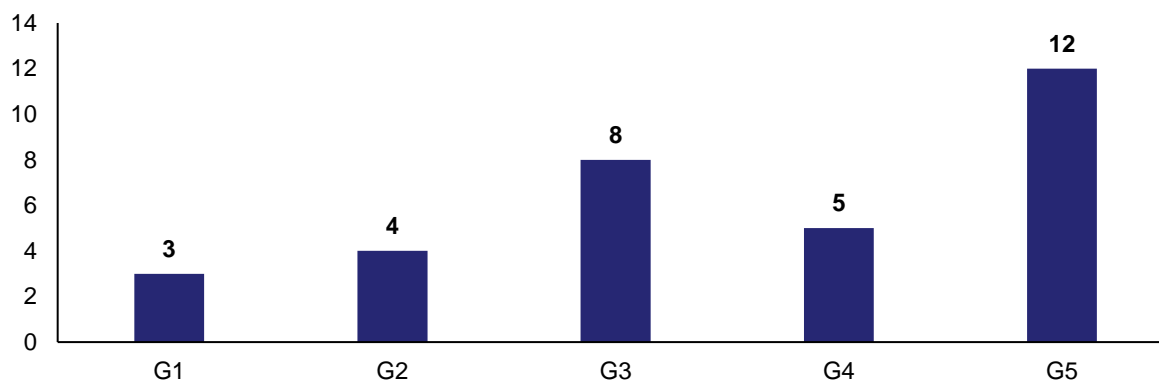
**Tableau BIOV14 : EI « cellules receveurs » par SOC et par PT (MedDRA) en 2019**

EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	CSH Médullaires	CSH Issues du sang périphérique	CSH de sang placentaire	CMN	Total
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Échec de prise de greffe	4	6	1	0	11
	Encéphalopathie médicamenteuse	0	0	1	0	1
Affections du système immunitaire	Réaction post-transfusionnelle du greffon	2	4	0	0	6
	Maladie du greffon contre l'hôte aiguë	0	1	0	0	1
	Rejet de greffe de moelle osseuse	0	1	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Récurrence de la maladie	0	4	0	0	4
	Fièvre	0	1	0	0	1
	Mucite	0	1	0	0	1
Affections cardiaques	Infarctus du myocarde	0	1	0	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	TRALI	0	1	0	0	1
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	0	1	0	1
Infections et infestations	Bactériémie	1	0	0	0	1
	Choc septique	0	1	0	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Prolifération blastique	0	1	0	0	1
<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>32</b>

### Gravité

L'histogramme BIOV24 ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « receveur allogénique » en fonction de leur gravité finale. Celle-ci est plus élevée pour ce type de patient, car ils présentent des pathologies lourdes, avec un risque important d'échec de prise de greffe.

**Histogramme BIOV24 : Répartition des effets indésirables « receveurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2019**



### *Conséquences*

Pour les déclarations « effets indésirables chez les receveurs allogéniques », il a été déclaré 10 échecs de greffe dans les suites des effets indésirables déclarés.

#### **IV.3.2.5 Conclusion EI cellules**

Le nombre de déclarations d'effets indésirables cellules est constant depuis 2 ans. Cependant, le nombre de déclarations concernant des donneurs allogéniques est en baisse (14 en 2017, 10 en 2018, 4 cette année) sans diminution de l'activité de don. Les EI survenant chez les donneurs doivent tous faire l'objet d'une déclaration puisque chez ces donneurs sains aucun EI n'est attendu ni acceptable, et que leur survenue doit être analysée pour éviter leur récurrence.

Par ailleurs, la décision du 07/02/2020 et ses annexes définissant les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement de tissus et de cellules du corps humain sur une personne vivante ou décédée, en vue d'une utilisation thérapeutique ([disponible sur le site de l'ANSM](#)) devrait permettre d'identifier plus aisément les dysfonctionnements ou les écarts en redonnant des cadres actualisés à la procédure de prélèvement (et donc à la prise en charge du donneur) et faciliter ainsi la déclaration des événements constatés.

Pour les patients (autologues ou allogéniques), on constate aussi une sous notification des effets indésirables survenus en post greffe ; Certains établissements dont l'activité de greffe est importante n'ont déclaré aucun effet indésirable survenu chez leurs patients en 2019.

Par ailleurs, les EI déclarés sont hétérogènes tant du fait de leur typologie que de leur gravité. L'hétérogénéité mise en évidence par les tableaux ci-dessus, montrent la nécessité de mettre à disposition pour les CLB d'outils d'aide à la déclaration – référentiels de risques, formation en ligne – qui permettront certainement d'homogénéiser les déclarations pour envisager une analyse rétrospective de ces événements et la diffusion de recommandations d'amélioration des pratiques. Ces outils permettront également d'avoir une meilleure vision des EI à une échelle nationale, ce qui ne peut être le cas aujourd'hui.

### **IV.3.3 Les incidents (I) cellules**

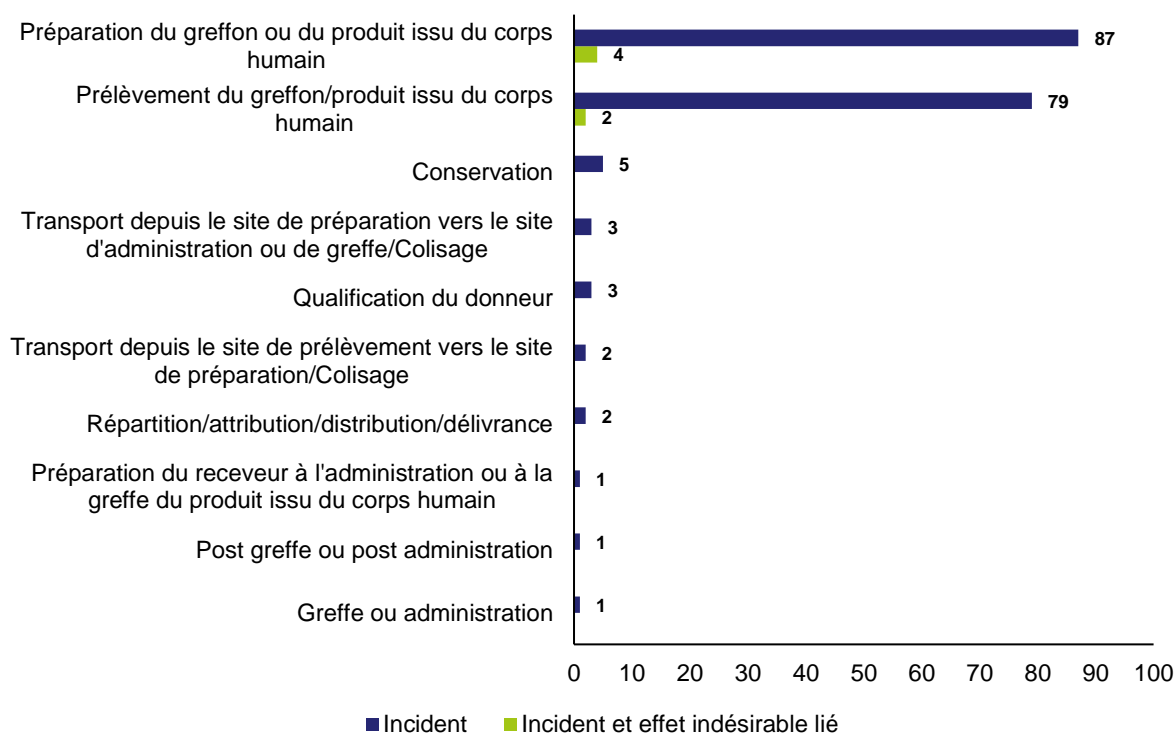
#### **IV.3.3.1 Données chiffrées**

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « Cellules » déclarés au cours de l'année 2019 est de 190 déclarations (soient 184 déclarations incidents et 6 déclarations incidents et effets liés).

La répartition des incidents par étape de survenue est représentée sur l'histogramme BIOV25.

