

Biovigilance

Rapport annuel 2023
sur le dispositif de biovigilance
Organes, Tissus, Cellules
et Lait maternel à usage
thérapeutique

Décembre 2024

RAPPORT DE BIOVIGILANCE

2023

Direction générale médicale et scientifique

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie Dieterlé et Cyril
Astrugue

Pour le Pôle sécurité qualité

Marina Roche
Assistante du Pôle Sylvie Gob

Avec la contribution de

Pôle qualité des données

Direction prélèvement organes tissus

Direction prélèvement greffe cellules souches hématopoïétiques

Sommaire

I.	Introduction	4
II.	Chiffres clés d'activités	5
III.	Méthodologie	8
IV.	Bilan des déclarations de biovigilance	9
IV.1	Données générales.....	9
IV.1.1	Evolution du nombre de déclarations	9
IV.1.2	Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés	9
IV.1.3	Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables	11
IV.1.4	Imputabilité des déclarations d'effets indésirables.....	11
IV.1.5	Typage des déclarations d'effets indésirables	11
IV.1.6	Le délai de déclaration	12
IV.1.7	les déclarations « hors champ »	13
IV.1.8	La biovigilance au sein des établissements.....	14
IV.2	Biovigilance organes.....	14
IV.2.1	Les données générales organes	14
IV.2.2	Les effets indésirables organes	14
IV.2.3	Les incidents organes.....	26
IV.3	Biovigilance cellules.....	32
IV.3.1	Les données générales cellules	32
IV.3.2	Les effets indésirables cellules	33
IV.3.3	Les incidents cellules.....	37
IV.4	Biovigilance tissus.....	41
IV.4.1	Les données générales tissus	41
IV.4.2	Les effets indésirables tissus.....	42
IV.4.3	Les incidents tissus	42
IV.5	Biovigilance lait	45
V.	Bilan des actions.....	46
V.1	Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues ..	46
V.2	Mise en place de la biosurveillance dans le domaine de la greffe de CSH.....	47
V.3	Surveillance des effets indésirables post greffe via le Système National des Données de Santé (SNDS) .	49
V.4	ONIC biovigilance cellules et saisie des données.....	49
V.6	Les pertes de greffons	50
V.7	L'appui aux équipes de greffe	51
V.8	Information, formations et communications	52
V.9	Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique.....	53
V.10	Cartographie des alertes.....	54
V.11	BIOVigie : évolution	56
V.12	Participation aux actions européennes	56
VI.	Perspectives pour les années 2024 et 2025	57
VII.	Annexes	59
	Annexe 1 Résultats de l'enquête des contaminations des produits de thérapie cellulaire	59
	Annexe 2 Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant.....	65
	Annexe 3 Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant.....	67
	Annexe 4 Déclarations de biovigilance tissus par établissement et par déclarant	69
	Annexe 5 Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant	70

I. Introduction

La réorganisation du dispositif de biovigilance avec l'analyse et l'exploitation des déclarations reçues dans l'application de télédéclaration BIOVigie, la surveillance des effets indésirables à travers l'exploitation des données du SNDS (cellules, tissus) et l'analyse des résultats d'enquêtes sur des événements ciblés (incidents) se sont poursuivies au cours de cette année 2023 montrant l'intérêt de ce double dispositif pour la collecte des signaux de vigilance.

Au cours de cette année 2023, l'équipe du Pôle Sécurité Qualité en charge des vigilances au sein de l'Agence de la biomédecine, accompagnée par les équipes du Pôle Qualité des Données et de la Direction des Systèmes d'Information a travaillé à la refonte de l'application de télédéclaration des événements de vigilance. Ce travail a abouti à une fusion des deux applications de télédéclaration (BIOVigie pour les événements de biovigilance et AMPVigie pour ceux déclarés en AMP vigilance). Un travail sur l'ergonomie de l'application a également été réalisé avec le prestataire sollicité pour ce développement. Les retours des professionnels pour l'amélioration de certaines fonctionnalités ont été pris en compte avec l'objectif d'améliorer le traitement des données et leur analyse. Cette nouvelle application du nom de Horus sera mise à disposition des professionnels en 2024. Cette démarche sera suivie par la refonte des rapports annuels adressés aux CLB et de l'Infoservice.

En parallèle du développement de cette nouvelle application qui a beaucoup mobilisé les équipes, les travaux d'analyse et de valorisation des données de vigilance ont été poursuivis et devraient continuer à prendre d'autant plus d'importance que le rôle des correspondants locaux de biovigilance sera reconnu et valorisé au sein de leur établissement. La préparation des premières « Journées de la biovigilance » qui ont eu lieu début 2024 répond à cet objectif. Il s'agit d'une formation en présentiel réalisée par l'équipe du Pôle Sécurité Qualité avec l'appui du Pôle de Formation des Professionnels de Santé. Cette formation complète ainsi le dispositif de formation mis en place depuis plusieurs années par l'Agence de la biomédecine avec notamment des e-learning (accessibles gratuitement sur une plateforme dédiée et qui constituent un niveau de base) et les classes virtuelles en visioconférence régulièrement proposées par domaine (biovigilance organes, biovigilance cellules, biovigilance tissus, biovigilance lait maternel à usage thérapeutique). L'objectif de cette nouvelle formation est double, proposer aux correspondants locaux une méthodologie pour harmoniser leurs pratiques, les aider à faire reconnaître leurs missions, faciliter leur positionnement dans les équipes concernées par la biovigilance au sein de leurs établissements et animer le réseau des correspondants locaux de biovigilance en permettant qu'ils se rencontrent et échangent et partagent leurs pratiques.

Cette année 2023 est, une nouvelle fois une année très riche en projets, consacrés à l'amélioration des outils, des méthodologies de recueil et d'analyse des signaux de vigilance et de développement de formations, pour l'amélioration des pratiques de prise en charge des donneurs et des patients relevant du domaine de la biovigilance.

II. Chiffres clés d'activités

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2023

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	405	405		384	5	16
	Cœur-Poumon	9	9		9	0	0
	Foie	1351	1390		1342	1	14
	Intestin	1	1		1	0	0
	Pancréas / Ilots	182	182		74 / 37*	0	0
	Poumon	314	335		298	0	4
	Rein	2186	3746		3525	0	2
	Total	2367			5639	6	36
Cellules	CSH périphériques - allogéniques	1164	ND	ND	1697	924	109
	CSH périphériques - autologues	5154	ND	ND	2725		
	CSH médullaires - allogéniques	293	ND	ND	415	145	16
	CSH médullaires - autologues	5	ND	ND	2		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	ND	ND	ND	ND		
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	0	0	0	4		
	CSH placentaires non apparentées	3972	ND	ND	54	44	35
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	154	ND	ND	405	130	5
	CSM issues de tissu adipeux	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	CSM médullaires	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	2986	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules mononucléées autologues (pour CAR T cell,...)	1477	ND	ND	ND	ND	ND
	Autres cellules triées (TIL...)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Ilots pancréatiques	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Total	15205	ND	ND	5302	1243	165

Tableau BIOV1 : Résumé de l'activité 2023

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	365	921	701	548	17	50
	Cornée	6687	13296	6512	4755	0	142
	Placenta pour membranes amniotiques	290	290	0		0	0
	Membrane amniotique		3622	9109	7892	0	468
	Ménisque/cartilage		25	40	40	5	0
	Os massif	103	257	441	414	86	0
	Peau	335	58,2 M ²	33,5 M ²	181	0	5,0 M ²
	Tendon/ligament		651	1402	1228	673	0
	Tête fémorale	40209	40209	107988	79322	3831	25691
	Tête fémorale cryoconservée		0	1082	954	200	42
	Os spongieux viro-inactivé		0	106906	78368	1471	23958
	Cœur pour Valve	80	309	0		0	0
	Valve	268	618	230	230	52	0
	Veine	5134	5468	2414	1378	16	20
	Volet crânien ou côte autologue	416	416	213	212	1	0

Tableau BIOV1bis : Résumé de l'activité 2023*

Nature du produit biologique		Quantité totale de lait collecté (en litre)	Quantité totale de lait pasteurisé (en litre)	Quantité totale de lait distribué (en litre)	Nombre d'enfants ayant reçu du lait d'un lactarium
Lait	Lait pasteurisé		59597	20581	
	Lait cru	78496			
	Total	78496	59597	20581	4645**

* Données non consolidées

** Séjours hospitaliers avec DP ou DAS « Z76850 »

ND : données non disponibles

NA : non applicable

III. Méthodologie

- Contrôle qualité des données

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

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

- Révision des données

Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 23/08/2024 et concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2023.

Ainsi, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2023 (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 2025 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 2023 sont présentés dans le tableau BIOV1 dans le chapitre précédent (cf. Chiffres clés d'activités).

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

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

IV. Bilan des déclarations de biovigilance

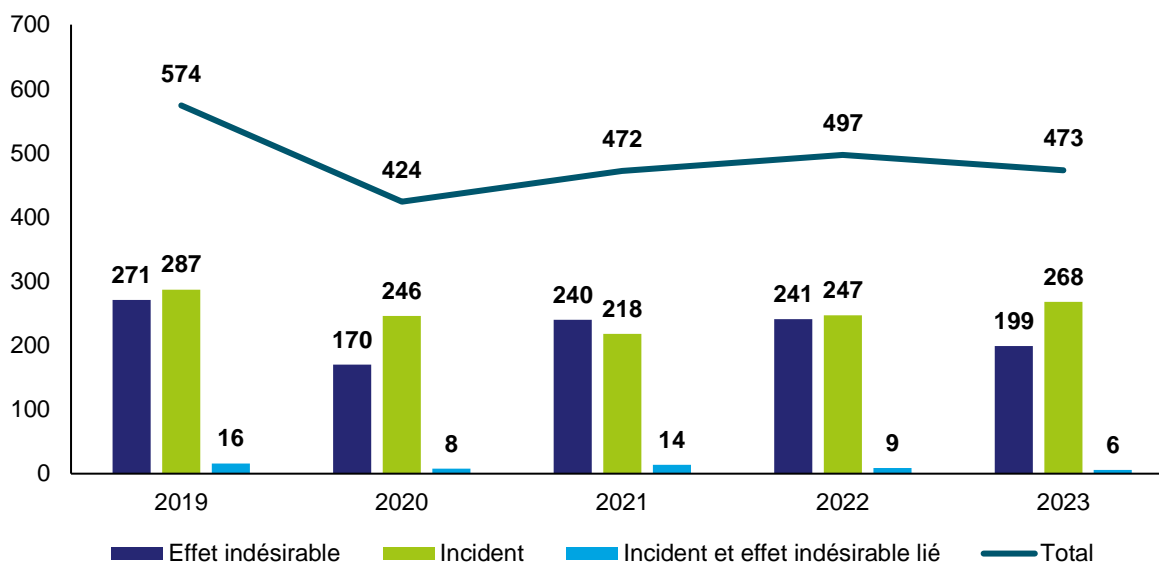
IV.1 Données générales

IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2023 et le 31 décembre 2023, l'Agence de la biomédecine a reçu 501 déclarations de biovigilance, dont 28 déclarations hors champ de la biovigilance. Ces déclarations sont exclues du reste de ce rapport.

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

Histogramme BIOV1 : Evolution du nombre total de déclarations entre 2019 et 2023

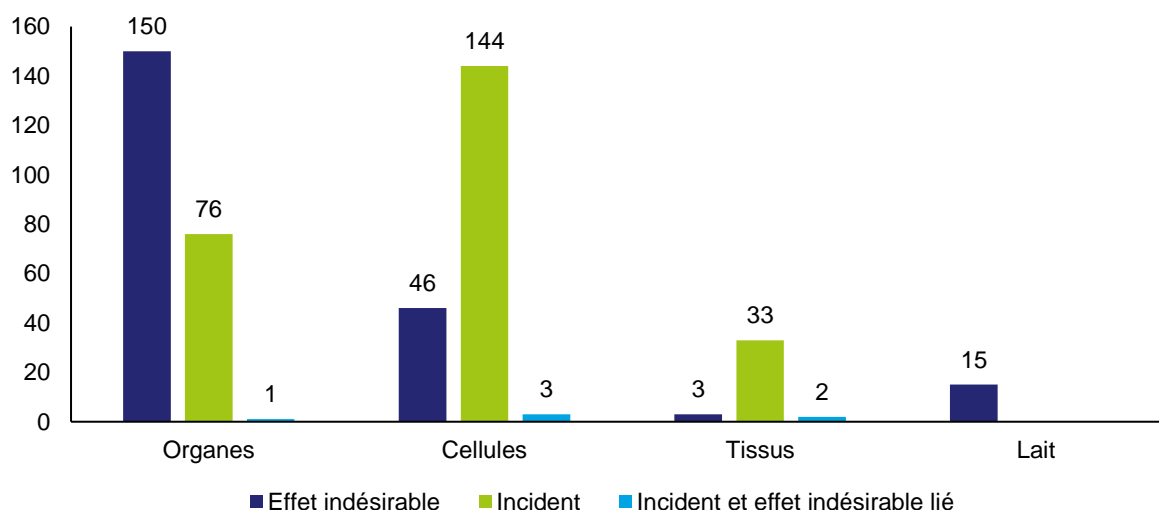


IV.1.2 Répartition des déclarations : effets indésirables et incidents, incidents et effets liés

Les 473 déclarations de biovigilance sont réparties en 199 effets indésirables, 268 incidents et 6 incidents et effets indésirables liés.

