

Bilan déclarations Biovigilance (janvier - août 2017)



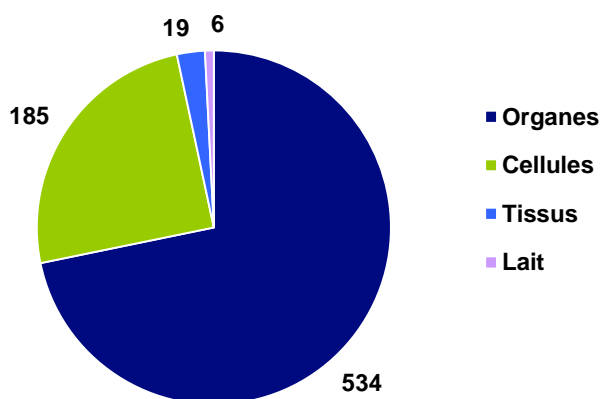
Anne Courrège
Directrice générale

L'année 2018 va être une année charnière pour l'Agence de la biomédecine en matière de biovigilance. La mise à disposition au premier semestre d'un système d'information dédié (Biovigie) permettant d'effectuer des déclarations dématérialisées avec une interconnexion aux données des outils Cristal donneur et Cristal receveur, devrait faciliter et augmenter les notifications spontanées concernant les événements indésirables. Les connexions avec les autres applications de l'Agence (pour les tissus et les cellules) suivront dans un 2^{ème} temps. Parallèlement, une formation en vigilance à l'attention des correspondants locaux sera accessible sur la plateforme de télé-enseignement de l'Agence au 1^{er} trimestre.

Par ailleurs, la publication des tous premiers référentiels de risque listant les effets indésirables considérés comme attendus dans certaines indications de greffe et définissant les modalités de leur surveillance devrait aider les professionnels de santé à mieux suivre les événements indésirables utiles dans le cadre du management de la qualité de leur activité, à repérer ceux devant faire l'objet d'une déclaration immédiate et à gagner en réactivité et en temps de gestion en ciblant les mesures correctives sur les événements d'intérêt en santé publique.

Enfin, l'équipe du Pôle Sécurité-Qualité se joint à moi pour vous renouveler notre confiance dans votre implication au quotidien pour une amélioration constante de la prise en charge des patients.

Déclarations de biovigilance 2017



Chiffres-clés

(janvier-décembre 2017)

- ✓ 744 déclarations
- ✓ 398 effets indésirables dont :
 - 342 organes
 - 49 cellules
 - 5 tissus
 - 2 lait
- ✓ 346 incidents

Introduction du nouveau cadre réglementaire¹

La biovigilance a pour objet de surveiller de façon systématique tous les événements indésirables en vue de limiter la probabilité de survenue des incidents graves² et des effets indésirables³ inacceptables au regard du bénéfice de l'acte thérapeutique dans une indication donnée.

Cette surveillance est le plus souvent basée sur l'analyse individuelle des déclarations spontanées réalisées par les correspondants locaux (CLB). Elle peut également s'appuyer sur l'apport de la « bio-épidémiologie » qui, à l'instar de la pharmaco-épidémiologie, pallie à la fois le risque de sous-notification, la difficulté d'identification des signaux faibles (ceux pour lesquels l'imputabilité du greffon ou de l'acte de greffe n'est pas certaine) et l'absence de possibilité de quantification du risque (liée pour partie à la sous-notification).

C'est cette « bio-surveillance », associant à la fois la notification spontanée et les données issues de l'épidémiologie, qui constitue le nouveau cadre d'une biovigilance modernisée ayant pour objet la détection, l'évaluation, la quantification des risques liés à l'usage des produits issus du corps humain (autres que les produits sanguins labiles et les gamètes/embryons/tissus germinaux) et la mise en œuvre de mesures correctives locales ou nationales en tenant compte de toutes les données exploitables : caractéristiques du produit, indications de l'administration ou de la greffe, données des essais cliniques, déclarations spontanées, études épidémiologiques, données de la littérature scientifique, analyses des bases de données médico-administratives.