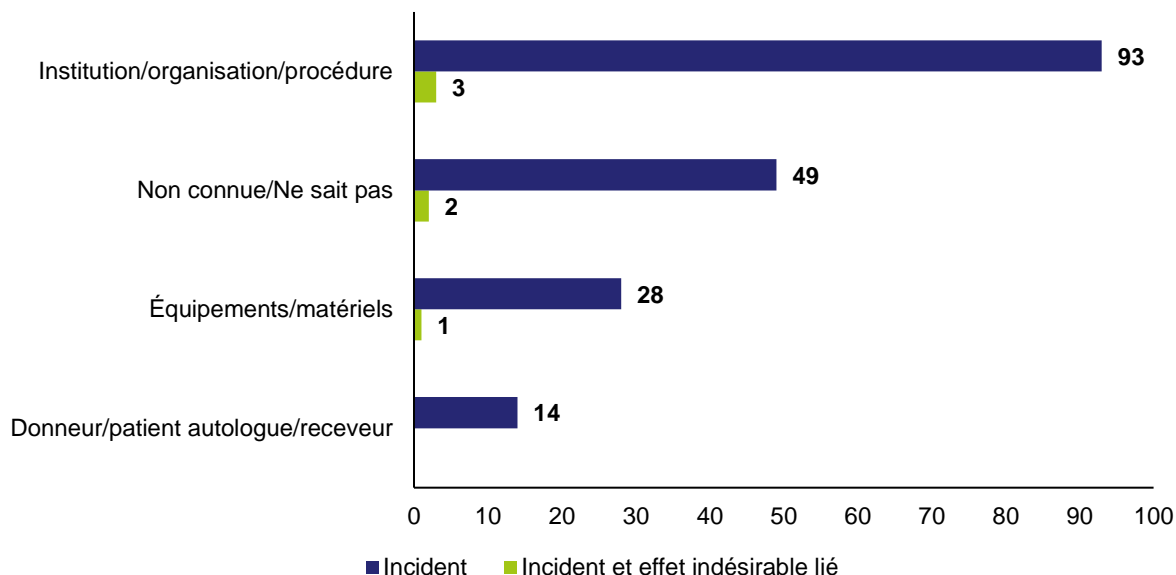
Quand l'étape de survenue n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident. Les incidents surviennent en grande majorité lors du prélèvement et de la préparation du greffon.

### Histogramme BIOV25 : Répartition des incidents « cellules » par étape de survenue en 2019



La répartition des incidents par cause est représentée sur l'histogramme BIOV26. Le plus souvent, la cause identifiée est le fait de l'institution, de l'organisation ou des procédures (96 déclarations). Cependant, la cause n'est pas retrouvée ou non connue dans 27% des déclarations (51 sur 190).

### Histogramme BIOV26 : Répartition des incidents « cellules » par cause en 2019

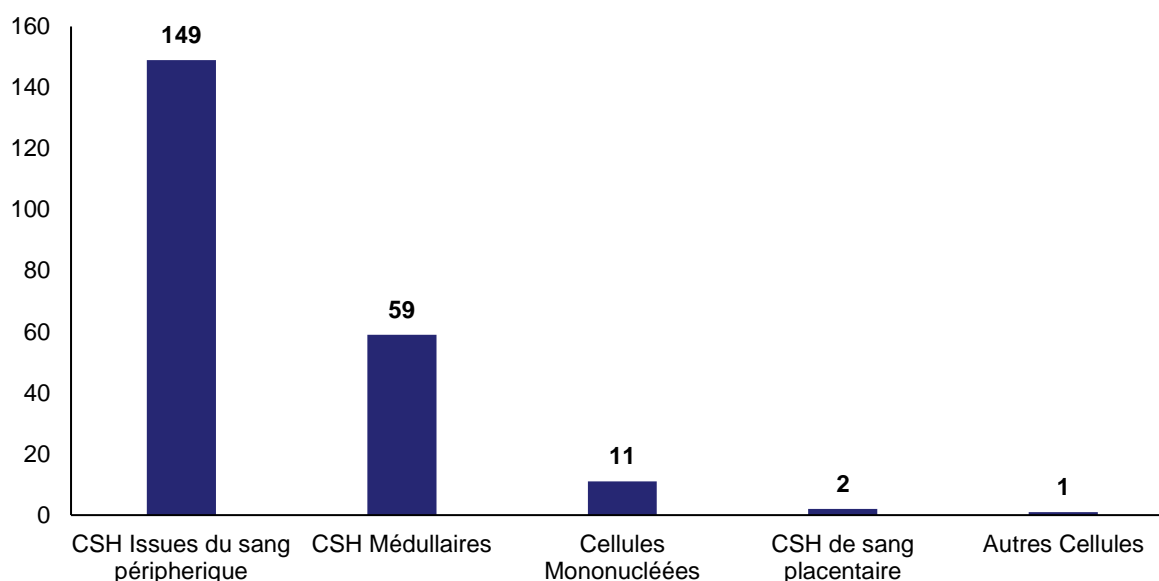


La répartition des incidents par type de greffons est représentée sur l'histogramme BIOV27. La catégorie « Autres cellules » correspond à une déclaration concernant des îlots de Langerhans. Avec la généralisation de l'utilisation de ces cellules dans les prochaines années, la partie « Cellules » de ce



rapport est amenée à évoluer en séparant les cellules d'origine hématopoïétique et les autres types de cellules.

**Histogramme BIOV27 : Répartition des incidents cellules par type de source cellulaire en 2019**



#### 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 2019 à l'Agence de la biomédecine. La répartition des incidents déclarés en 2019 selon ces thématiques de survenue est représentée dans le tableau BIOV15.

**Tableau BIOV15 : Répartition par sous-type des incidents cellules en 2019**

Thématique Cellules	Nombre de déclarations
Contamination infectieuse du greffon	76
Incidents entraînant un mauvais rendement en CD34+	57
Non-respect des modalités de prélèvement	15
Rupture du circuit/Fuite d'une poche	15
Autres	14
Incident(s) relatif(s) aux appareils de montée et de descente en température	5
Non-respect des modalités de préparation du greffon	3
Information post don	2
Anomalie(s) lors du process d'identification	1
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement	1
Hors-champ	1
<b>Total</b>	<b>190</b>

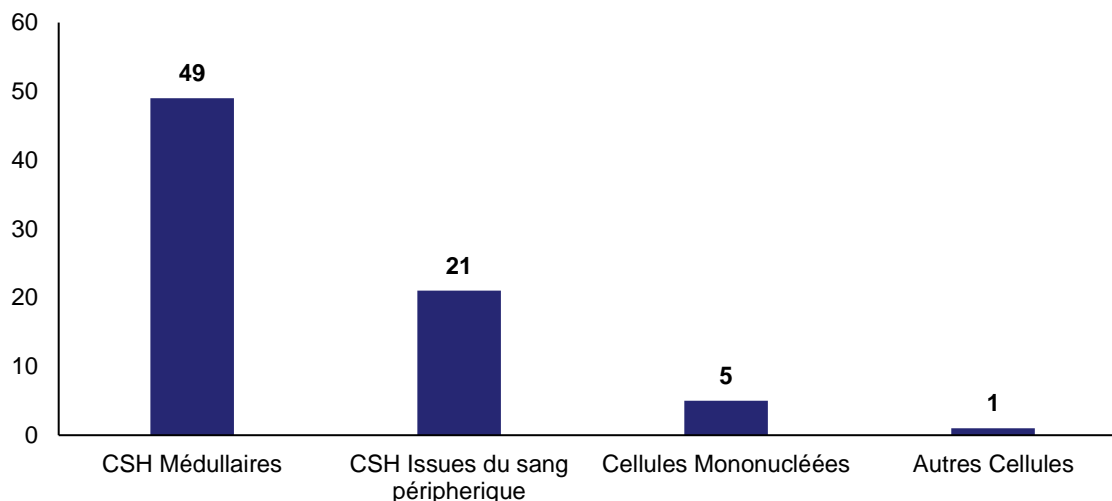
##### a. Contaminations infectieuses du greffon

Les contrôles bactériologiques positifs constatés (76 déclarations) sur les greffons de CSH concernent essentiellement les greffons de CSH médullaires et sont le plus souvent le fait de germes commensaux de la flore cutanée (*Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus capitis*) comme reporté sur les deux histogrammes BIOV28 et BIOV29. Certains greffons sont parfois contaminés par 2 germes différents.