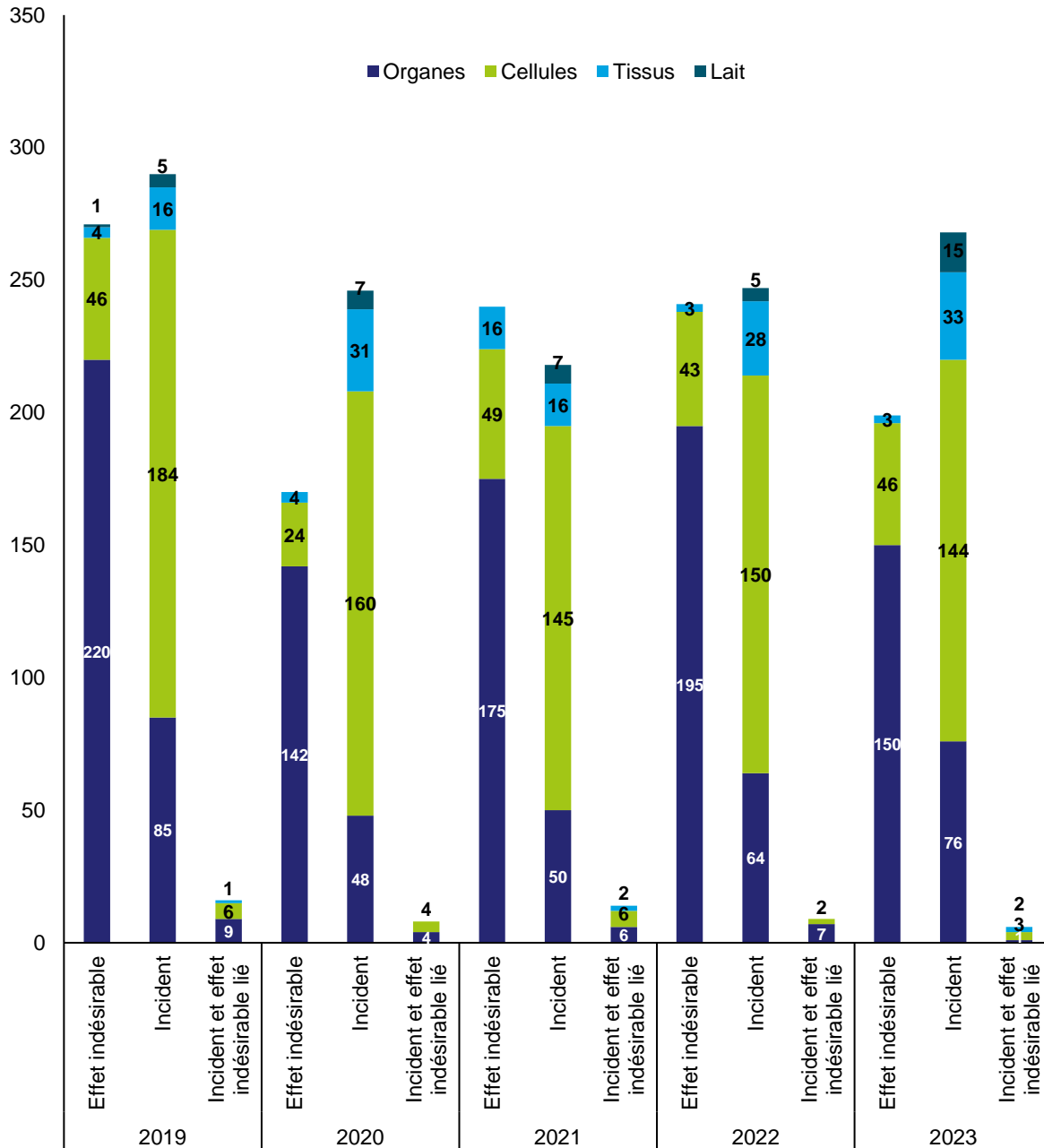
Leur répartition en fonction des domaines concernés est représentée dans l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV2 : Répartition des déclarations 2023 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 2019 à 2023 est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV3 : Evolution de la répartition des déclarations de 2019 et 2023 par domaine d'activité et par type d'évènements



On constate une discrète diminution du nombre total de déclarations en 2023 par rapport à 2022. Il s'agit surtout du nombre de déclarations des effets indésirables organes et des incidents cellules. La diminution des incidents cellules est attendue du fait des nouvelles modalités de gestion des déclarations de mauvais rendement en CD34+ post décongélation des greffons de CSP autologues (cf. chapitre [V.1 Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologue](#)). A noter que le nombre de déclarations tissus continue d'augmenter cette année.

D'une manière générale, nous constatons une augmentation du nombre de déclarations lorsque des échanges ont eu lieu avec les CLB ; par exemple après les formations en visioconférences (cf. [V.8 Actions de formation – information](#)).

IV.1.3 Gravité et conséquences des déclarations des effets indésirables

A la réception des déclarations, les effets indésirables sont notamment évalués en fonction de leur gravité. 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.

Les événements sont également évalués selon les conséquences qui en ont découlé. Voici les principaux items selon les domaines envisagés :

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

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

IV.1.4 Imputabilité des déclarations d'effets indésirables

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

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

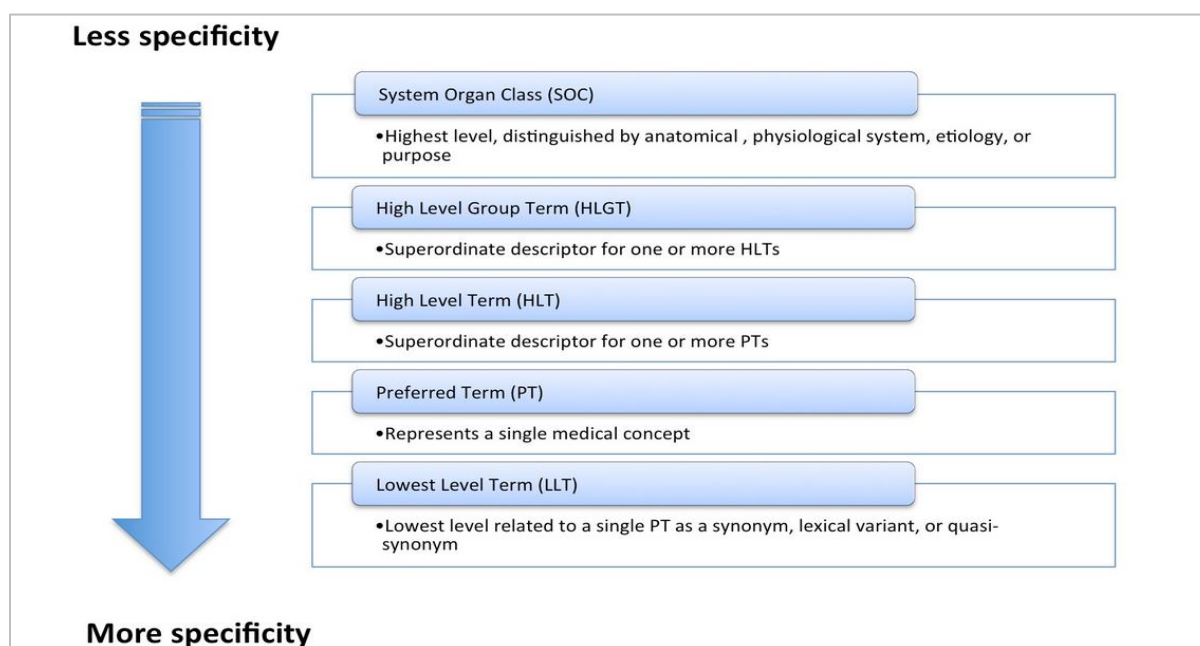
Après réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

IV.1.5 Typage des déclarations d'effets indésirables

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Chaque effet indésirable déclaré en 2023 a été codé selon cette terminologie en choisissant un terme spécifique (PT) et un terme plus général comme la « discipline médicale » (SOC). Un PT peut être rattaché à plusieurs SOC ; cependant, il a été décidé de ne prendre en compte qu'un seul SOC. Par exemple, une infection abdominale sera uniquement comptabilisée dans la catégorie « infections et infestations » et non pas dans la catégorie « affections digestives ». Le choix s'effectue par un postulat appliqué de façon systématique. Ces typologies sont renseignées par l'Agence de la biomédecine.

IV.1.6 Le délai de déclaration

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

Le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2023 et la date de constatation de l'événement indésirable est de 43 jours [extrêmes 0 – 506] ± 101 jours et une médiane à 16 jours.

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

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

Tableau BIOV2 : Evolution du délai entre la constatation et la déclaration des évènements indésirables de biovigilance entre 2019 et 2023

Année de la déclaration	Délai*				Nombre de déclarations
	<= 1 mois**]1 mois - 6 mois]]6 mois - 12 mois]	> 12 mois	
	%	%	%	%	N
2019	58.5%	28.4%	11.3%	1.7%	574
2020	57.8%	31.8%	8.3%	2.1%	424
2021	64.0%	27.1%	4.2%	4.7%	472
2022	65.2%	30.2%	3.4%	1.2%	497
2023	66.0%	29.5%	3.2%	1.3%	473

* 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 les déclarations « hors champ »

28 évènements ont été requalifiés comme étant « hors champ » après évaluation par le Pôle Sécurité Qualité des déclarations émises via l'application BIOVigie.

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

Pour rappel, les définitions des évènements de biovigilance sont les suivantes :

Incident (I)

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

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

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

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

Effet indésirable (EI)

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

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

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

IV.1.8 La biovigilance au sein des établissements

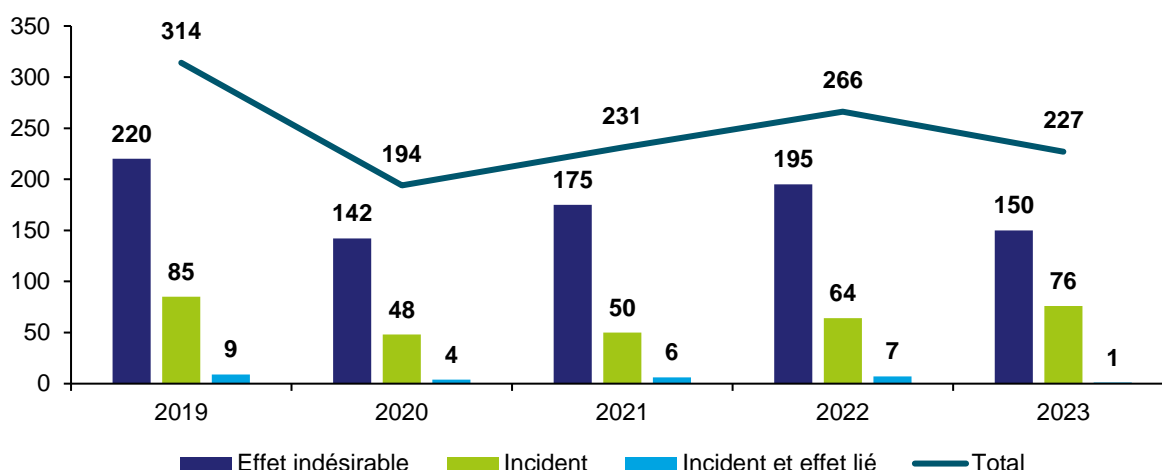
Le nombre de déclarations par centre est présenté dans les tableaux en [annexes 2 à 5](#). Les résultats y sont reportés par domaine (organes, tissus, cellules et lait) car les données d'activités sont très hétérogènes selon le type de greffe ou d'administration pour le domaine envisagé.

IV.2 Biovigilance organes

IV.2.1 Les données générales organes

Le nombre total d'événements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2023 est de 227 déclarations (soient 76 déclarations incidents, 150 déclarations d'effets indésirables et 1 déclaration incident et effet liés).

Histogramme BIOV4 : Evolution du nombre de déclarations « organes » de 2019 à 2023

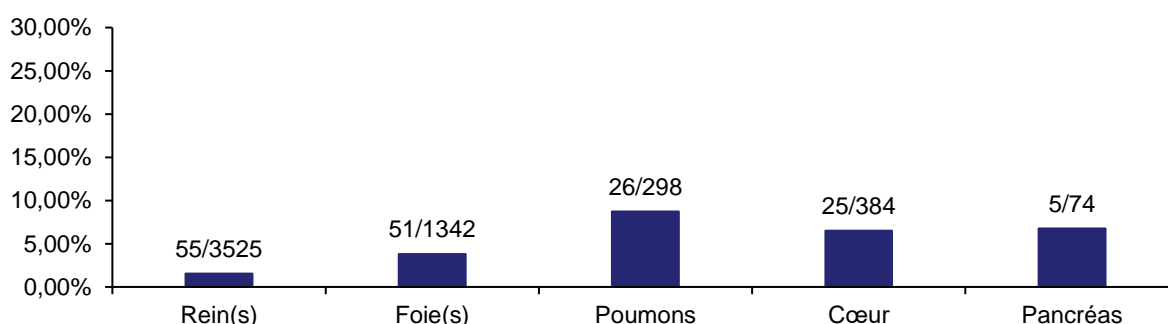


IV.2.2 Les effets indésirables organes

IV.2.2.1 Chiffres clés

L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total greffes réalisées est de 2,8% (soit 1 effet indésirable toutes les 35 greffes).