» QUESTION D'UN CLB :

Dans le décret du 29 novembre 2016, il est inscrit l'obligation de déclarer sans délai les incidents graves et les effets indésirables inattendus à l'Agence de la biomédecine.

Qu'entend-on par effets indésirables inattendus ?

» RÉPONSE DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE :

Le décret définit les effets indésirables « inattendus » comme tout effet, grave ou non grave, dont la nature, la sévérité ou l'évolution n'est pas acceptable en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle du patient. En miroir, cette définition appelle la notion d'effets indésirables « attendus », c'est-à-dire acceptables au regard du bénéfice de l'acte. Il s'agit dans ce cas d'aléas thérapeutiques le plus souvent considérés comme inévitables en l'état actuel des connaissances scientifiques.

Les effets indésirables attendus feront l'objet de publications par l'ABM sous forme de référentiels de risques établis avec les professionnels concernés. Les événements « inattendus » devront être déclarés sans délais à l'ABM alors que les événements « attendus » devront faire l'objet d'une surveillance et, le cas échéant, d'une déclaration lors de l'augmentation de la fréquence de survenue des plus critiques par rapport aux normes définies dans les référentiels de risques.

En l'absence de publication de référentiel, tout effet indésirable doit être considéré comme « inattendu » et faire l'objet d'une déclaration.

1- Décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003, décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance, décret 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et d'AMP vigilance.

2- Définitions des incidents : accident ou erreur susceptible d'engendrer un effet indésirable, un défaut de qualité ou de sécurité du greffon ou une perte du greffon. Sont considérés comme graves, les incidents susceptibles d'engendrer un effet indésirable grave ou inattendu, une perte importante du greffon empêchant la réalisation de la greffe ainsi que toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus

3- Définitions des effets indésirables : réaction nocive liée ou susceptible d'être liée au greffon ou à l'acte de prélèvement ou d'administration/greffe. Sont considérés comme graves les effets indésirables ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide. Sont considérés comme inattendus (ou inacceptables) les effets indésirables graves ou non graves dont la nature, la sévérité l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels de l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé des donneurs vivants ou des receveurs concernés.

La notion de perte de greffon/produit

Le décret du 29 novembre 2016 introduit une nouvelle notion jusqu'alors exclue du champ de la biovigilance à savoir « *les accidents ou les erreurs occasionnant une perte importante de l'élément, produit ou dérivé empêchant la réalisation de la greffe ou de l'administration du produit* ».

Cette notion de perte importante (qui pour les organes peut se traduire par la perte du greffon) relève désormais du champ de la biovigilance et doit faire l'objet d'une déclaration afin de rechercher quelles mesures correctives pourrait permettre de limiter le risque de récurrence. Néanmoins, cette perte doit être distinguée des problématiques de non-prélèvement qui sont le plus souvent liées à des difficultés organisationnelles (bloc non disponible, personnel en nombre insuffisant, défaut de communication entre équipes, etc.). Celles-ci relèvent uniquement du management de la qualité propre à l'établissement ou au réseau mais ne sont pas considérées comme des incidents de biovigilance. En effet, l'absence de prélèvement n'est pas synonyme d'une perte de greffon « greffable » mais d'une perte d'un potentiel greffon.

Quelques faits marquants ORGANES

1) Transmission du virus de l'hépatite E (VHE) à des receveurs d'organes via les greffons

Le VHE est identifié comme l'agent principal d'épidémies d'hépatites aiguës dans les pays à faible niveau d'hygiène. Cependant, depuis plusieurs années, il a été clairement défini comme responsable de véritables épidémies d'hépatites aiguës dans les pays industrialisés chez des patients n'ayant jamais séjourné en zone d'endémie.