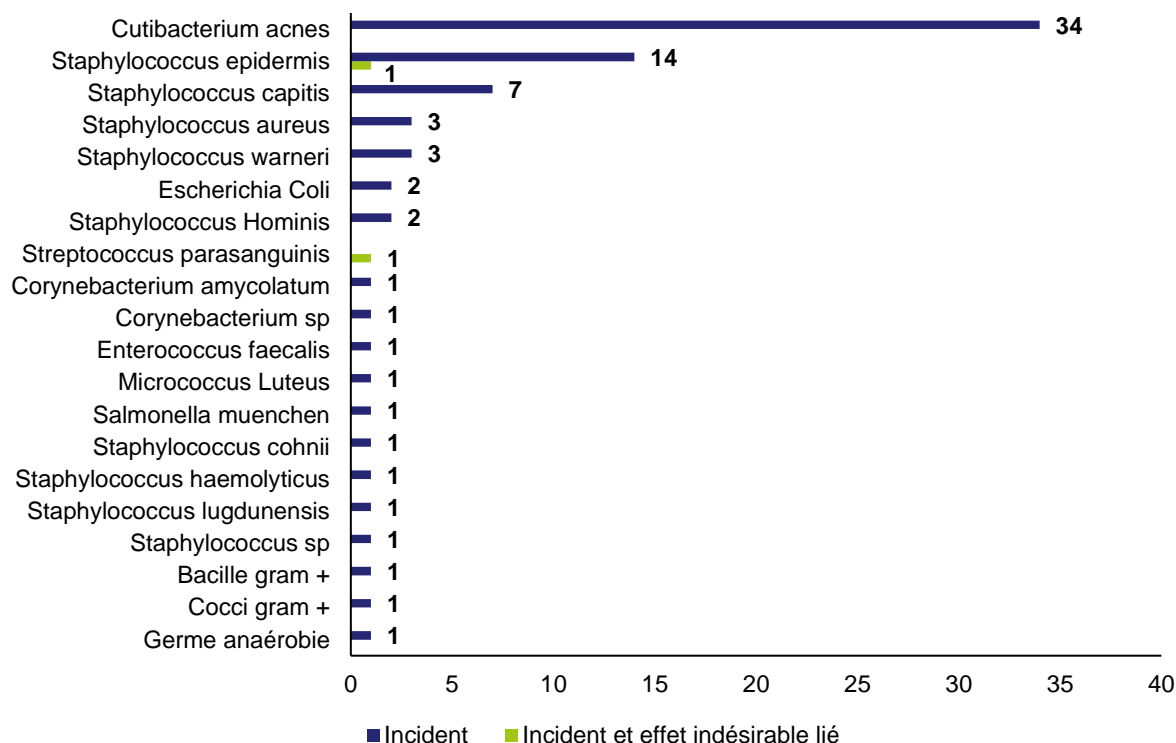
Ces contaminations, constatées régulièrement dans les rapports de biovigilance des années précédentes, reflètent vraisemblablement une problématique persistante en regard des procédures de prélèvement des CSH médullaires. Cependant, à ce jour, il n'a jamais été déclaré d'effet indésirable associé à ce type d'incident.

Un mode de gestion particulier de ces événements pourrait être envisagé à l'instar de la gestion des mauvais rendements en CD34 + (cf. IV.3.3.2.b ci-dessous).

### Histogramme BIOV28 : Répartition des contaminations bactériennes par type de greffons



### Histogramme BIOV29 : Répartition des germes identifiés dans les déclarations « contaminations bactériennes »



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) autologues représentent plus de la moitié (en moyenne 56%) des déclarations d'incidents depuis 2016, sans qu'un impact sur la sortie d'aplasie des patients ne soit observé, pour ces déclarations dans la majorité des cas.

Afin d'entamer une nouvelle approche dans la gestion de ces événements, l'Agence de la biomédecine souhaite mettre en place une enquête afin d'évaluer la fréquence de ces mauvais rendements au niveau national, et harmoniser les événements à déclarer. Le but est de mettre en place une surveillance de ces rendements et de limiter le nombre de déclarations aux cas où une augmentation de cette fréquence serait observée par les centres, (cf. IV.3.3.2.i ci-dessous).

Jusqu'à la mise en œuvre effective de cette surveillance, pour les rendements faibles en CD34+, seuls devront être déclarés, via l'application BIOVigie, les incidents pour lesquels les critères suivants seront rencontrés :

- Rendement en CD34+ < 70% (Nb CD34+ après décongélation / Nb CD34+ produit initial) (indicateur 11 - FACT-JACIE 7th Edition Standards)

**ET**

- Quantité en CD34+ < 2.10<sup>6</sup>/kg patient après décongélation.

**Exemple d'une déclaration d'intérêt**

Cf. déclaration décrite au chapitre « IV.3.2.3 - Les EI patients autologues ».

c. Non-respect des modalités de prélèvement (concernant la quantité cellulaire prescrite, l'hématocrite demandée, le type de source cellulaire, ...)

Les événements (15 déclarations) entrant dans cette catégorie ont le plus souvent pour conséquences une quantité cellulaire du greffon (et notamment en CD34+) inférieure à la quantité cellulaire prescrite. Il s'agit souvent de greffons provenant de l'étranger et la mise en place de mesures correctives éventuelles ne dépend pas uniquement du système national mais si c'est le cas, elle peut conduire à une réflexion locale de limitation des risques.

**Exemple d'une déclaration d'intérêt**

**Déclaration**

Dans le cadre du traitement d'un patient pédiatrique hospitalisé pour un CAEBV (Chronic Active Epstein Bar Virus), une allogreffe de moelle est prévue. Un donneur étranger 8/10ème double mismatch est identifié. Le jour du prélèvement France Greffe de Moelle (FGM) contacte le centre greffeur en urgence, le centre donneur étranger les a informés de la survenue d'un incident pendant le prélèvement qui a entraîné son interruption prématurée de ce dernier. Le greffon obtenu au final est non conforme, le contrôle qualité met en évidence 0.54 x10<sup>6</sup> CD34+/Kg. Le centre greffeur décide de ne pas débiter la greffe bien que le patient soit conditionné. Le recrutement en urgence d'un donneur alternatif est lancé et conduit à un prélèvement une semaine après.

Cette déclaration a fait l'objet d'une RMM (revue de morbi-mortalité) et les conclusions ont été les suivantes :

- Identifier, tracer et formaliser un donneur back-up pour les greffes identifiées comme à risque (HLA rare, aucun donneur familial alternatif possible en haplo, identique...) ;
- Contacter systématiquement l'Agence de la biomédecine si greffe envisagée sans back-up identifié (mise en alerte en cas d'urgence) ;
- Faire un avenant au protocole existant pour la méthodologie de recherche de donneur et la mise en place du back-up ;
- Formaliser une feuille questionnaire de pré-validation de la greffe.

d. **Rupture du circuit/Fuite d'une poche**

Les ruptures internes et fuites de poche ont représenté cette année 15 déclarations. La fuite est le plus souvent constatée soit localisée aux soudures, (5 déclarations) soit sur les tubulures (4 déclarations), et plus rarement au niveau des embouts ou du suremballage. Ces déclarations nécessitent un double signalement en biovigilance et matériovigilance, afin de remonter les informations aux différents fabricants.

**Déclaration**

Un incident de ce type a entraîné un effet indésirable. En effet, après la constatation d'une fuite de sang et d'une possible entrée d'air dans le kit de séparation, la cytophérèse est interrompue. Les caractéristiques cellulaires du greffon sont limitées ( $1.94 \times 10^6$  kg/patient). Le patient ne sort pas d'aplasie. Une déclaration conjointe est adressée en matériovigilance. Une deuxième session de prélèvement est programmée (même donneur) et le patient à nouveau greffé. Il sort d'aplasie à J25.

e. **Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement**

En 2019, une seule déclaration relève de cette catégorie.

**Exemple d'une déclaration d'intérêt**

**Déclaration**

Un donneur de registre étranger se rétracte à 3 jours de la date du prélèvement prévue alors que le conditionnement en chimiothérapie chez le patient avait débuté. Après concertation pluridisciplinaire, il est décidé d'informer le patient, de stopper la chimiothérapie en cours, de rechercher en urgence un autre donneur ficher, de contacter 2 donneurs haplo-identiques potentiels pour connaître leurs disponibilités et de faire le point sur les unités de sang placentaire compatibles. Au final, un autre donneur international a pu être identifié, et le patient a pu être greffé avec un retard de 6 jours sur la deuxième partie de son conditionnement. La greffe s'est déroulée correctement avec une évolution favorable (chimérisme à 99% donneur, à J15 de la greffe).

Comme pour les événements vus dans le chapitre (c), la mise en place de mesures correctives éventuelles ne dépend uniquement du système national mais peut conduire à une réflexion locale de limitation des risques.

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

Ce type d'évènement a fait l'objet de 5 déclarations en 2019.