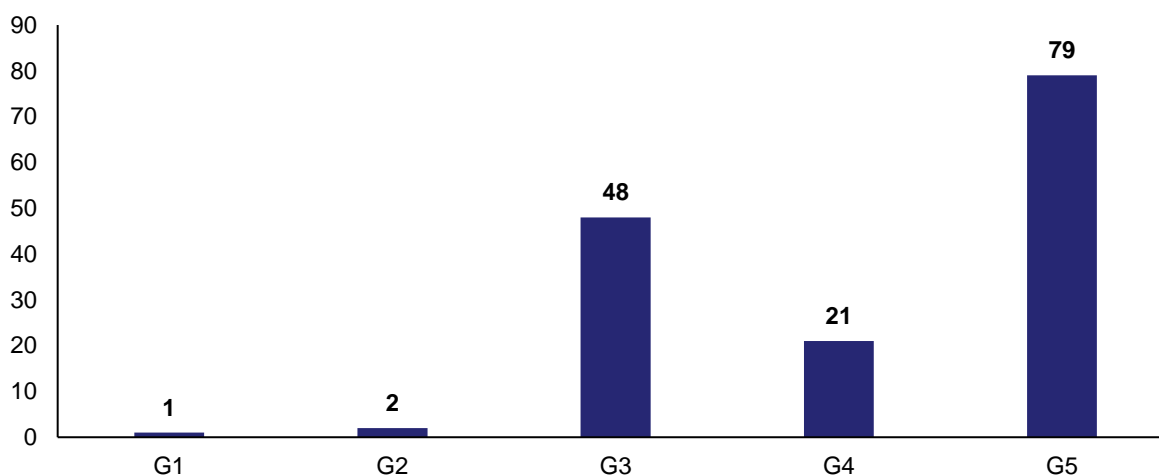
Histogramme BIOV5 : Répartition des EI déclarés par nombre de greffes et par type d'organes en 2023



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 2023



En post greffe d'organe, les événements déclarés sont le plus souvent cotés à partir de la gravité G3.

Imputabilité

Pour 10 événements, l'imputabilité de survenue au greffon a été cotée « probable » ou « certaine ».

- 2 événements receveurs rein : transmission du virus de la dengue (cet événement est détaillé ci-dessous), transmission d'une infection à CMV ;
- 5 événements receveurs foie : transmission d'un déficit en protéine C (x2), transmission d'une infection à HSV (gingivostomatite), transmission d'un sarcome à 5 ans post greffe, survenue d'un choc septique en post greffe immédiat ;
- 3 événements receveurs poumons : transmission de la tuberculose (x2, les deux receveurs d'un même donneur) ; survenue d'une infection à *Klebsiella pneumonia* en post greffe immédiat.

IV.2.2.2 Receveurs rein(s)

Les déclarations EI « organes reins » concernent 55 déclarations dont 31 pour le rein droit, 23 pour le rein gauche et 1 pour les greffes rénales de type mono bloc.

Typage

Les EI « organes reins » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV3 : EI receveurs rein(s) par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2023

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	29	Thrombose du greffon	15	7	0	22
		Choc hémorragique	1	1	1	3
		Dissection artérielle	0	1	0	1
		Hématome du rein	1	0	0	1
		Hémorragie	0	1	0	1
		Sténose de l'artère rénale	1	0	0	1

Infections et infestations	11	Infection à <i>Trichosporon</i>	0	3	0	3
		Pneumonie bactérienne	1	1	0	2
		Anévrisme mycotique	1	0	0	1
		Choc septique	0	1	0	1
		Colite à CMV	0	1	0	1
		Dengue	0	1	0	1
		Sarcome de Kaposi	0	1	0	1
		Septicémie	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	6	Dysfonctionnement primaire du greffon	2	0	0	2
		Défaillance d'une anastomose	1	0	0	1
		Lésion vasculaire	1	0	0	1
		Prise de greffe retardée	0	1	0	1
		Échec de greffe	1	0	0	1
Affections du système immunitaire	4	Allo-immunisation	0	1	0	1
		Rejet cellulaire aigu	0	1	0	1
		Rejet de greffe	1	0	0	1
		Rejet humoral	1	0	0	1
Affections cardiaques	2	Choc cardiogénique	1	0	0	1
		Tachycardie ventriculaire	1	0	0	1
Affections du système nerveux	1	Coma	1	0	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Cause de décès inconnue	1	0	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1	Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	0	1	0	1
Total	55		31	23	1	55

- Concernant la déclaration faisant état d'une infection par le virus de la dengue d'un receveur de rein, l'imputabilité de la survenue de cette pathologie a été cotée « probable » en lien avec le greffon. Le donneur a été initialement testé pour la dengue, car il était revenu 31 jours auparavant d'une zone à risque dengue. Les résultats ont retrouvé une sérologie positive (IgM et IgG positifs) et une PCR négative. Le receveur du rein gauche a présenté à 5 jours post greffe un syndrome fébrile dont l'exploration initiale est revenue négative ; il lui avait été prescrit en post greffe immédiat une antibiothérapie pour bactériémie à point de départ pulmonaire.

Le syndrome fébrile s'étant aggravé avec l'apparition de diarrhées glairo sanglantes, hématurie et thrombopénie, une PCR dengue a été pratiquée et est revenue positive.

L'évolution clinique du receveur est défavorable : syndrome d'activation macrophagique, détérioration neurologique, choc. Le patient est transféré en réanimation, mais alors que la prise en charge continue, il présente un arrêt cardio respiratoire non récupéré. L'autopsie du receveur est refusée par la famille. L'hypothèse évoquée par l'équipe est celle d'une myocardite virale due à la dengue.

Trois autres receveurs ont été greffés avec le même donneur : rein controlatéral, foie et poumons.

Une réunion avec les différents interlocuteurs concernés (équipe médicale donneur, coordination hospitalière ; équipes de greffe, laboratoire de virologie de qualification donneur, centre national de référence des arboviroses, établissement français du sang (EFS), ANSM, ARS) a été mise en place et animée par l'Agence de la biomédecine.

L'imputabilité au greffon a été discutée, il a été évoqué que si elle était retenue, il s'agirait d'un cas atypique, mais que la littérature avait fait état de virurie longue chez certains patients. De nouveaux examens complémentaires ont été envisagés.

Les autres receveurs du même donneur n'ont pas présenté de dengue clinique toutefois les résultats post greffe en regard de la dengue sont revenus positifs (cf. tableau ci-dessous).

Date de prélèvement échantillons	J3 pré greffe	J0	J8	J9	J15	J19	J20
Receveur rein gauche	Sérologie IgM négatif, IgG faiblement positif (réaction non spécifique ?)	Grefe	Sérologie IgM négatif, IgG négatif, Antigène NS1 positif PCR positive Dengue 2				
Receveur rein droit						Sérologie IgM négatif, IgG positif PCR positive (dengue non typable)	
Receveur hépatique	Sérologie IgM et IgG négatives PCR négative				Sérologie IgM positives (au seuil), IgG équivoques : séroconversion en cours PCR positive (faible), dengue non typable		
Receveur pulmonaire				Sérologie IgM et IgG négatives PCR négative			Sérologie IgM négatives, IgG positives : PCR négative

Au final, il n'a pas pu être mis en évidence sur les échantillons donneur la présence directe du virus (notamment sur les biopsies du greffon rénal gauche). A noter que le donneur avait été transfusé, mais l'enquête d'hémovigilance est revenue négative. Par ailleurs, les traitements immunosuppresseurs interfèrent probablement avec les contrôles sérologiques.

Voici ci-dessous, la conclusion du CNR :

« Au final, l'infection par le virus de la dengue chez 3 receveurs ayant été greffés avec des organes provenant d'un même donneur, lui-même, ayant une présomption forte d'infection récente par le virus de la dengue, peut difficilement être fortuite. La correspondance entre la séquence virale chez le receveur et les séquences des souches circulant dans la zone géographique fréquentée par le donneur renforce l'hypothèse de transmission par la greffe.

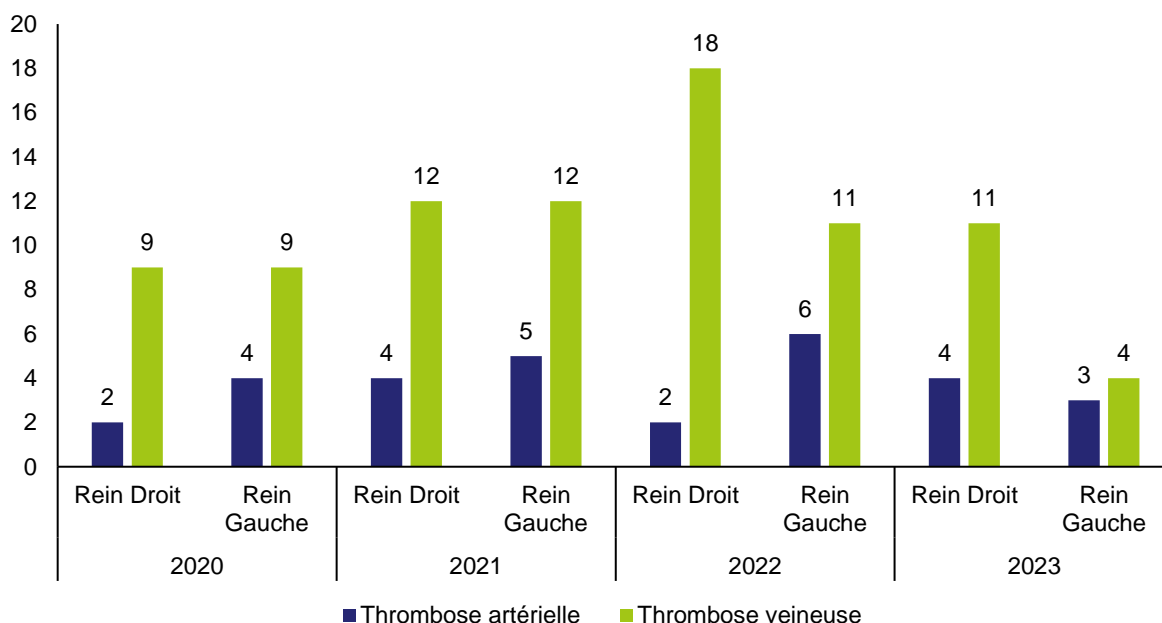
Les mécanismes de transmission potentiels sont la présence résiduelle de virus dans les tissus rénaux et hépatiques, persistants à la suite de l'infection récente. La présence du virus dans le sang n'a pas été retrouvée par PCR, et la biopsie rénale du donneur était négative en PCR. Ces résultats

négatifs ne permettent pas d'éliminer l'hypothèse de la persistance virale à bas bruit dans les organes greffés, mais ils rendent impossible une conclusion définitive. »

Dans les suites de cet événement, l'Agence de la biomédecine a saisi la DGS en vue de revoir les recommandations du Secproch concernant le risque dengue chez les donneurs de produits du corps humain (cf. chapitre [V.9 Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire \(Secproch\) du Haut conseil de la santé publique](#)).

- Les thromboses vasculaires des greffons rénaux représentent une part importante des déclarations de biovigilance en greffe rénale, aussi l'histogramme ci-dessous reprend plus spécifiquement l'origine vasculaire (artérielle ou veineuse) de ces thromboses.