Chez les patients immunodéprimés, des formes chroniques d'infection (définies par la persistance du virus dans le sang ou les selles depuis plus de 6 mois) ont été décrites et depuis 2012, la transmission par les greffons a été formellement démontrée :

- 1 cas clinique en 2012 chez un receveur de foie en Allemagne ;
- 1 déclaration de biovigilance en 2014 concernant 2 receveurs de reins dont le diagnostic a été porté à 9 mois post-greffe (avec confirmation de l'homologie génotypique entre les souches des receveurs et celle isolée rétrospectivement chez le donneur) ;
- 3 déclarations de biovigilance en 2017 : contamination d'une receveuse de foie (foie splité). L'enquête menée en biovigilance a confirmé le lien donneur/receveur et l'information descendante a permis de diagnostiquer une infection à VHE chez le receveur de l'autre split hépatique ainsi que chez un des receveurs de rein.

Plusieurs cas de transmission transfusionnelle ont également été déclarés en hémovigilance (1^{er} cas français décrit en 2006). Les foyers d'épidémies sur le territoire national et les études de séroprévalence de l'ANSP confirment les disparités régionales mais d'une façon générale l'exposition au VHE est fréquente en France métropolitaine. Désormais l'imputabilité formelle des greffons dans la survenue d'infections à VHE chez des receveurs d'organes, l'évolution de l'épidémie et la disponibilité de plusieurs méthodes de détection soulèvent la question du dépistage des donneurs (intérêt, faisabilité, nécessité d'une échantillothèque, ...).

2) Risque cardio-vasculaire dans le contexte de la transplantation rénale

Plusieurs déclarations réceptionnées en biovigilance font état de complications cardio-vasculaires en post-greffe rénale (infarctus du myocarde, ischémie myocardique). Aussi l'appréciation du risque cardio-vasculaire dans cette population et l'évaluation du ratio bénéfice/risque d'une revascularisation coronarienne en pré-transplantation devraient faire l'objet d'une discussion pluri-disciplinaire.

Celle-ci doit prendre en compte les facteurs de risque propres à chaque patient (antécédents, traitement anti-angineux, histoire de la maladie coronarienne, sévérité de la maladie vasculaire périphérique, ...) tout en sachant que dans cette population il n'est pas toujours facile de rattacher les symptômes à une souffrance myocardique.

L'American College of Cardiology, la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, la Society of Thoracic Surgeons et l'American Association for Thoracic Surgery ont publié une révision en deux parties des critères d'indication de la revascularisation coronarienne (« appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease », Journal of nuclear cardiology, octobre 2017).

Celle-ci aborde, contrairement à l'édition de 2012, plusieurs scénarios pouvant être mis en œuvre chez les patients candidats à une transplantation rénale.

3) Evaluation de l'hémodilution des donneurs

Une déclaration de biovigilance réceptionnée en 2016 faisait part des difficultés rencontrées dans l'interprétation d'un bilan de sélection biologique en partie liées à la non maîtrise de la phase pré-analytique de recueil de l'échantillon biologique pour la qualification du donneur. Au vu de ce cas et des remontées du terrain, il nous a paru nécessaire de constituer un groupe de travail en collaboration avec l'ANSM et les sociétés savantes pour réviser les recommandations de 2004 (EFG/Afssaps) concernant la maîtrise de la phase pré-analytique. Ce document, accessible sur le site internet de l'Agence (www.agence-biomedecine.fr), a également permis d'actualiser l'algorithme d'évaluation de la dilution des donneurs en prenant notamment en considération les données de pharmacocinétique des médicaments colloïdes.

Estimation du volume total de sang chez l'adulte = poids du donneur (kg) x 70 = mL (VS) ¶
 Estimation du volume total de sang chez l'enfant = poids du donneur (kg) x 80 = mL (VS) ¶

Cristalloïdes^{1¶}

NB : ne prendre en considération que les volumes liés au remplissage et non pas les volumes liés à la réanimation de base

Délai avant échantillonnage ^{2α}	Volume injecté ^α	Pourcentage retenu ^α	Volume conservé ^α
> 2 h ^α		0 ^α	
De 1 à 2 h ^α	(mL) ^α	50 ^α	
< 1 h ^α	(mL) ^α	75 ^α	
Total de cristalloïdes pris en compte			mL (A)^α

Sang (CGR, sang total, plasma, plaquettes)^α

Délai avant échantillonnage ^{2α}	Volume injecté ^{3α}	Pourcentage retenu ^α	Volume conservé ^α
> 48 h ^α		0 ^α	
De 0 à 48 h ^α	(mL) ^α	100 ^α	mL (B)^α