**Exemple d'une déclaration d'intérêt**

**Déclaration**

Suite à un incendie sur un groupe électrogène lors d'un essai, une coupure de courant a eu lieu pendant 4h30. Lors de la coupure de courant, la salle propre et les équipements étaient hors service (perte du confinement) et des procédures de cryoconservation étaient en cours pour 5 patients. Cette panne a entraîné la perte partielle ou totale des 5 greffons concernés. Les procédures dégradées utilisées n'étaient pas validées au préalable et n'étaient pas mentionnées dans le dossier procédé d'autorisation de l'ANSM. Depuis, l'établissement a lancé des démarches d'externalisation, en identifiant les différents centres qui pourraient suppléer en cas de fermeture complète. Par ailleurs, il est également prévu l'installation d'un onduleur permettant de gérer des microcoupures (quelques secondes à une heure), en fonction du nombre d'appareils branchés simultanément.

g. **Information post don**

Deux déclarations ont signalé une information post don.

Pour rappel, l'information post don est le fait de toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des patients et des receveurs.

**Exemple de plusieurs déclarations d'intérêt**

**Déclaration 1**

Il est découvert une maladie de Vaquez chez un donneur, à l'occasion d'un don du sang 4 ans après son prélèvement de CSH. Les bilans hématologiques pratiqués dans le cadre de l'aptitude au don de CSH puis lors du suivi sont normaux. Une recherche a posteriori de la mutation en cause est réalisée sur un échantillon pré-don d'ADN congelé ; l'examen est positif.

Des nouvelles du receveur sont prises et font état d'un décès mais sans rapport avec cette information.

**Déclaration 2**

Un donneur de registre international est sollicité pour un don de cellules mononucléées dans le cadre d'une rechute receveur. Il s'avère que le donneur est actuellement suivi pour la prise en charge d'un mélanome. L'évolution clinique du receveur ne retrouve pas de pathologie en rapport avec cette information.

h. **Anomalie(s) lors du process d'identification**

**Exemple d'une déclaration d'intérêt**

**Déclaration**

Lors de la réception de CSH périphériques prélevées à l'international, il est constaté que sur l'étiquetage de la poche elle-même, le lien donneur-receveur est correct ; par contre, sur les tubes d'échantillons supplémentaires, ce n'est pas le cas (numéro donneur différent).

Le produit est alors mis en quarantaine, il est décidé d'envoyer des échantillons de la poche et les tubes complémentaires pour un typage HLA. Le Registre France greffe de moelle contacte le centre donneur international. Plusieurs erreurs ont été observées et notamment il n'a pas été effectué de contrôle par le transporteur. Le produit est finalement distribué après confirmation du typage HLA et les procédures sont revues avec la société de transport.

i. **Fréquence inhabituellement élevée d'incidents**

Toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus répond à la définition d'un incident de biovigilance et doit être déclaré.

## Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

### Déclaration

L'interruption de la production de la solution de lavage habituellement utilisée a motivé un changement pour une autre solution de lavage dont la référence est alors proposée par l'équipe des dispositifs médicaux de la pharmacie à usage intérieur. La référence initiale a été utilisée jusqu'à écoulement de la fin du stock. Son utilisation a été validée par une maîtrise du changement. Dans les 6 mois suivant le changement, la seconde référence de produit est utilisée pour toutes les décongélation autologues (soient 81).

Un nombre élevé de non-conformité des paramètres de contrôle de la qualité des greffons de CSP (rendement CD34+, quantité CD34+/Kg et viabilité cellulaire) est constaté dans les suites de ce changement.

Une étude rétrospective est réalisée pour étudier ces paramètres de qualité ainsi que l'éventuel retentissement receveur (sortie d'aplasie). Suite à cela les procédés ont été revus et il y a eu un retour à l'ancienne référence.

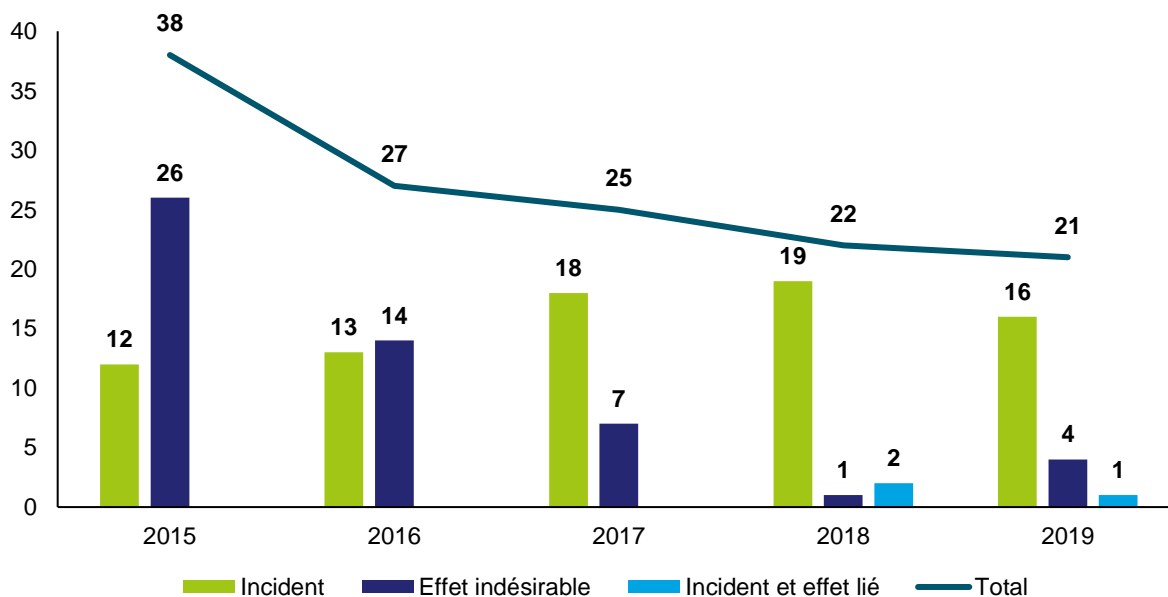
Une déclaration conjointe en matériovigilance a été effectuée auprès de l'ANSM.

## IV.4 Biovigilance tissus

En 2019, le nombre de déclarations d'événements indésirables concernant les tissus reste particulièrement faible (21 déclarations) au regard du nombre de produits greffés ; par ailleurs, en 2019 ce nombre est légèrement inférieur à celui observé en 2018, comme le montre l'histogramme BIOV30.

Parmi ces 21 déclarations de biovigilance « tissus » : 4 déclarations d'effets indésirables, 16 déclarations d'incidents et 1 déclaration d'incidents et d'effets indésirables liés ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

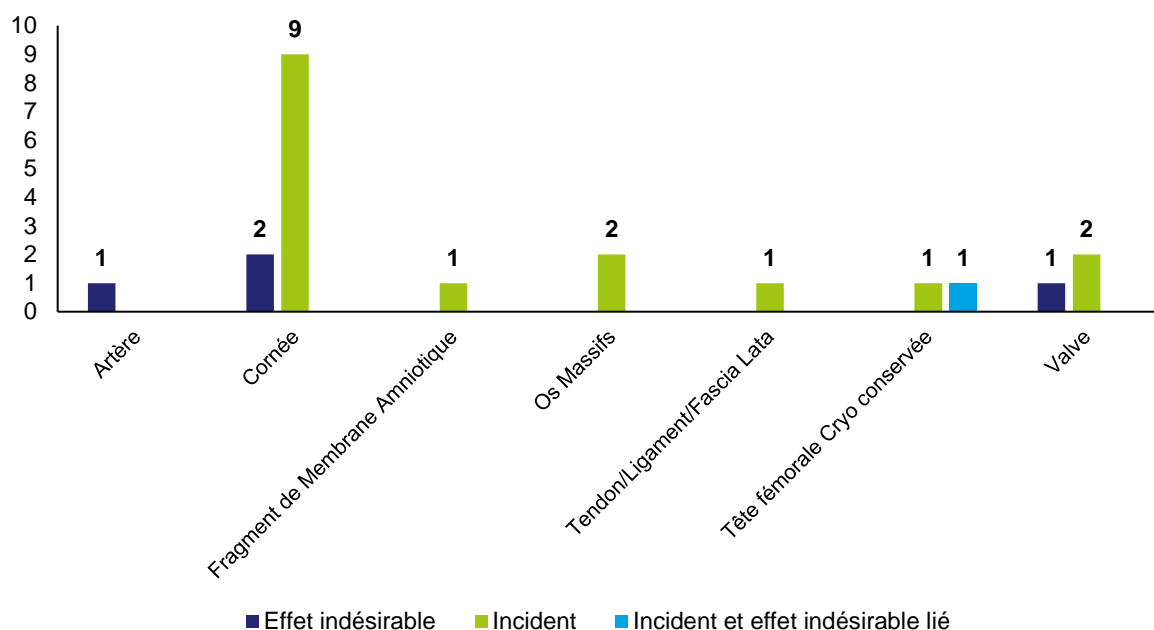
### Histogramme BIOV30 : Evolution des déclarations « tissus » depuis 2015



L'histogramme BIOV31 montre la répartition des déclarations reçues en 2019 par type de tissu.