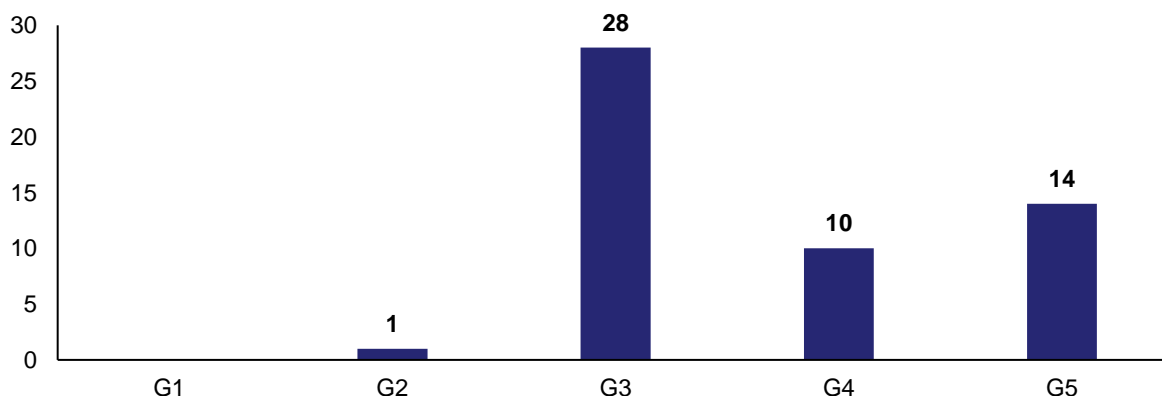
Histogramme BIOV7 : Origine vasculaire des thromboses des greffons rénaux de 2020 à 2023



Gravité

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

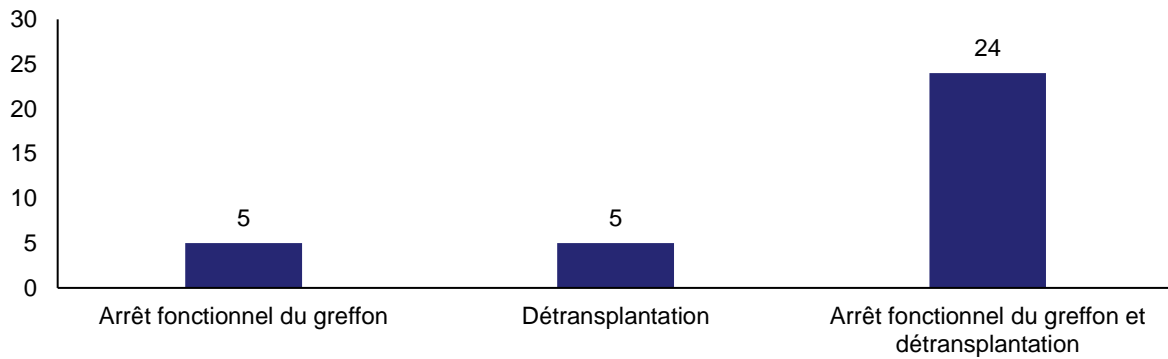
Histogramme BIOV8 : Répartition des effets indésirables « reins » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



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 2023



IV.2.2.3 Receveurs foie

Les déclarations EI « organes foie » concernent 51 déclarations dont 48 déclarations pour les greffons « foie total ou entier », 2 déclarations pour les greffons « foie gauche » et 1 déclaration pour les greffons « foie droit ».

Typage

Les EI « organes foie » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV4 : EI receveurs foie par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2023

El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Foie total ou réduit	Foie gauche	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	17	Choc hémorragique	9	1	10
		Hémorragie	2	0	2
		Choc	1	0	1
		Microangiopathie thrombotique	1	0	1
		Syndrome de réponse systémique inflammatoire	0	1	1
		Thrombose du greffon	1	0	1
		Thrombose porte	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	11	Dysfonctionnement primaire du greffon	7	0	7
		Nécrose de greffon par lésion de préservation	3	0	3
		Perforation gastrique	1	0	1
Infections et infestations	10	Choc septique	4	0	4
		Anévrisme mycotique	1	0	1
		Fongémie cryptococcique	1	0	1
		Gengivostomatite herpétique	1	0	1
		Hépatite B aigüe	1	0	1
		Infection à Plasmodium malariae	1	0	1
		Péritonite	1	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	6	Carcinome hépatocellulaire	1	0	1
		Carcinome hépatocellulaire récidivant	1	0	1
		Cholangiocarcinome	1	0	1
		Hyperplasie nodulaire focale	1	0	1
		Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	1	0	1
		Sarcome	1	0	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	2	Déficiences en protéine C	2	0	2
Affections cardiaques	1	Choc cardiogénique	1	0	1
Affections hépatobiliaires	1	Cholangite	1	0	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	Hypertension artérielle pulmonaire	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Cause de décès inconnue	1	0	1
Données non disponibles	1	Données non disponibles	1	0	1
Total	51		49	2	51

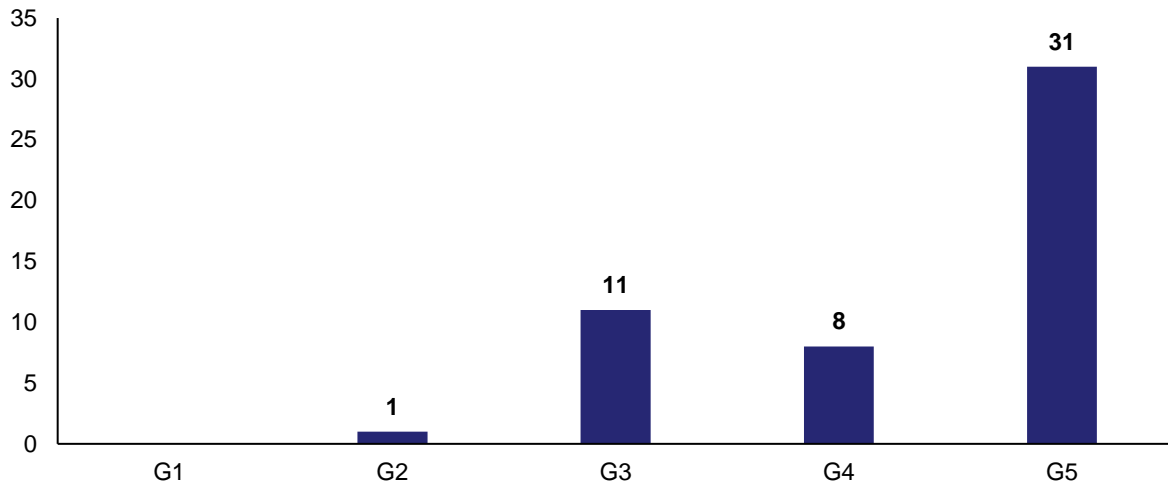
Concernant les pathologies infectieuses telles que le paludisme et l'hépatite B aigüe, il n'a pas été retrouvé de corrélation de survenue avec le greffon.

Concernant les diagnostics de déficiences en protéine C, l'imputabilité au greffon a été établie. A noter que concernant les enquêtes familiales qui pourraient être nécessaires dans les suites de la découverte de ce type de diagnostic, les textes ont évolué depuis décembre 2023 avec la parution du décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne.

Gravité

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

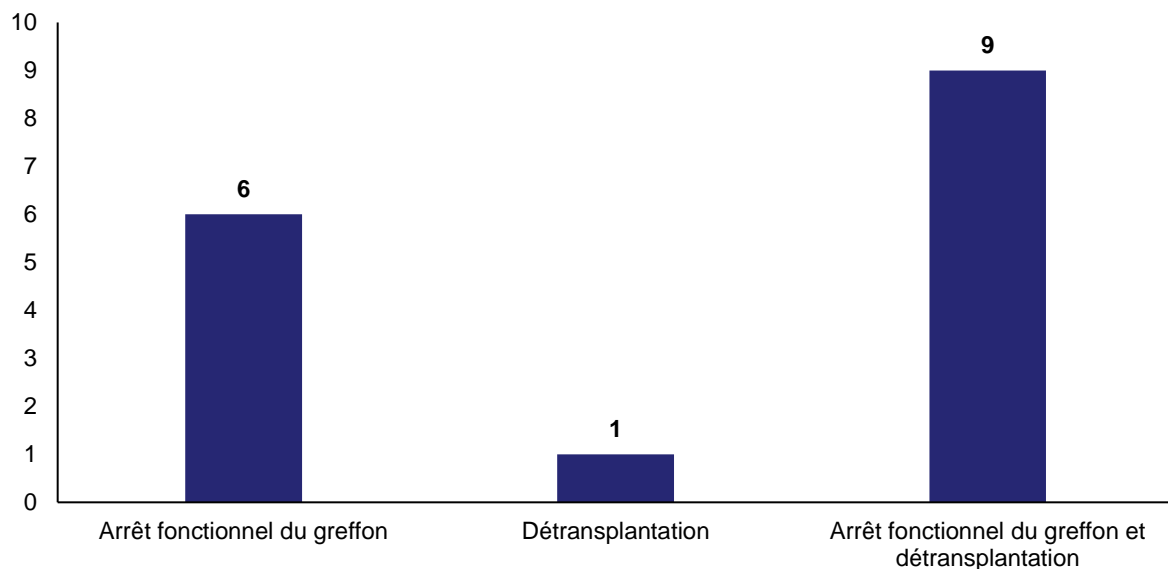
Histogramme BIOV10 : Répartition des effets indésirables « foie » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



Conséquences

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

Histogramme BIOV11 : Conséquences des effets indésirables « foie » déclarés en 2023



IV.2.2.4 Receveurs cœur

Les déclarations EI « organes cœur » concernent 25 déclarations.

Typage

Les EI « organes cœur » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV5 : EI receveurs cœur par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2023

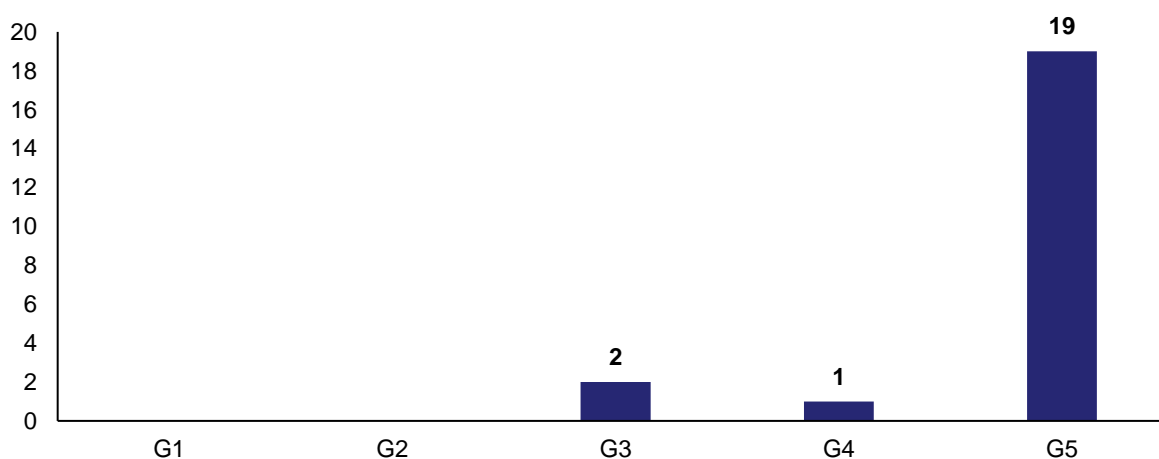
El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	6	Dysfonctionnement primaire du greffon	6
Affections cardiaques	5	Choc cardiogénique	4
		Tamponnade	1
Infections et infestations	5	Choc septique	2
		Fongémie cryptococcique	1
		Médiastinite	1
		Péritonite	1
Affections vasculaires	4	Choc hémorragique	3
		Accident vasculaire cérébral hémorragique	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	3	Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	2
		Adénocarcinome du poumon	1
Affections du système immunitaire	1	Rejet cellulaire aigu	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	Syndrome de détresse respiratoire aiguë	1
Total	25		25

La catégorie « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Dysfonctionnement primaire du greffon » (6 déclarations).

Gravité

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

Histogramme BIOV12 : Répartition des effets indésirables « cœur » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



IV.2.2.5 Receveurs poumons

Les déclarations EI « organes poumons » concernent 26 déclarations.

Typage

Les EI « organes poumons » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-après.

Tableau BIOV6 : EI receveurs poumons par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2023

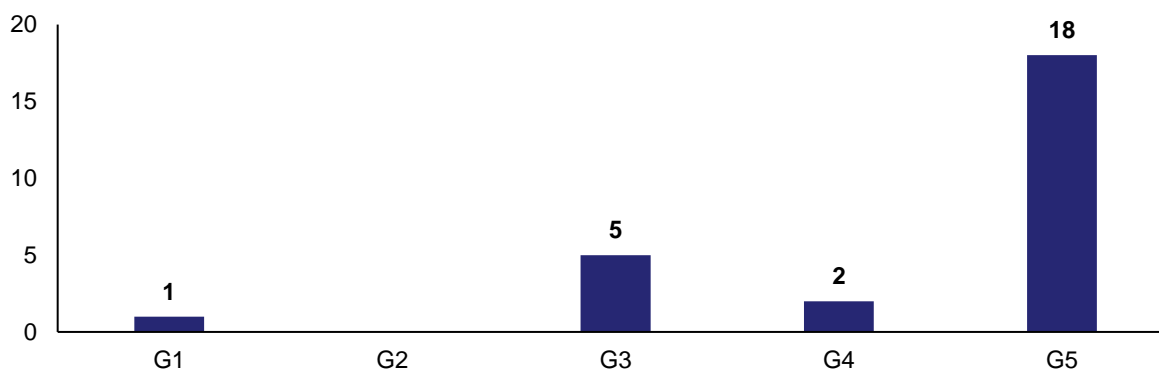
El Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	El Typo BIOVigie PT (cause principale)	Poumon Droit	Poumon Gauche	Bi-Poumons	Nombre de déclarations
Infections et infestations	10	Tuberculose aiguë	1	2	0	3
		Choc septique	0	0	2	2
		Mucormycose	0	0	2	2
		Hépatite B latente	0	0	1	1
		Infection au virus BK	0	1	0	1
		Pneumonie à Klebsiella	0	0	1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	4	Dysfonctionnement primaire du greffon	0	0	4	4
		Défaillance anastomose	0	1	0	1
		Sténose anastomotique	0	0	1	1
Affections vasculaires	4	Choc	0	0	2	2
		Choc hémorragique	0	0	1	1
		Thrombose veineuse pulmonaire	0	0	1	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	2	Adénocarcinome du poumon	1	0	0	1
		Mésothéliome pleural	0	0	1	1
Affections cardiaques	1	Choc cardiogénique	0	0	1	1
Affections du rein et des voies urinaires	1	Insuffisance rénale aiguë	0	0	1	1
Affections gastro-intestinales	1	Pancréatite	0	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	1	Cause de décès inconnue	0	0	1	1
Total	26		2	4	20	26

La catégorie « Lésions, intoxications et complications liées aux procédures » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Dysfonctionnement primaire du greffon » (4 déclarations).