Colloïdes^{1α}

Délai avant échantillonnage ^{2α}	Volume injecté ^α	Pourcentage retenu ^α	Volume conservé ^α
> 24 h ^α		0 ^α	
De 6 h à 24 h ^α	(mL) ^α	50 ^α	
De 0 à 6 h ^α	(mL) ^α	100 ^α	
Total des colloïdes pris en compte			mL (C)^α

¶ Pour rappel, il est indispensable de rechercher en priorité un échantillon pré-transfusionnel ou pré-remplissage dès lors qu'une dilution est calculée. ¶

¶ En l'absence d'un tel échantillon, pour déterminer l'acceptabilité de l'échantillon post-transfusionnel ou post-remplissage pour son utilisation lors de la recherche des marqueurs biologiques de certaines maladies infectieuses transmissibles d'un donneur, calculer : ¶

$$\frac{(A + B + C)}{VS} \times 100 \text{ ¶}$$

1. Si > 100% : L'échantillon doit être récusé ¶

2. Si > 50% mais < 100% : L'échantillon doit être récusé pour les donneurs de tissus ou cellules mais il peut être accepté pour les donneurs d'organes en l'absence d'un échantillon pré-transfusionnel exploitable ¶

3. Si < 50% : L'échantillon est acceptable en l'absence d'un échantillon pré-transfusionnel exploitable ¶

1) Risque thrombo embolique veineux chez les donneurs de CSH

Une déclaration réceptionnée en biovigilance a fait état de la survenue d'un accident thromboembolique grave diagnostiqué chez une donneuse de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la semaine suivant son don ; il s'agissait d'un don de CSH périphériques.

Suite à cet événement, un groupe de travail a été mis en place. Il a finalement été conclu que la coexistence de plusieurs facteurs de risques chez la donneuse avait contribué à la survenue de l'embolie pulmonaire. Cependant, un facteur de risque a été identifié tout particulièrement car évitable : la pose d'un cathéter veineux fémoral pour la cytophérèse.

Considérant que le donneur volontaire de cellules souches hématopoïétiques (apparenté ou non apparenté) n'a aucun bénéfice personnel à s'engager dans cette démarche de don, il doit pouvoir bénéficier d'une prise en charge la plus sécurisée possible. Il convient donc de maîtriser au mieux les conditions de prélèvement.

Les règles de bonnes pratiques de prélèvement des cellules et des tissus de 1998 n'interdisaient pas formellement la pose d'un cathéter veineux central. C'est pourquoi, la solution de minimisation des risques proposée après cet événement est la modification du texte des Bonnes Pratiques de prélèvement, actuellement en cours de révision, afin de restreindre cet acte aux seuls cas où il est impossible de changer de source cellulaire du fait d'une contre-indication au don de moelle et lorsque le prélèvement par voie veineuse périphérique s'avère irréalisable.

Des complications thrombotiques graves peuvent survenir, il est fort probable que leur nombre soit d'ailleurs sous-estimé (à titre indicatif notre cas clinique n'a pas été publié dans la littérature) ; il convient donc de s'assurer de toutes les précautions afin de garantir au donneur la prise en charge la plus complète possible par la sollicitation d'avis spécialisés ou la prescription d'examen complémentaires et de limiter, le plus possible, toute intervention pouvant entraîner un risque supplémentaire de thrombose.

2) Sous-notification dans le domaine du lait maternel à usage thérapeutique

Un nombre particulièrement faible de déclarations d'événements en lien avec le lait maternel issu de lactarium est observé depuis de nombreuses années dans les rapports annuels de biovigilance (moins d'une dizaine de déclarations par an). Ceci peut être le reflet d'une fréquence particulièrement faible des incidents et des effets indésirables dans ce domaine ou, plus probablement, une méconnaissance du dispositif de biovigilance par les professionnels.

Aussi, en collaboration avec des représentants de l'association des lactariums de France, l'Agence de la biomédecine a souhaité développer un outil d'aide à la déclaration des incidents basé sur une cartographie des risques selon un mode processus. La première réunion du groupe de travail a eu lieu en décembre 2017.