En 2019, les déclarations concernent essentiellement les greffes de cornées (11 déclarations) comme le montre l'histogramme ci-dessous.

## Histogramme BIOV31 : Répartition des déclarations par type de tissus en 2019



### IV.4.1 Les déclarations cornées

Les déclarations « cornées » (11 déclarations) sont le fait de 9 incidents et 2 effets indésirables.

#### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt

##### Effets indésirables

###### Déclaration

Le receveur présente un blocage pupillaire post greffe avec hypertonie majeure entraînant un échec de prise post greffe. Il n'est pas établi de lien avec la qualité du greffon qui n'avait pas de particularité. Aucune mesure spécifique n'est envisagée dans les suites de cet évènement.

##### Incidents

###### Déclaration

###### A l'étape de transport depuis le site de prélèvement vers le site de préparation

Déclaration de la récurrence d'incidents survenus à l'étape du transport, entre le site de prélèvement et le site de préparation, et faisant état du non-respect des modalités de transport des greffons cornéens et des échantillons de qualification sérologique des greffons. Le centre concerné envoie un courrier recommandé à la société afin de leur rappeler leurs obligations. Par ailleurs, des échanges ont lieu entre le Pôle sécurité-qualité de l'ABM et le CLB afin de rassembler les différents textes pouvant servir d'argumentaire pour la discussion avec le transporteur.

A noter qu'il n'y a pas d'exigences réglementaires pour la présence de sondes de température dans les containers transportant les greffons. Toutefois, si le véhicule de transport est réfrigéré, le transporteur doit pouvoir transmettre le monitoring de la température.

### **Déclaration**

#### A l'étape de préparation du greffon

L'incident déclaré fait état d'une cornée dispensée et greffée avec une épaisseur en dessous des spécifications.

L'enquête de la banque indique que la découpe UT DSAEK est une étape supplémentaire du procédé qui comprend un grand nombre de manipulations précises ayant un impact possible sur le greffon.

Pour la découpe de ce greffon, il n'y a pas de problème particulier relevé, la pression a été respectée, la mesure de l'épaisseur du greffon a été validée et le choix de la tête de découpe a été fait avec double vérification.

La conclusion de la banque est en faveur d'une origine donneur : il s'agissait d'un donneur jeune et la cornée obtenue, moins rigide, a pu être mal découpée. Le greffon controlatéral a été découpé sans incident et sans retour du chirurgien.

### **Déclaration**

#### En post greffe

Une banque de tissus qui a délivré à un centre greffeur deux greffons cornéens issus d'un même donneur, lui a transmis en début de semaine, 2 résultats de contrôles positifs à *Sphingobium olei* pour ces deux cornées. Les cornées ont été greffées quelques jours avant la réception de ces résultats.

Or, une pousse bactériologique avait été détectée par la banque de tissus au cours du weekend, mais aucune information n'a été transmise au centre greffeur, alors qu'une procédure prévoit de lui transmettre ce type d'informations par un appel téléphonique.

Il n'y a pas eu d'incidence pour les receveurs et aucune cause de contamination n'a été retrouvée. Ces bactéries sont fréquentes dans l'environnement mais également sur la peau et sur les yeux. Elles sont souvent négligées car non pathogènes et se cultivent difficilement.

Suite à cet évènement, des mesures correctrices ont été apportées :

- Modification du document existant concernant la transmission des résultats afin d'en améliorer la compréhension.
- Re-sensibilisation du personnel effectuant des gardes et des astreintes : internes et biologistes de microbiologie. Révision et diffusion auprès du personnel concerné d'un document décrivant les modalités de prise en charge et de transmission des résultats des tests de contamination microbienne les week-ends et jours fériés.

## **IV.4.2 Les autres déclarations tissus**

### **IV.4.2.1 Les déclarations artères**

La déclaration « artère » est le fait d'un effet indésirable.

#### **Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt**

### **Déclaration**

Décès du receveur suite à un infarctus 9 jours après son allogreffe (pontage aorto-fémoral gauche et aorto-iliaque droit ayant nécessité 5 greffons artériels. Il n'y a pas d'argument en faveur d'un choc septique ni d'un lâchage de suture artériel. L'imputabilité aux greffons est exclue.



#### **IV.4.2.2 Les déclarations os massifs**

Les déclarations « os massifs » (2 déclarations) sont le fait d'incidents.

##### Déclaration

###### A l'étape de distribution : erreur d'identification et de délivrance d'un humérus :

Un humérus gauche a été demandé par le chirurgien auprès de la banque de tissus, mais c'est un humérus droit qui a été envoyé. A l'origine, c'est une erreur d'identitovigilance.

Deux donneurs, donneur 1 (D1) et donneur 2 (D2) ont été prélevés simultanément sur deux salles au CHU. Après le prélèvement multi organes et tissus, des glacières ont été envoyées à la banque de tissus, une des glacières contenait l'humérus droit du D2 et l'autre le tibia avec l'appareil extenseur gauche du D1.

Un seul dossier d'identification par donneur est envoyé pour la totalité des tissus prélevés. Le tibia et l'appareil extenseur gauche du D1 ont bien été étiquetés mais pas l'humérus droit du D2.

A la réception de cette glacière, le technicien d'astreinte de la banque de tissus considère que tous les prélèvements de tissus sont issus du même donneur, celui du D1.

Ne sachant pas le côté du prélèvement de l'humérus, le technicien de la banque de tissus appelle la coordinatrice d'astreinte du CHU, celle-ci lui répond « Gauche » au lieu de « Droit » entraînant ensuite cet incident d'identification et de délivrance.

Suite à cela, une Revue Morbidité-Mortalité a été effectuée et des actions correctrices ont été prises :

- Communication avec l'ensemble de l'équipe soignante sur les nouvelles pratiques ;
- Actualisation des procédures de prélèvement de tissus ;
- Création d'étiquettes pour chaque tissu prélevé ;
- Achat de glacière ;
- Planche d'étiquette de couleur différente lors de prélèvements en simultané.

#### **IV.4.2.3 Autres tissus**

##### **Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt**

##### **Incidents**

##### Déclaration

###### A l'étape de distribution du greffon (membrane amniotique)

Il n'y a pas eu de distribution en urgence d'une membrane amniotique au bloc des urgences. Après enquête, il s'avère que la procédure de demande de greffon n'a pas été appliquée. Celle-ci a donc été revue pour la rendre plus compréhensible et plus accessible pour les personnels intervenant dans le processus.

## IV.5 Biovigilance lait

Seules 6 déclarations dont 5 incidents et 1 effet indésirable en lien avec les activités liées au lait maternel à usage thérapeutique ont été adressées en biovigilance durant l'année 2019 ; Il s'agit d'un nombre restant faible au regard des activités de délivrance de lait maternel sur le territoire national.

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

Il faut rappeler ici que les déclarations de biovigilance doivent être effectuées dès que le lait maternel est suspecté comme pouvant être à l'origine d'un évènement 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. Il s'agit d'ailleurs de l'objectif du groupe de travail sollicité pour l'écriture du référentiel sur les incidents pouvant survenir au cours de la préparation de lait maternel à usage thérapeutique et qui a été diffusé en juin 2019 (cf. chapitre V.3).

### Exemple d'une ou plusieurs déclaration(s) d'intérêt Incidents

#### Déclaration

##### A l'étape de préparation/conservation

Des pannes surviennent à plusieurs reprises pendant le processus de pasteurisation et cela entraîne la destruction des lots concernés. L'enquête montre qu'il s'agit d'un dysfonctionnement de l'arrivée d'eau glacée dans le groupe froid. Cet incident n'a pas de retentissement sur l'approvisionnement globale et la panne a été réparée. Par ailleurs, dans les suites de cet évènement, les services techniques envisagent de séparer les arrivées d'eau au lactarium de celles du reste de l'hôpital afin d'assurer un débit d'eau constant.

## Effet indésirable

### Déclaration

Il est déclaré le décès d'un nourrisson dans les suites d'une coagulation intra vasculaire disséminée. Au cours de son hospitalisation, l'enfant a reçu 2 ml de lait maternel pasteurisé.