Gravité

L'histogramme 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 BIOV13 : Répartition des effets indésirables « poumons » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



IV.2.2.6 Receveurs cœur-poumons

Il n'y a pas eu de déclarations concernant un EI « organes cœur-poumons » en 2023.

IV.2.2.7 Receveurs pancréas

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

Typage

Les EI « organes pancréas » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Tableau BIOV7 : EI receveurs pancréas par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2023

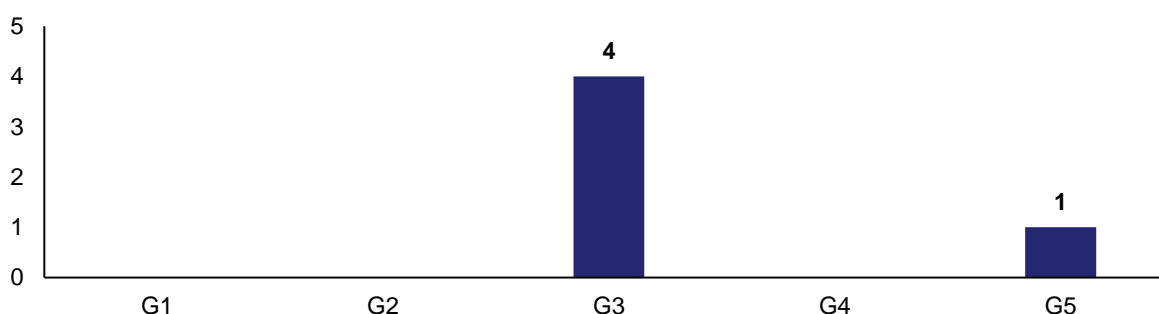
EI Typo BIOVigie SOC (cause principale)	Total	EI Typo BIOVigie PT (cause principale)	Nombre de déclarations
Affections vasculaires	5	Thrombose du greffon	4
		Choc hémorragique	1
Total	5		5

La catégorie « Affections vasculaires » regroupe le plus grand nombre de déclarations d'EI notamment la typologie « Thrombose du greffon » (4 déclarations).

Gravité

L'histogramme 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](#)).

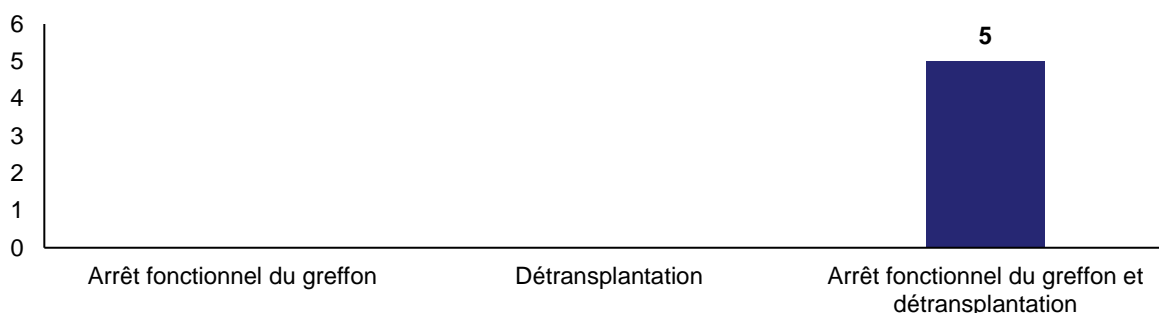
Histogramme BIOV14 : Répartition des effets indésirables « pancréas » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



Conséquences

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

Histogramme BIOV15 : Conséquences des effets indésirables « pancréas » déclarés en 2023



IV.2.2.8 Receveurs multigreffes

Les déclarations EI de receveurs bénéficiant d'une multigreffe concernent 10 déclarations.

Typage

Les EI multigreffes déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Pour ce tableau, deux cas de figure sont possibles :

- Soit l'EI ne s'est manifesté que sur un seul des organes greffés, par exemple, thrombose du greffon pancréatique uniquement dans le cadre d'une bigreffe pancréas-rein et dans ce cas-là ; l'organe atteint est celui de la colonne 1 ;
- Soit l'EI est plus général, par exemple choc hémorragique et concerne les deux organes greffés qui ont été reportés sans ordre particulier dans les 2 colonnes des greffons concernés.

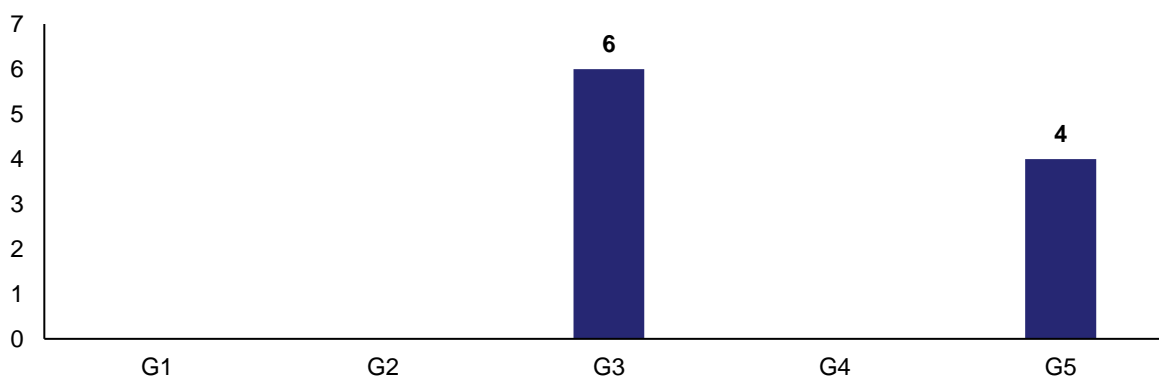
Tableau BIOV8 : EI receveurs multigreffes par SOC et PT/LLT (MedDRA) en 2023

Organes	EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	Nombre de déclarations
Coeur- Foie	Affections vasculaires	Choc hémorragique	1
	Infections et infestations	Fongémie cryptococcique	1
Coeur- Rein	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	1
Foie-Rein	Données non disponibles	Données non disponibles	1
Pancréas- Rein	Affections vasculaires	Thrombose du greffon	4
		Choc hémorragique	1
Poumon- Foie	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement primaire du greffon	1
	Total		10

Gravité

L'histogramme 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 BIOV16 : Répartition des effets indésirables « multigreffes » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



IV.2.2.9 Autres greffes

Il n'y a pas eu de déclarations d'EI concernant « autres greffes » (intestins, ...).

IV.2.2.10 Donneurs vivants

En 2023, une déclaration fait mention de deux effets indésirables à la fois, un effet chez le donneur vivant de rein (choc hémorragique d'évolution défavorable) et une thrombose veineuse du greffon avec détransplantation chez le receveur.

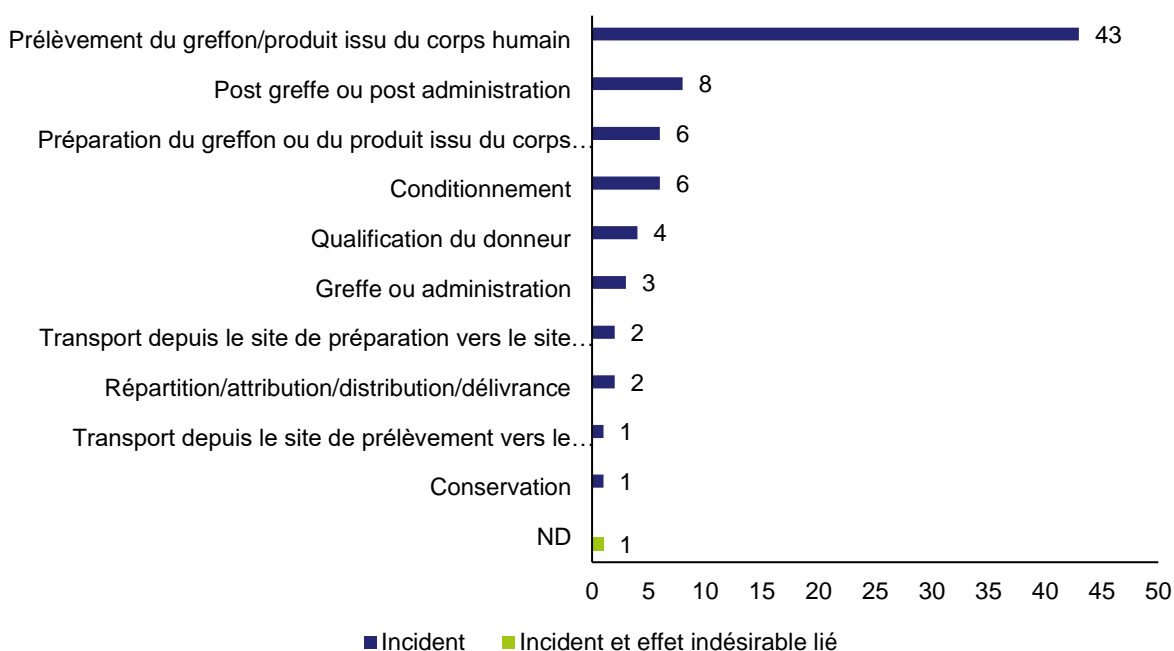
IV.2.3 Les incidents organes

IV.2.3.1 Chiffres clé incidents organes

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « organes » déclarés au cours de l'année 2023 est de 77 déclarations (soient 76 déclarations incidents et 1 déclarations incident et effet lié).

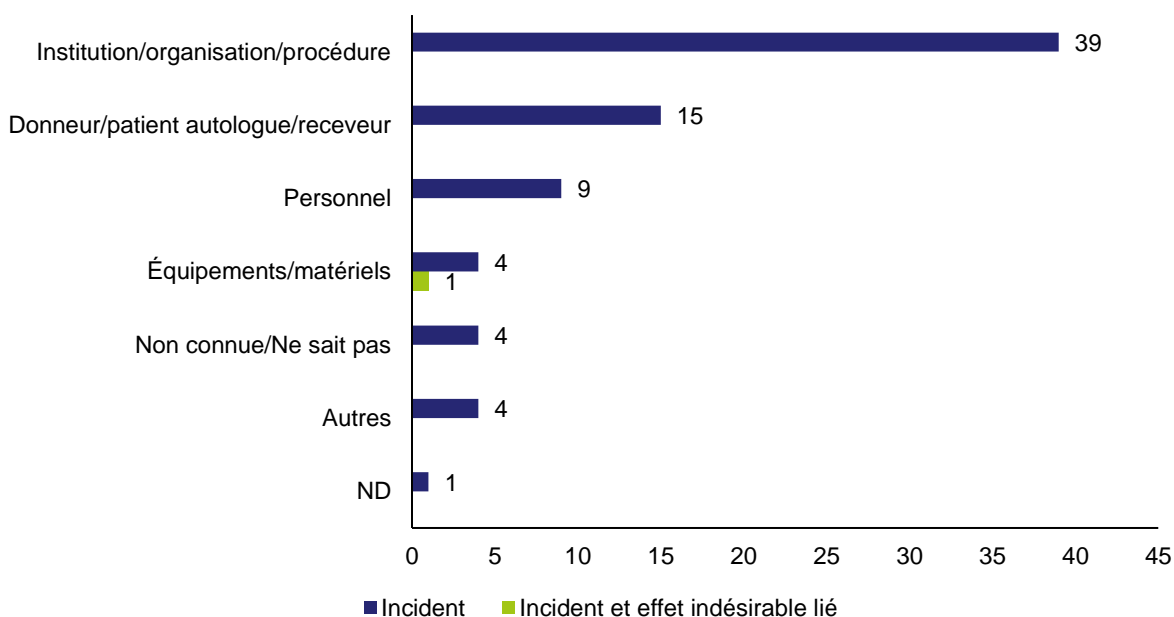
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée ci-dessous.

BIOV17 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2023



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

Histogramme BIOV18 : Répartition des incidents par cause en 2023



IV.2.3.2 Répartition des incidents par thématiques

Un thesaurus des thématiques identifiées dans les déclarations organes de biovigilance a été mis en place en 2023.