L'objectif à terme est de rédiger un document comportant de façon non exhaustive les différents incidents pouvant avoir lieu sur la chaîne allant de la collecte jusqu'à la délivrance du lait dans le but d'aider les correspondants locaux de biovigilance lait à identifier et à différencier les incidents graves, qui devront faire l'objet d'une déclaration de biovigilance à l'ABM et les incidents non graves qui devront être surveillés localement. La publication de ce document est attendue pour le 1^{er} semestre 2018 et l'impact sur les déclarations pourrait être analysé dans le rapport annuel 2018.

3) Mauvais rendement en CD34+ après décongélation des greffons de CSH

Parmi les incidents « cellules » déclarés en biovigilance, les « mauvais rendements en CD34+ après décongélation » ont représenté 20 à 30% des déclarations incidents en 2016 et 2017. Ce type d'incident concerne essentiellement des greffons de CSH périphériques autologues.

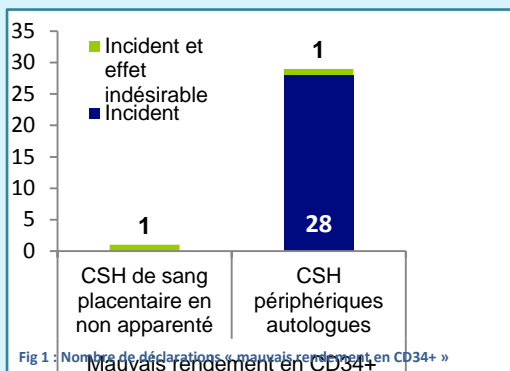


Fig 1 : Nombre de déclarations « mauvais rendement en CD34+ »

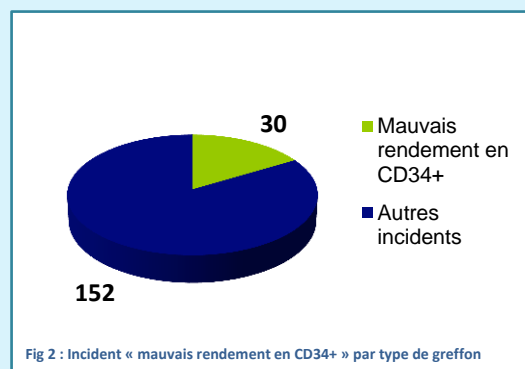


Fig 2 : Incident « mauvais rendement en CD34+ » par type de greffon

Pendant la réunion du comité de biovigilance (COVI) Tissus Cellules Lait de décembre 2017, cette problématique a été évoquée, ces rendements bas sont assez fréquemment constatés sans qu'ils ne soient liés de manière évidente à une conséquence clinique ; en 2017, une seule déclaration « incident » a été reliée à une déclaration « effet indésirable ».

Ces événements sont a priori fréquemment observés par les professionnels et ne sont pas ou peu déclarés en biovigilance. A ce jour, chacun juge, à l'aune de son expérience locale, de l'indication ou non de la déclaration.

Par ailleurs, certaines unités de thérapie cellulaire ont investigué sans que ne soit dégagée de cause évidente expliquant ces mauvais rendements, rendant difficile l'élaboration de nouvelles procédures en vue de l'amélioration des pratiques. Les experts du COVI ont estimé qu'une réflexion nationale sur cette thématique serait utile et permettrait d'explorer ou de confirmer les hypothèses pouvant expliquer ces mauvais rendements permettant ainsi d'envisager une amélioration des pratiques.

Pour en savoir plus

<https://www.agence-biomedecine.fr>

Rédaction : Agence de la biomédecine (Dr J-O. Galdbart, Dr S. Diéterlé, Dr S. Lucas-Samuel, N. Joubrayel)

Direction générale médicale et scientifique - Pôle Sécurité-Qualité

1 avenue du Stade de France - 93212 Saint-Denis La Plaine Cedex Tel : 01 55 93 69 03 ou 64 53 - biovigilance@biomedecine.fr