Des hémocultures ont été pratiquées et un résultat est revenu positif à *Bacillus cereus*.

Une enquête a été menée au sein du lactarium.

A noter que l'ensemble des flacons de lait issus de ce poolage a été consommé et qu'aucune infection n'a été signalée chez les enfants ayant consommé ce lait.

De nombreux arguments mettent le lait pasteurisé hors de cause :

- Prélèvements bactériologiques pré et post pasteurisation conformes ;
- Administration d'une quantité infime de lait à l'enfant 24h avant son décès ;
- Pas d'autre cas signalé d'infection à *Bacillus cereus* chez les enfants ayant reçu le lait issu du même lot (2019-LAIT-004).

Des prélèvements bactériologiques sont effectués :

- Prélèvements de surface de l'environnement du nourrisson (résultats négatifs) ;
- Prélèvements cutanés des autres enfants hospitalisés dans le même service à la recherche du *Bacillus cereus* (négatifs) ;
- Coproculture chez les enfants ayant consommé le lait de ce même lot (négatifs) ;
- Les flacons non consommés ont été mis en quarantaine.

Au final, l'imputabilité au produit semble exclue ; l'origine de la contamination de l'enfant n'a pas été identifiée).

## V. Bilan des actions

### V.I Réflexions sur les évolutions de l'application de télédéclaration BIOVigie

L'outil de télédéclaration BIOVigie a été ouvert à l'utilisation en avril 2018. Il s'agit d'une application qui permet aux correspondants locaux de biovigilance (CLB) d'effectuer des déclarations dématérialisées et d'y renseigner les mesures correctives mises en œuvre dans les suites de l'évènement décrit. Après un an d'utilisation, un bilan a pu être fait en interne (par les évaluateurs en vigilance du Pôle sécurité-qualité) et en externe, les correspondants locaux de biovigilance utilisateurs ont fait des retours réguliers sur l'application, lors d'échanges téléphoniques ou via la messagerie électronique ou lors de réunions communes en présentiel tels que les comités de vigilance.

Ces retours ont permis pendant l'année 2019, d'entreprendre une réflexion pour prioriser les évolutions à envisager. Les deux principaux points d'amélioration qui ont été identifiés sont, d'une part la gestion de la partie B et d'autre part, la gestion de la saisie des déclarations du domaine Tissus.

Récupérer une partie B fonctionnelle va permettre une meilleure exploitation des mesures mises en place par les établissements dans les suites d'un évènement de biovigilance. En effet, la partie A d'une déclaration est la « photographie » de l'évènement à l'instant T, elle ne comporte pas nécessairement d'analyse, elle doit être effectuée sans délai comme indiqué par le décret de biovigilance du 29 novembre 2016. La partie B doit être implémentée a posteriori une fois l'enquête réalisée. Grâce à ces informations, un retour d'expérience peut être fait auprès des autres CLB qui ont accès à la déclaration. Ces informations sont également diffusées par d'autres outils mis en place par l'Agence de la biomédecine comme les bulletins d'information, le rapport de biovigilance....

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

Ces deux évolutions seront mises en place en 2020.

## V.2 Poursuite de l'élaboration du référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH

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

L'élaboration de ces référentiels est partie du constat d'une importante sous déclaration des effets indésirables dans le domaine des greffes et du questionnement récurrent des professionnels sur la nature des effets indésirables devant faire l'objet d'une déclaration de biovigilance. Pour rappel, depuis la mise en place du décret de biovigilance en novembre 2016 et le transfert de la biovigilance à l'Agence de la biomédecine, le nombre de déclarations d'effets indésirables déclaré reste faible (autour de vingt par an) et on constate à la lecture de ces déclarations une très grande hétérogénéité des événements rapportés. L'élaboration de ces référentiels avec les professionnels impliqués dans ces activités de greffe, par le biais de l'association professionnels qui les représente (la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire- SFGM-TC), permet également de tendre vers une harmonisation de l'identification des effets indésirables que les professionnels seront amenés à déclarer. A ce jour, la sous déclaration de ces événements de vigilance ne permet pas au dispositif de fonctionner et de jouer son rôle d'alerte, de permettre à travers une vision nationale la gestion et la prévention des risques liées à ces activités et à ces soins.

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

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

En 2019, le projet a été présenté au conseil scientifique de la SFGM-TC ainsi qu'au groupe stratégie greffe animé par la Direction prélèvement greffe CSH (DPGCSH) à l'Agence de la biomédecine. En parallèle, les résultats de l'étude de faisabilité du CUSUM (méthode statistique dite des sommes cumulées) ont été présentés aux équipes volontaires.

Ces deux démarches ont été présentées conjointement aux experts car leur objectif est in fine l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins en greffe par une surveillance de certains effets indésirables (non sortie d'aplasie, décès...).

## V.3 Diffusion du référentiel sur les incidents pouvant survenir au cours de la préparation de lait maternel à usage thérapeutique

Le décret d'application n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositions de biovigilance clarifie les définitions des incidents et des effets indésirables et distingue les incidents et les incidents graves ainsi que les effets indésirables et les effets indésirables inattendus. Pour aider les professionnels à identifier les événements relevant du champ d'application de la biovigilance dans le domaine du lait maternel à usage thérapeutique, l'Agence de la biomédecine a travaillé avec les professionnels de ce domaine et a élaboré un outil d'aide à la déclaration des incidents.

Un groupe de travail a été constitué avec l'objectif d'identifier les incidents graves qui pourraient survenir au cours du processus de préparation du lait maternel à usage thérapeutique et d'apporter une aide aux professionnels dans l'identification des incidents graves qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate à l'Agence de la biomédecine.

Cet outil d'aide à la déclaration des incidents graves liés au lait maternel à usage thérapeutique a été diffusé en juin 2019.

Ce document comporte une analyse du processus de préparation du lait maternel pasteurisé allant de la collecte à la délivrance. Il permet de mieux distinguer les dysfonctionnements relevant uniquement du management de la qualité de l'établissement et les incidents graves relevant du champ de la biovigilance. Il présente à titre d'exemples une liste d'incidents graves qui devront faire l'objet d'une déclaration sans délai ; cette liste n'est pas exhaustive et pourra être amenée à évoluer.

Une meilleure exhaustivité dans le relevé de ces incidents collectés ensuite au niveau national, permettra un partage d'expériences des signalements et des mesures correctrices mises en place. Cela peut être fait soit par la diffusion de bulletins d'informations adressés aux correspondants locaux de biovigilance, soit par l'élaboration avec les professionnels de recommandations visant à améliorer les pratiques.

Ce document est également disponible sur le site internet de l'Agence de la biomédecine (<https://www.agence-biomedecine.fr>).

#### V.4 Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel sur les incidents survenant aux étapes allant de la biberonnerie aux services de pédiatrie

Pour compléter le travail réalisé précédemment (cf. chap. V3) avec les professionnels de santé sur les incidents graves de biovigilance pouvant survenir au cours de la préparation au lactarium et dans le cadre de ses missions de promotion de la qualité et de la sécurité des soins dans le domaine du lait maternel à usage thérapeutique, l'Agence de la biomédecine a débuté la mise en place un groupe de travail destiné à élaborer un guide, pour aider les professionnels de santé à identifier les incidents pouvant survenir au niveau des biberonneries et les effets indésirables pouvant survenir au niveau du service de néonatalogie. Dans un premier temps, un appel à candidature sera adressé aux correspondants locaux de biovigilance, aux directions qualité des hôpitaux comportant un service de néonatalogie, aux responsables des biberonneries et aux services de néonatalogie et aux experts ayant participé au GT précédent. Les experts externes seront retenus pour être représentatifs des compétences suivantes : pédiatre en néonatalogie, qualitatifs-gestionnaires de risques, infirmières-puéricultrices, correspondants locaux de biovigilance lait.

#### V.5 COVI Organes

Le comité de vigilance (COVI) organes s'est tenu le 22 novembre 2019. Des comités de vigilances (COVI) sont organisés régulièrement par domaine. Au cours de ces réunions, un bilan des déclarations est présenté pour décider ensuite d'un programme de travail à mettre en place. Il peut s'agir de l'élaboration de recommandations, de la préparation d'enquêtes ou d'études ou de propositions de thématiques de minimisation de risques.