La répartition des incidents déclarés en 2023 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV9 : Répartition des incidents « organes » par thématiques en 2023

Thématiques Organe	Nombre de déclarations
Lésions vasculaires du greffon	16
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement, du transport ou de la greffe	14
Information post don	12
Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)	9
Incidents relatifs à l'installation de la CRN	8
Autres	6
Autres lésions chirurgicales	3
Conditionnement inapproprié des greffons	3
Découverte d'une anomalie du greffon : à l'exception des cancers	3
Non disponibilité des tests de sécurité sanitaire ou des examens complémentaires requis	2
Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons	1
Résultat(s) erronés du bilan donneur	1

a. Contamination du liquide de transport du greffon

Les contaminations infectieuses des liquides de conservation (à agents bactériens seuls, à agents fongiques seuls ou à agents bactériens et fongiques) ne sont pas enregistrées dans la base de biovigilance. Elles sont colligées dans une autre application opérationnelle de l'Agence de la biomédecine, CRISTAL Green. C'est pourquoi bien que répondant à la définition d'un incident de biovigilance, elles ne sont pas reportées au total des incidents.

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

Tableau BIOV10 : Contamination à agents bactériens et fongiques des liquides de conservation enregistrés dans les outils opérationnels de l'Agence de la biomédecine

Organes	Liquide de conservation positif à bactéries	Liquide de conservation positif à agents fongiques	Liquide de conservation positif à agents fongiques et bactéries	Total
Cœur	79	1	0	80
Cœur poumons	1	0	0	1
Foie	895	21	54	970
Intestin	0	0	0	0
Pancréas	73	5	2	80
Poumon	183	4	45	232
Rein	835	25	19	879
Tous organes confondus	2066	56	120	2242

b. Lésions vasculaires du greffon

Cette typologie d'incident représente 16 déclarations en 2023. La plupart de ces incidents concernent des lésions sur les greffons rénaux et aboutissent à la non-utilisation des greffons concernés. La mise en place d'une enquête et l'identification de mesures correctives dans les suites de ces incidents n'est pas toujours facile, car elle implique plusieurs acteurs, l'équipe de l'établissement de prélèvement, l'équipe de prélèvement effective et l'équipe de greffe. Il est important de préciser que la biovigilance n'est pas la recherche de la faute mais la recherche d'une solution qui évitera que l'événement ne se reproduise. Dans ce contexte, il est important que les équipes prennent un temps de concertation et d'analyse.

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

Cette typologie d'incident représente 14 déclarations en 2023. Ces événements sont le fait de problématiques organisationnelles constatées pendant le prélèvement (demande de vaisseaux supplémentaires non comprise par le chirurgien préleveur, absence du tube de sang donneur pour le contrôle ultime pré-greffe, retrouvé dans un second temps...), pendant la préparation (utilisation de matériels périmés pour la machine à perfuser, de liquide inadapté pour le rinçage...), pendant le transport (retard des équipes au prélèvement, ...), et lors de la répartition (impossibilité de transmission des images anonymisées dans le cadre d'un PMOT). Pour quatre de ces événements, les greffons concernés n'ont pas pu être greffés.

d. Information post don

Cette typologie d'incident représente 12 déclarations en 2023. Il s'agit de la découverte d'une information concernant le donneur ou le don, de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des receveurs.

Découverte d'un carcinome urothélial chez le donneur vivant de rein 5 ans après la greffe. L'analyse onco-génétique est en faveur d'un syndrome de Lynch chez le donneur.	Receveur rein gauche Décision en RCP d'une surveillance par imagerie tous les ans.
Découverte pendant le prélèvement du donneur de deux nodules au niveau de l'estomac et du péritoine. L'analyse anatomopathologique met en évidence une tumeur stromale gastro-intestinale.	Receveur rein gauche Décision de la réunion onco-transplantation d'une surveillance par scan TP à 3 mois et 12 mois post greffe. Receveur foie Décision d'une surveillance par imagerie tous les 6 mois.
Découverte pendant la greffe d'une sténose du greffon et de la présence de nombreux kystes. L'analyse anatomopathologique met en évidence un aspect fortement évocateur d'un adénome papillaire, mais difficulté à trancher sur la présence d'une capsule, la conclusion est de considérer la lésion comme un carcinome papillaire débutant.	Receveur rein gauche Décision d'une surveillance par imagerie tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans pendant 10 ans. Receveur foie Pas de décision spécifique de suivi en rapport avec ce signalement.
Transmission a posteriori de la greffe de résultats sérologiques HHV8 positifs chez le donneur, sérologie pratiquée sans signe d'appel donneur à titre systématique. Pas de PCR possible sur les échantillons restants.	Receveur rein gauche Décision de ne pas pratiquer de bilan HHV8 en l'absence de symptomatologie. Receveur rein droit Sérologie HHV8 négative. Receveur foie PCR HHV8 négative.

Découverte pendant la préparation du greffon rénal (RD) d'une lésion suspecte dont l'examen anatomopathologique met en évidence un carcinome rénal capillaire.	Receveur rein gauche Décision d'une surveillance par imagerie tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois.
Découverte pendant le prélèvement sur le greffon rénal gauche d'un kyste induré, l'examen extemporané de la lésion réséquée met en évidence une prolifération tumorale d'architecture en partie papillaire.	Receveur foie Décision de la surveillance post greffe habituelle. Receveur cœur Décision de la surveillance post greffe habituelle.
Découverte pendant le prélèvement sur le greffon rénal gauche d'une lésion dont l'analyse anatomopathologique met en évidence un carcinome rénal à cellules claires. La greffe est annulée.	Receveur foie Décision de la surveillance post greffe habituelle.
Information par le médecin traitant a posteriori du don d'un suivi hématologique depuis 8 ans pour gammopathie monoclonale IgG Kappa.	Receveur rein droit Evolution clinique satisfaisante.
Découverte pendant le prélèvement d'une lésion sur la vésicule ; l'examen anatomopathologique met en évidence un adénocarcinome biliaire moyennement à peu différencié. Le scanner du donneur a été interprété par une plateforme de téléradiologie. Une RMM est mise en place dans les suites de l'événement. Des mesures correctives sont décidées : <ul style="list-style-type: none"> - Création d'une seconde lecture dans le cadre des prélèvements multiorganes : cette relecture sera générée automatiquement lors de la demande initiale, et sera uniquement focalisée sur la recherche de contre-indication à la transplantation. - Un second compte-rendu sera réalisé et accessible sur le portail téléradiologique (comme pour les bodyscanner), et le médecin averti par téléphone en cas de contre-indication identifiée sur le bilan scanographique à la transplantation. 	Receveur foie Décision de la réinscription sur la liste de greffe de greffe, nouvelle transplantation trois semaines plus tard. Résultats anatomopathologiques du 1 ^{er} greffon : localisation intrahépatique, en regard du lit vésiculaire, d'un adénocarcinome de type biliaire. Décision d'une surveillance par imagerie tous les 3 mois la première année post greffe, puis minimum tous les 6 mois en fonction des résultats et évolution les années suivantes.
Mise en évidence sur l'analyse anatomopathologique d'un greffon rénal (RG) détransplanté à J17 d'une néoplasie kystique multiloculaire à cellules claires.	Receveur rein droit Décision en staff uro-onco d'un suivi annuel par IRM du transplante et rein natif. Receveur foie Pas de retour d'information du CLB.
Découverte pendant le prélèvement d'une lésion du cholédoque dont l'examen	Receveur foie

<p>anatomopathologique met en évidence un adénocarcinome peu à moyennement différencié.</p>	<p>Décision de la réinscription sur la liste de greffe, nouvelle transplantation deux semaines plus tard. Receveur rein droit Evolution clinique satisfaisante. Receveur rein gauche Evolution clinique satisfaisante.</p>
<p>Découverte pendant le prélèvement de formations ganglionnaires lombo aortiques dont l'examen anatomopathologique met en évidence un lymphome folliculaire (ancien, grade 1-2 de l'OMS).</p>	<p>Receveur cœur Pas de retour d'information du CLB.</p>

e. Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)

Cette typologie d'incident représente 9 déclarations en 2023. Ces déclarations concernent toutes des greffons rénaux (décapsulation, hématome, du greffon, uretère pelé, ...).
Pour sept de ces événements, les greffons concernés n'ont pas pu être greffés.

f. Incidents relatifs à l'installation de la CRN

Cette typologie d'incident représente 8 déclarations en 2023. Tous ces événements ont entraîné une perte du greffon concerné.

Les mécanismes décrits relèvent notamment des problématiques suivantes : échec de canulation, défaut de positionnement du ballon, mobilisation des clamps entraînant des plaies vasculaires, constatation d'une chute du débit de la CRN sans explication avérée.

g. Autres

Pour 6 déclarations, il n'a pas été retrouvé de catégorie spécifique pour les typer ; il s'agit d'événements rares.

Ces incidents ont concerné :

- Une problématique de disponibilité de matériel spécifique pour l'intervention. En effet, l'équipe d'anesthésie a demandé l'utilisation d'un bistouri électrique bipolaire (car le receveur est porteur d'un pacemaker intracardiaque Micra®) or pour la greffe, il n'est envisagé que l'utilisation d'un bistouri électrique monopolaire. Il est finalement décidé juste avant l'intervention de ne pas poursuivre la greffe et le greffon rénal est reproposé, mais n'est accepté par aucune équipe ;
- Une problématique de canule de cardioplégie obstructive sur le greffon cardiaque ayant rendu la transplantation impossible ;
- La constatation d'un aspect anormal du liquide de rinçage d'un greffon hépatique sans retentissement sur le greffon ;
- La rupture d'anonymat donneur receveur du fait de l'oubli d'un dossier médical dans la chambre du receveur ;
- L'inversion gauche/droite d'un greffon rénal constatée à l'arrivée au centre receveur ;
- La perte de la cellulothèque donneur d'un établissement préleveur dans les suites du débranchement d'un congélateur et sans que l'alarme n'ait fonctionné.

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

Cette typologie d'incident représente 4 déclarations en 2023 et concerne la découverte de plusieurs types d'anomalies : il peut s'agir par exemple, de malformations vasculaires non visualisées initialement, de lésions infectieuses, ...

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

i. Autres lésions chirurgicales

Cette typologie d'incident représente 3 déclarations en 2023.

Il s'agit essentiellement de lésions vasculaires, voisines du site de prélèvement (plaie aortique, plaie de la veine hypogastrique, ...).

Tous ces événements ont entraîné une perte de greffons.

j. Conditionnement inapproprié des greffons

Cette typologie d'incident représente 3 déclarations en 2023.

Il s'agit d'un incident pour lequel le greffon a été réceptionné « gelé » et non greffé et de deux incidents pour lesquels il est constaté que la température dans la boîte de transport est trop élevée (oubli de refroidir les plaques, glace mal tassée, ...) mais greffés. Pour un des receveurs, il y a une absence de reprise de fonction, pour l'autre, pas de réponse du CLB.

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

Cette typologie d'incident représente 2 déclarations en 2023 (absence du tube de contrôle ultime avant l'intervention, pas de retentissement receveur et absence de réalisation des prélèvements infectieux du bilan donneur, ECBU et examen cytot bactériologique des crachats).

l. Autres typologies d'événements

Résultat(s) erronés du bilan donneur (1 déclaration)

Cette typologie d'incident représente 1 déclaration en 2023.

Il s'agit d'une erreur de typage HLA découverte juste avant la réalisation de la greffe du greffon rénal droit alors que les autres greffons (cœur, poumons, foie et rein gauche) ont déjà été greffés. Il est ainsi découvert que le groupe HLA d'un autre donneur a été saisi par erreur dans CRISTAL. Une recherche d'immunisation des différents receveurs est réalisée en urgence ; les receveurs cœur, foie et poumons ne sont pas immunisés. Le receveur rein gauche possède des anticorps anti HLA dirigés contre le donneur, mais le cross match du jour de la greffe est négatif. La biopsie du greffon réalisée 3 mois après la greffe ne retrouve aucun signe de rejet. Une RMM est décidée après cet incident. Des causes de survenue sont identifiées ; il s'agit notamment d'une problématique informatique (double logiciel) et d'une non prise en compte d'un message d'erreur et des mesures correctives sont mises en place.

Incidents relatifs aux machines de perfusion des greffons (1 déclaration)

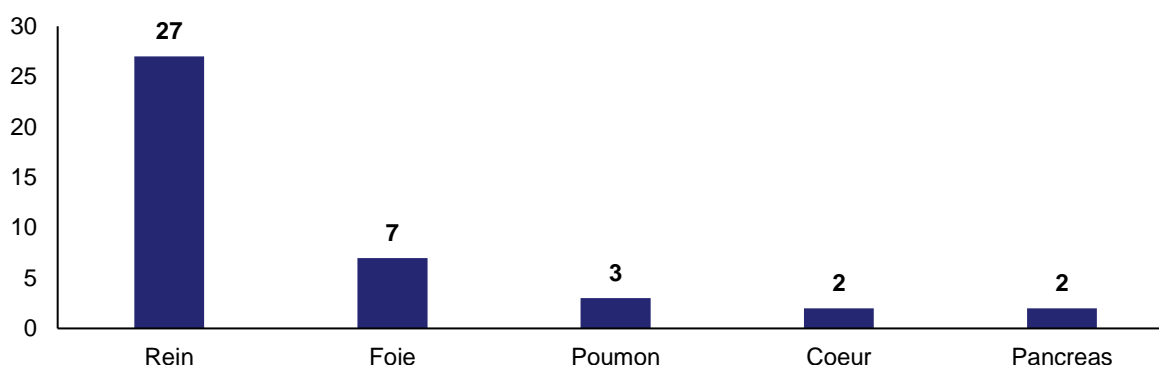
Cette typologie d'incident représente 1 déclaration en 2023. Il est constaté à l'arrivée du greffon au centre de greffe que la machine à perfusion est arrêtée. Le rein est toutefois greffé. Il n'y a pas d'autres informations concernant cet événement.

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

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

Histogramme BIOV19. Nombre de déclarations incidents ayant entraîné une perte de greffons par type de greffon concerné en 2023



Du fait des nombreuses déclarations de biovigilance rapportant des pertes de greffons et tel que demandé dans le plan ministériel pour le prélèvement et la greffe 2022-2026¹, l'Agence de la biomédecine a mené une réflexion (cf. [chapitre V.6 Les pertes de greffons](#)) dans le but de :

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

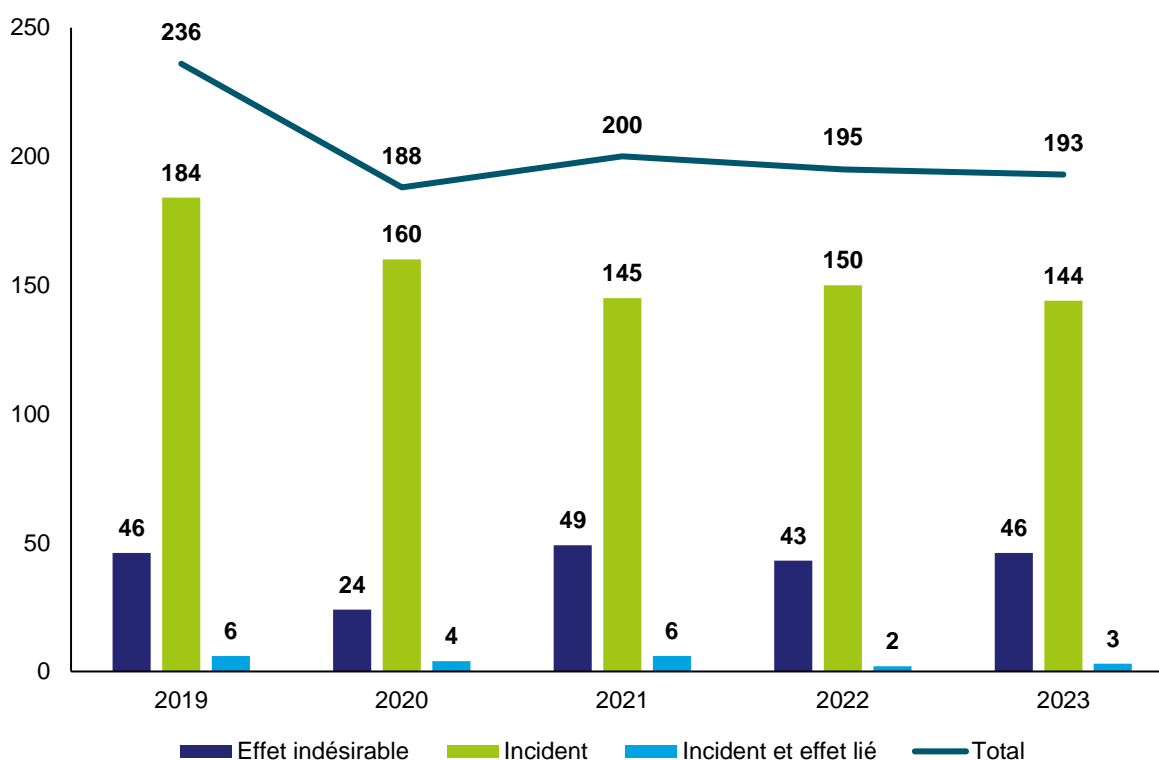
IV.3 Biovigilance cellules

IV.3.1 Les données générales cellules

En 2023, 193 déclarations de biovigilance « cellules » (46 déclarations d'effets indésirables, 144 déclarations d'incidents et 3 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

¹ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/plan_ministeriel_2022-2026_pour_le_prelevement_et_la_greffe_d_organes_et_de_tissus.pdf

Histogramme BIOV20 : Evolution du nombre de déclarations « cellules » entre 2019 et 2023

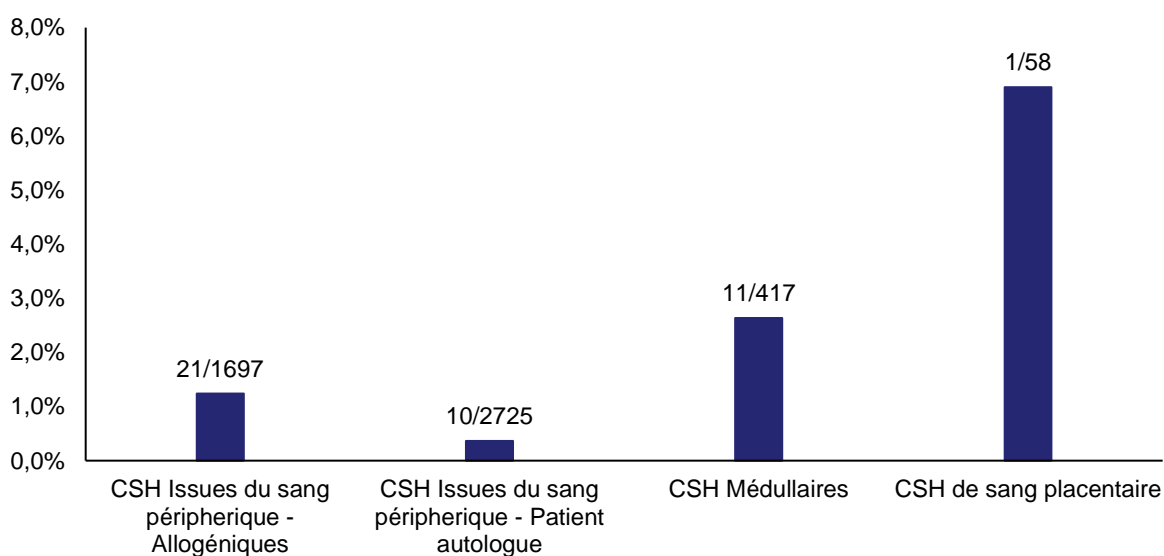


IV.3.2 Les effets indésirables cellules

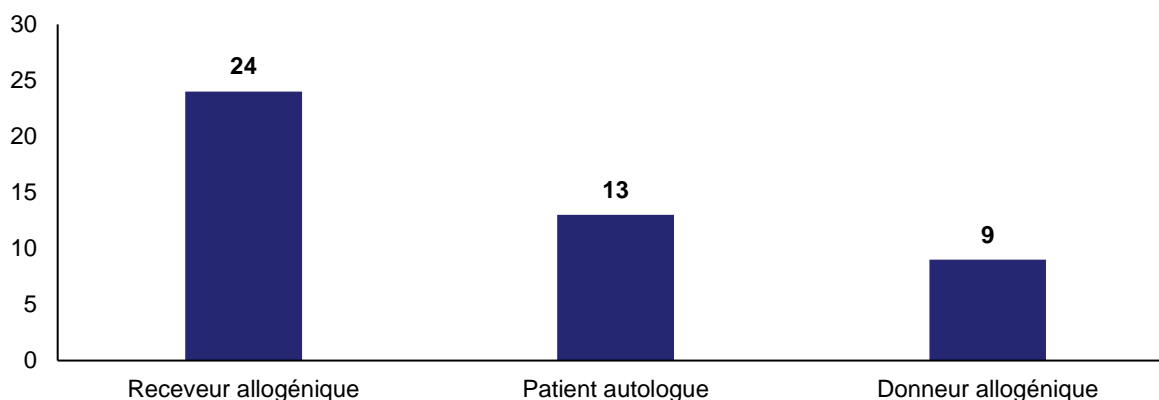
IV.3.2.1 Chiffres clés

L'histogramme ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés, toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 1% (soit 1 effet indésirable toutes les 100 greffes).

Histogramme BIOV21 : Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)



Histogramme BIOV22 : Répartition des effets indésirables « cellules » par personne concernée en 2023



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

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

IV.3.2.2 Les EI donneurs allogéniques

Typage

Les EI « donneurs » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-après.

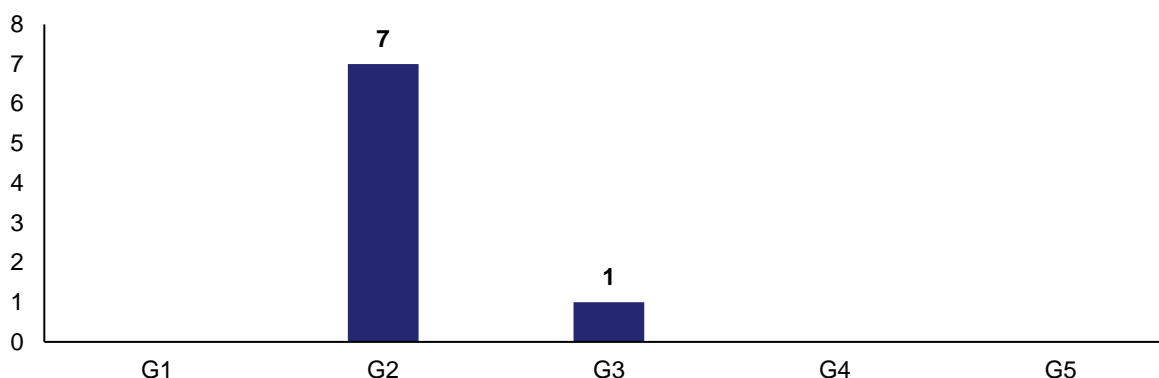
Tableau BIOV11 : EI cellules donneurs par SOC et par PT (MedDRA) et par type de cellules prélevées en 2023

EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	CSP allogénique en non-apparenté	CSP allogénique en intra-familial	Total
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Réaction au citrate	1	1	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	0	2	2
	Hématome au site du cathéter	1	1	2
Affections cardiaques	ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire)	0	1	1
Affections du système nerveux	Sclérose en plaque	0	1	1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	0	1	1
Total		2	7	9

Gravité

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

Histogramme BIOV23 : Répartition des effets indésirables « donneurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



IV.3.2.3 Les EI patients autologues

Typage

Les EI « patients autologues » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

Les patients autologues peuvent présenter des effets indésirables, soit au moment du prélèvement (CSP pour autogreffe ou cellules mononucléées pour photochimiothérapie ou CAR T Cells), soit lors de l'injection du produit de thérapie cellulaire (autogreffe et photochimiothérapie extracorporelle). A noter que l'injection des CAR T cells relève de la pharmacovigilance.

En 2023, les EI survenus au prélèvement représentent 6 déclarations dont les typologies sont identifiées par une * dans le tableau ci-dessous : 5 déclarations concernent le prélèvement de CSP, 1 déclaration le prélèvement de CSH médullaire.

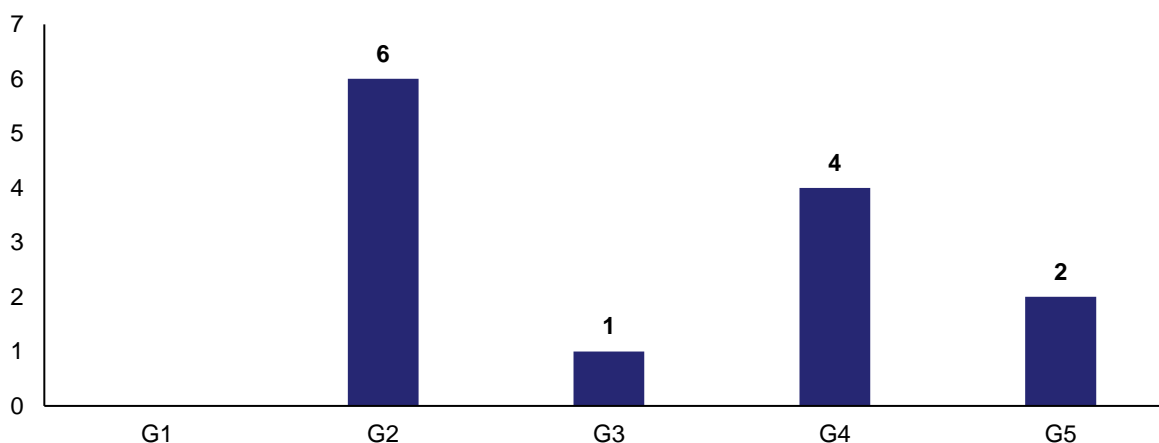
Tableau BIOV12 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT (MedDRA) en 2023

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	3	0	3
	Choc anaphylactique	1	0	1
	Œdème de Quincke*	1	0	1
Infections et infestations	Choc septique	1	2	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Réaction au citrate*	3	0	3
Affections vasculaires	Choc hypovolémique*	1	0	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rupture de la rate*	1	0	1
Total		11	2	13

Gravité

L'histogramme ci-après présente la distribution des déclarations d'EI « patients autologues » en fonction de leur gravité finale (cf. [chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations](#)).