En 2019, il a été retenu de :

- Prévoir une réflexion sur les effets indésirables de nature vasculaires (thromboses, ...) ; en effet, il s'agit des effets indésirables les plus fréquemment reportés dans le domaine « organes ». Cet axe de travail avait déjà été retenu en novembre 2017.
- Approfondir l'analyse du thésaurus incident pour préciser certains événements et prévoir une réflexion sur les pertes de greffons en réalisant notamment, une synthèse globale des greffons prélevés mais non utilisés puis en analysant et en les classant selon plusieurs catégories. Cela permettra dans un second temps de prévoir le cas échéant des mesures adaptées selon les événements envisagés. Par ailleurs, il serait intéressant de prévoir un focus sur la catégorie des greffons identifiés comme « extrêmement limites » (à savoir les greffons non greffables) ;
- Initier une réflexion sur l'infection à BKvirus et greffe rénale.
- Prévoir pour les CLB des sessions de formation biovigilance (e-learning et ateliers présentiels) et une formation aux outils de gestion des risques, organisation d'un atelier ou d'une session lors du congrès de la SFT. Il pourrait être envisager de rédiger une fiche synthétique décrivant les rôles du CLB (à la manière d'une fiche de poste) et de renforcer la diffusion des documents de vigilance (type newsletter et rapport) aux directions qualité des établissements concernés.
- Recueillir les propositions des membres du groupe pour compléter la liste des complications « rein » et « foie » en cours d'élaboration puis soumettre le principe des référentiels aux groupes de travail « stratégie » de l'Agence de la biomédecine et à la société francophone de transplantation.
- Mettre à disposition d'un modèle de RMM par organes où les points spécifiques liés au processus de greffe seraient clairement mis en évidence.

## V.6 Réflexion sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues

Les cellules CD34+ sont des composantes essentielles du produit de thérapie cellulaire. La prise de greffe est en partie corrélée au taux de cellules CD34+ injectées. Le rendement des CD34+ reflète en partie la qualité et l'efficacité du processus qui va du prélèvement du greffon en passant par la transformation et le stockage du produit de thérapie cellulaire (PTC).

Parmi les incidents déclarés en biovigilance, les rendements faibles en CD34+ post décongélation des cellules souches périphériques (CSP) autologues représentent plus de la moitié (en moyenne 56%) des déclarations depuis 2016 ; pour la quasi-totalité de ces déclarations, ces incidents n'ont pas eu d'impact sur la sortie d'aplasie des patients.

En 2019, une première réflexion sur le type d'enquête à envisager pour une meilleure compréhension de ces incidents a été débutée. Un premier projet de protocole a été présenté aux parties prenantes des unités de thérapie cellulaires CHU et EFS. Après discussion, il s'est avéré que le nombre et le type d'items à recueillir rendraient difficile leur analyse (données non enregistrées par tous les centres, utilisation de logiciels différents...).

Aussi, pour 2020, il a été envisagé de recueillir sous forme d'enquête par questionnaire en ligne les résultats des unités de thérapie cellulaire afin d'évaluer la fréquence de ces mauvais rendements au niveau national.

Ainsi, ces événements feraient à terme l'objet d'une surveillance et la déclaration ne serait envisagée que pour les cas où une augmentation de cette fréquence serait observée par les centres.

## V.7 Diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES

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

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

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

Cette année 2019 a vu la diffusion de trois de ces bulletins d'informations en janvier, en mars et en septembre. Ils sont disponibles sur le site de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr>) et sont diffusés à l'ensemble des CLB et aux directions qualité des établissements de santé impliqués dans les activités relevant de la biovigilance ; il est envisagé à terme de l'adresser également aux gestionnaires de risques de ces hôpitaux ...).

## V.8 Actions de formation – information

Le Pôle sécurité-qualité a participé à des actions de formation tout au long de l'année 2019 :

- Enseignement dans le cadre du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) les 30, 31 janvier et 1er février 2019 ;
- Présentation « biovigilance et lait » lors des journées de l'ADLF (association des lactariums de France) les 27 et 28 juin 2019 ;
- Présentation auprès du conseil médical et scientifique de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire des référentiels d'effets indésirables le 20 septembre 2019 ;
- Rencontre entre les CLB de l'APHP et l'ABM le 24 septembre 2019 ;
- Participation à la formation « tissus » au sein de l'ABM le 26 septembre 2019 ;
- Présentation de la biovigilance devant la Commission Qualité et Sécurité des soins de l'APHP le 16 octobre 2020 ;
- Présentation du bilan de biovigilance tissus cellules en bilatérale ANSM-ABM le 15 novembre 2019 ;
- Animation d'un Comité de vigilance organes le 22 novembre 2019 ;
- Présentation de la biovigilance organes aux utilisateurs Cristal le 26 septembre 2019 ;
- Rencontre ABM - Commission Qualité et Sécurité des soins de l'APHP ;
- Présentation sur la biovigilance et soutien à la greffe aux journées annuelles de la direction prélèvements et greffes d'organes et de tissus le 29 novembre 2019 ;
- Présentation de la biovigilance lors la Commission médicale d'établissement de l'AP-HP le 3 décembre 2019.

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a encadré en 2019 :

- Un stagiaire étudiant en pharmacie en 5<sup>ème</sup> de cursus
- Un apprenti étudiant en pharmacie en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilances.

## V.9 Participation aux actions européennes

Dans le cadre de la révision du guide « Organes : qualité et Sécurité » et du guide « Tissus et Cellules : Qualité et Sécurité » rédigé par l'EDQM, le Pôle sécurité-qualité a participé à la rédaction du chapitre sur la biovigilance dans lequel il a notamment introduit la notion de surveillance d'événements sentinelles en complément du dispositif traditionnel de notification des événements de biovigilance (consultation publique en cours en 2019).

Par ailleurs, le Pôle sécurité-qualité a pris part aux travaux européens suivants :

- Vigilance Expert Subgroup – Organs and Blood, Tissues and Cells : ce projet mené par la commission européenne depuis novembre 2018 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission. Plus généralement, ce groupe souhaite proposer des axes d'améliorations pour les vigilances (organes, tissus, cellules, AMP et Sang). Les travaux d'avancement de groupe sont

régulièrement présentés à la commission européenne lors des réunions des autorités compétentes.

- GAPP (Facilitating the Authorization of Preparation Process for blood, tissues and cells): ce projet européen vise à harmoniser l'évaluation des demandes d'autorisations des procédés de préparation des produits sanguins labiles, des tissus et des cellules par les autorités compétentes de l'union européenne.

## VI. Perspectives pour l'année 2020

Pour les années 2020 et 2021, les perspectives du Pôle sécurité-qualité dans le domaine de la biovigilance sont notamment les suivantes :

1. Etablir une première version du référentiel de risque pour les activités de greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques de l'adulte ;
2. Développer et mettre à disposition des professionnels un dispositif de surveillance en temps quasi réel des effets indésirables considérés comme attendus et critiques au regard des référentiels de risques ;
3. Présenter aux professionnels de la greffe d'organes (rein, foie) le principe des référentiels de risques ;
4. Mettre en place un référentiel concernant les incidents à déclarer au niveau des biberonneries et les effets indésirables liés à l'administration de lait maternel pasteurisé à usage thérapeutique chez un nouveau-né. Ce travail sera mené avec la participation de responsables de services de néonatalogie et de biberonneries ;
5. Poursuivre le développement de la formation sur la biovigilance en ajoutant les modules de gestion des événements par les CLB ;
6. Poursuivre le développement de BIOVigie et l'ouvrir aux experts extérieurs et aux Agences partenaires ;
7. Développer un dispositif d'info-service permettant à chaque CLB d'avoir une vision des principaux effets indésirables et incidents concernant son établissement en comparaison avec les données nationales ;
8. Poursuivre la diffusion des bulletins d'informations BIOVIGILANCES avec une fréquence idéale de trois numéros dans l'année ;
9. 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 ;
10. Poursuivre la participation aux travaux européens sur la vigilance, les tissus, cellules et les organes.



## 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.

### 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'évènements			Total
			Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	BRON	HOPITAL LOUIS PRADEL HCL	18	0	0	18
		HOPITAL FEMME MERE ENFANT HCL	2	0	0	2
	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL GABRIEL MONTPIED CHU63	6	0	0	6
		HOPITAL ESTAING CHU63	1	0	0	1
	LA TRONCHE	HOPITAL NORD CHU38	3	1	0	4
	LYON 3 Arr.	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	12	1	0	13
	LYON 4 <sup>E</sup> Arr.	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	11	0	0	11
	MOULINS	CH DE MOULINS	0	1	0	1
	SAINT-PRIEST-EN-JAREZ	HOPITAL NORD CHU42	0	2	0	2
	VIRIAT	CH DE FLEYRIAT	0	1	0	1
Bourgogne-Franche-Comté	AUXERRE	CH AUXERRE	0	3	0	3
	BESANCON	CHRU JEAN MINJOZ	8	3	0	11
	DIJON	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	5	2	1	8
Bretagne	RENNES	CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	1	0	0	1
Centre-Val de Loire	CHAMBRAY-LES-TOURS	CHRU TROUSSEAU CHAMBRAY	1	0	0	1
	TOURS	CHRU BRETONNEAU TOURS	3	0	0	3
Grand-Est	REIMS	HOPITAL MAISON BLANCHE CHU REIMS	1	5	0	6
	STRASBOURG	HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	12	9	3	24
		HOPITAL DE HAUTEPIERRE	8	1	0	9
	VANDOEUVRE-LES-NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	6	5	0	11
Hauts-De-France	LILLE	HOP CLAUDE HURIEZ CHR LILLE	1	1	0	2
	SALOUEL	CHU AMIENS SALOUEL	0	5	0	5

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
Hauts-De-France	LILLE	HOP CLAUDE HURIEZ CHR LILLE	1	1	0	2
	SALOUEL	CHU AMIENS SALOUEL	0	5	0	5
Ile-de-France	CLICHY	HU PARIS NORD SITE BEAUJON APHP	1	0	0	1
	CRETEIL	HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	6	0	1	7
	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE LARIBOISIERE APHP	0	1	0	1
		HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	1	1	0	2
	PARIS 13EME	HU PITIE SALPETRIERE APHP	1	1	0	2
	PARIS 14EME	HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP	0	1	0	1
	PARIS 15EME	HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	3	0	0	3
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	3	2	0	5
	PARIS 20EME	HU EST PARISIEN SITE TENON APHP	1	0	0	1
	SURESNES	HOPITAL FOCH	2	0	0	2
	VILLEJUIF	HU PARIS SUD SITE PAUL BROUSSE APHP	0	0	1	1
Normandie	BOIS-GUILLAUME	HOPITAL DE BOIS GUILLAUME CHU ROUEN	1	0	0	1
	CAEN	CHU COTE DE NACRE CAEN	0	3	0	3
	MONTIVILLIERS	HOPITAL JACQUES MONOD CH LE HAVRE	1	0	0	1

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	GRUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	2	5	0	7
	DAX	CENTRE HOSPITALIER DAX	0	0	1	1
	LIMOGES	C H U DUPUYTREN LIMOGES	1	4	0	5
	MONT DE MARSAN	CHI MONT DE MARSAN ET PAYS DES SOURCES	1	0	0	1
	PESSAC	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	1	2	0	3
	POITIERS	CHU LA MILETRIE	9	11	0	20
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL LAPEYRONIE CHU MONTPELLIER	3	2	1	6
		HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER	1	0	0	1
	TOULOUSE	HOPITAL DE RANGUEIL CHU TOULOUSE	5	30	1	36
		HOPITAUX MERE & ENFANTS SITE VIGUIER	0	2	0	2
		HOPITAL PURPAN CHU TLSE	1	0	0	1
Pays de la Loire	ANGERS	CHU D' ANGERS :SITE LARREY	1	3	0	4
	NANTES	CHU DE NANTES :SITE HOTEL DIEU HME	1	8	0	9
	SAINT-HERBLAIN	CHU DE NANTES : HOPITAL G. R. LAENNEC	1	4	0	5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	AVIGNON	CH D'AVIGNON HENRI DUFFAUT	3	0	0	3
	MARSEILLE 05 <sup>ème</sup> Arr	APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	2	3	0	5
	MARSEILLE 15 <sup>ème</sup> Arr	APHM HOPITAL NORD	1	0	0	1
	MARSEILLE 5 <sup>ème</sup> Arr.	APHM HOPITAL LA TIMONE	0	13	0	13
	MARSEILLE 9 <sup>ème</sup> Arr	HOPITAL PRIVE CLAIRVAL	1	0	0	1
	NICE	CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	1	9	0	10
		CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	0	2	0	2
Réunion	SAINT DENIS	CHU SITE FELIX GUYON (SAINT DENIS)	0	2	0	2
	SAINT-PIERRE	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	2	0	0	2

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

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL ESTAING CHU63	5	4	1	10
	LA TRONCHE	HOPITAL NORD CHU38	0	0	1	1
	LYON 3 <sup>ème</sup> Arr.	EFS AURA LYON HEH	19	1	0	20
	SAINT ISMIER	EFS AURA SAINT ISMIER	12	0	0	12
	SAINT-PRIEST-EN-JAREZ	INSTITUT CANCEROLOGIE LUCIEN NEUWIRTH	2	8	2	12
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	CHRU JEAN MINJOZ	0	10	0	10
		EFS BFC LBM IHG MULTISITE	0	1	0	1
	DIJON	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	0	1	0	1
Bretagne	BREST	EFS BRETAGNE BREST MORVAN	4	1	0	5
	RENNES	EFS BRETAGNE RENNES	12	0	0	12
Centre-Val de Loire	TOURS	CHRU BRETONNEAU TOURS	0	2	0	2
		EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU	2	0	0	2
Grand-Est	MULHOUSE	HOPITAL DU HASENRAIN	2	0	0	2
		HOPITAL EMILE MULLER	1	0	0	1
	VANDOEUVRE-LES-NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	9	0	0	9
Hauts-De-France	LILLE	EFS NORD DE FRANCE LILLE BELFORT	5	1	0	6
	SALOUEL	CHU AMIENS SALOUEL	3	2	0	5
Ile-de-France	CLAMART	CTSA DE CLAMART	2	0	0	2
	CRETEIL	EFS IDF SITE HENRI MONDOR	11	0	0	11
	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	9	0	1	10
	PARIS 15EME	HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	5	1	0	6
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	5	0	0	5
	VILLEJUIF	CLCC INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	0	1	0	1
Normandie	BOIS-GUILLAUME	EFS HDF NORM BOIS GUILLAUME SIEGE	5	0	0	5
	CAEN	CHU COTE DE NACRE CAEN	0	1	0	1

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	10	0	0	10
	LIMOGES	EFS NOUVELLE AQUITAINE LEGENDRE	1	0	0	1
	PESSAC	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	1	2	0	3
	POITIERS	EFS NOUVELLE AQUITAINE POITIERS	20	0	0	20
		CHU LA MILETRIE	0	3	0	3
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER	2	1	0	3
		TOULOUSE	EFS OCCITANIE TLS LANGLADE IUCT	6	0	0
	ONCOPOLE CHU TOULOUSE		2	3	0	5
Pays de la Loire	ANGERS	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE ANGERS	5	1	0	6
	NANTES	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE NANTES	4	0	1	5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	NICE	CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	6	0	0	6
		CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	1	0	0	1
	SAINT LAURENT DU VAR	EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR	10	0	0	10
Réunion	SAINT-PIERRE	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	3	1	0	4

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

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Tot.
			Incident	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	LYON 3E Arr	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	1	0	0	1
	ROANNE	CENTRE HOSPITALIER DE ROANNE	2	0	0	2
Bourgogne-Franche-Comté	AUXERRE	CH AUXERRE	1	0	0	1
	BESANCON	EFS BFC LBM IHG MULTISITE	1	1	0	2
Centre-Val de Loire	TOURS	EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU	1	0	0	1
Grand-Est	STRASBOURG	HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	0	1	0	1
Hauts-De-France	VALENCIENNES	CH VALENCIENNES	0	0	1	1
Ile-de-France	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	2	0	0	2
	PARIS 19E ARRONDISSEMENT	HOPITAL FONDATION A DE ROTHSCHILD	0	2	0	2
Normandie	ROUEN	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	2	0	0	2
Nouvelle-Aquitaine	LIMOGES	CLINIQUE FRANCOIS CHENIEUX	1	0	0	1
	MONT DE MARSAN	CHI MONT DE MARSAN ET PAYS DES SOURCES	1	0	0	1
Pays de la Loire	NANTES	INSTITUT DE BIOLOGIE CHU NANTES	2	0	0	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 5 <sup>E</sup> Arr	EFS PACA CORSE SITE MARSEILLE BAILLE	2	0	0	2



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

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements		Total
			Incident	Effet indésirable	
Auvergne-Rhône-Alpes	LYON 4E Arr	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	1	0	1
Bretagne	RENNES	CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	1	0	1
Normandie	CHERBOURG-OCTEVILLE	CHPC SITE CHERBOURG	2	1	3
Pays de la Loire	NANTES	CHU DE NANTES :SITE HOTEL DIEU HME	1	0	1