Histogramme BIOV24 : Répartition des effets indésirables « patients autologues » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



IV.3.2.4 Les EI receveurs allogéniques

Typage

Les EI « receveurs allogéniques » déclarés en 2023 sont classés selon MedDRA dans le tableau ci-dessous.

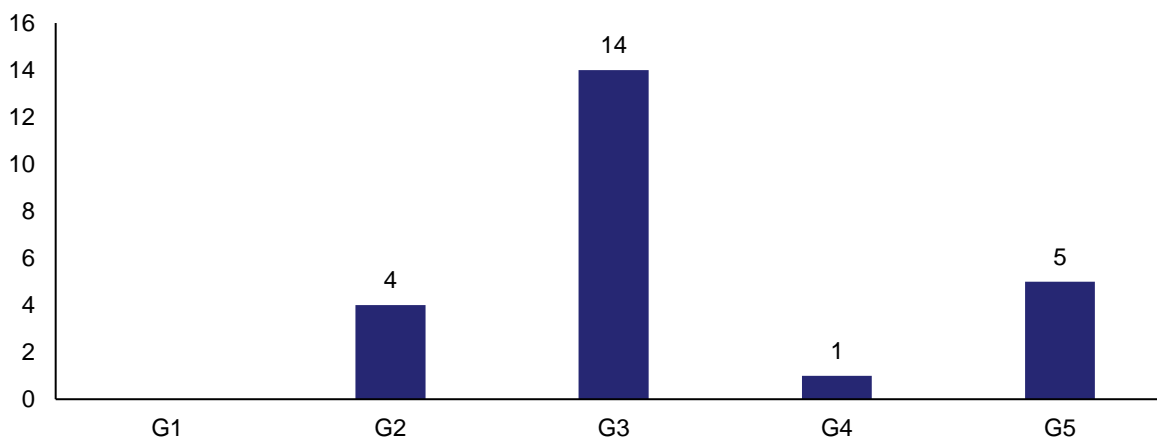
Tableau BIOV13 : EI cellules receveurs par SOC et par PT (MedDRA) en 2023

EI Typo BIOVigie SOC	EI Typo BIOVigie PT	CSH Médullaires	CSH Issues du sang périphérique	CSH de sang placentaire	Total
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Échec de prise de greffe	3	1	1	5
	Prise de greffe retardée	2	1	0	3
	Rupture de la rate	0	1	0	1
Affections congénitales, familiales et génétiques	Anomalie cytogénétique	0	1	1	2
Affections vasculaires	Maladie veino-occlusive	1	1	0	2
	Hémorragie cérébrale	0	1	0	1
	Microangiopathie thrombotique	1	0	0	1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Lymphome lié au virus d'Epstein-Barr	0	2	0	2
	Cancer métastatique de l'œsophage	0	1	0	1
	Carcinome neuroendocrine	0	1	0	1
	Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile	0	0	1	1
	Mélanome métastatique	0	1	0	1
Affections du système immunitaire	Rejet de greffe de moelle osseuse	0	1	0	1
	Réaction post-transfusionnelle du greffon	0	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	1	0	0	1
Total		8	13	3	24

Gravité

L'histogramme ci-dessous présente la distribution des déclarations d'EI « patients autologues » en fonction de leur gravité finale (cf. [chapitre III.1.3 Gravité et conséquences des déclarations](#)).

Histogramme BIOV25 : Répartition des effets indésirables « receveurs allogéniques » selon le niveau de gravité déclarés en 2023



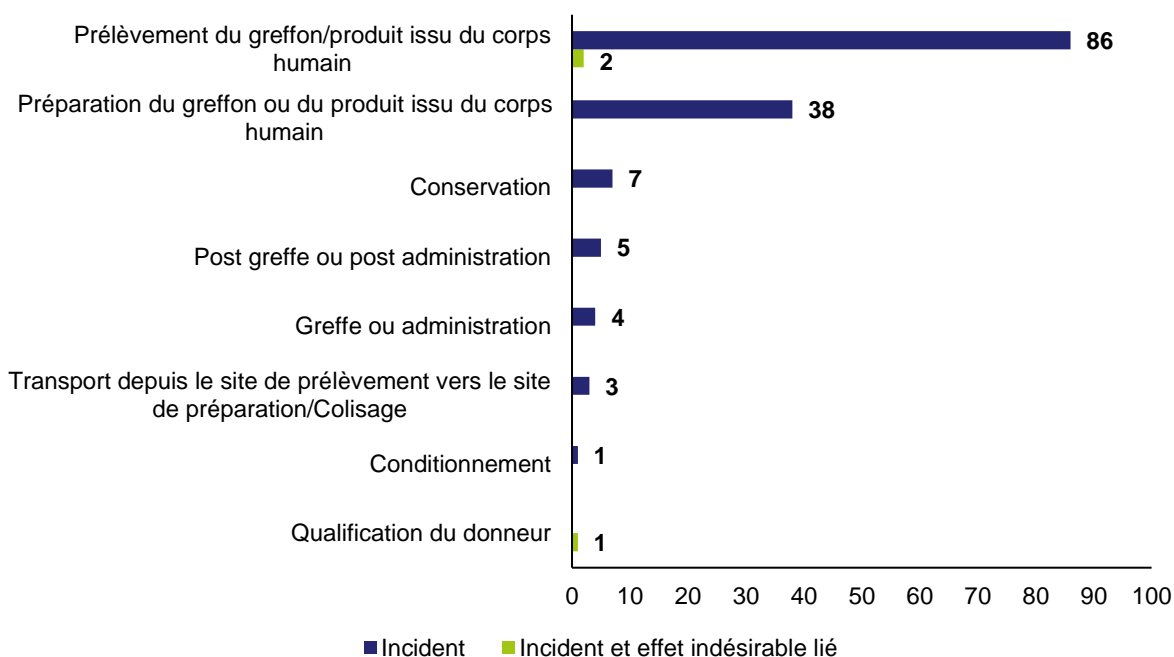
IV.3.3 Les incidents cellules

IV.3.3.1 Données chiffrées

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « Cellules » déclarés au cours de l'année 2023 est de 147 déclarations (soient 144 déclarations incidents et 3 déclarations incidents et effets liés).

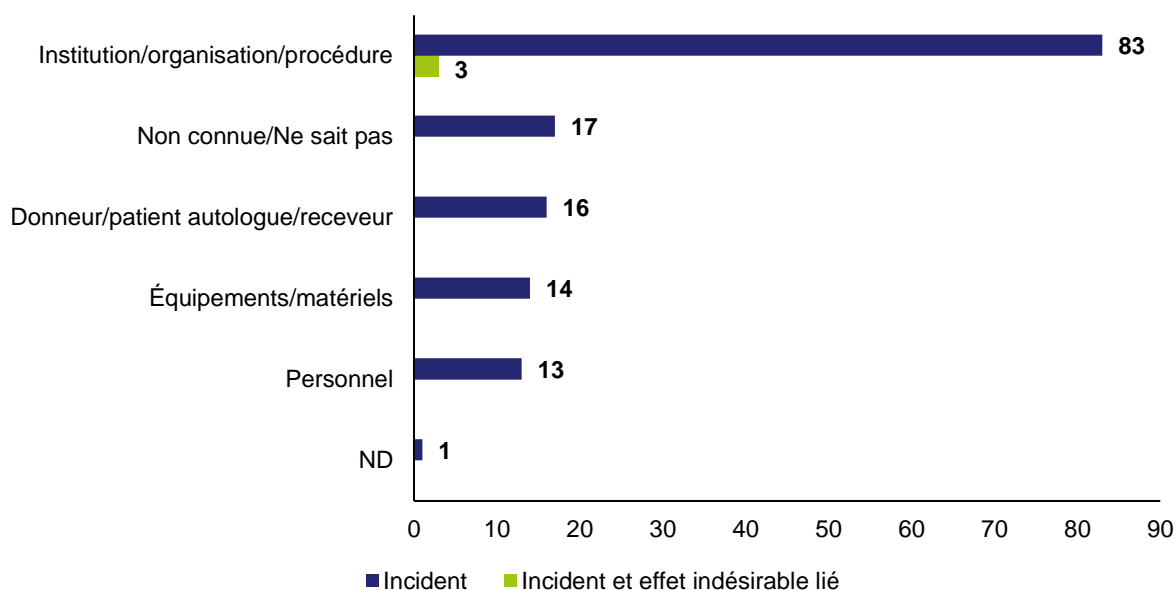
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée sur l'histogramme ci-dessous. Quand l'étape de survenue n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident.

Histogramme BIOV26 : Répartition des incidents « cellules » par étape de survenue en 2023



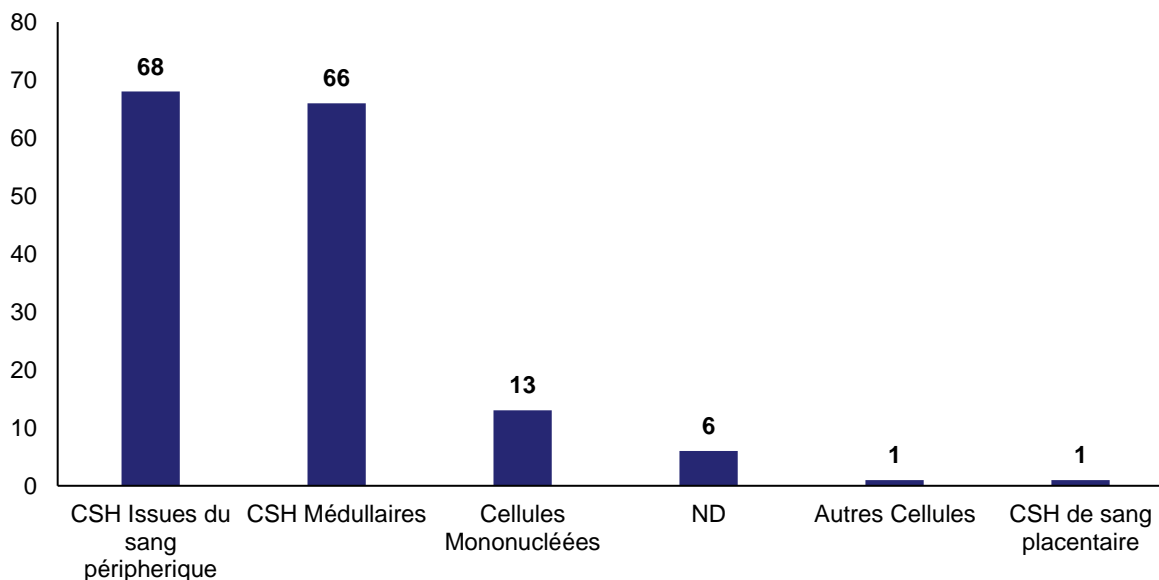
La répartition des incidents par cause est représentée sur l'histogramme ci-dessous.

Histogramme BIOV27 : Répartition des incidents « cellules » par cause en 2023



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

Histogramme BIOV28 : Répartition des incidents cellules par type de source cellulaire en 2023



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 2023.

La répartition des incidents déclarés en 2023 selon ces thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV14 : Répartition par sous-type des incidents cellules en 2023

Thématique Cellules	Nombre de déclarations
Contamination infectieuse du greffon	84
Rupture du circuit/Fuite d'une poche	15
Incidents relatifs aux modalités de prélèvement	13
Incidents relatifs aux modalités de préparation du greffon	7
Incidents entraînant un mauvais rendement en CD34+/CD3+	6
Information post don	5
Incidents relatifs aux appareils de montée et de descente en température	3
Incidents relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon	3
Incidents relatifs aux équipements de transport	2
Incidents relatifs à la mobilisation avant prélèvement	3
Défauts organisationnels du prélèvement ou de la greffe	1
Incidents relatifs aux cuves	1
Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux	1
Autres	1
Total	147

a. Contaminations infectieuses du greffon

Cette typologie d'incidents représente 84 déclarations en 2023.

Depuis le mois de janvier 2023, l'Agence de la biomédecine a mis en place une enquête sur la survenue de ces incidents. L'objectif est d'améliorer l'exploitation des informations apportées au décours de la survenue de ces événements, afin d'en faciliter l'analyse tant au niveau national que local.

Pour cette enquête, le CLB doit toujours faire une déclaration, le lien de l'enquête lui est envoyé via la rubrique échanges de l'application de télédéclaration BIOVigie.

Les résultats de l'enquête 2023 se trouvent en annexe ([Annexe 1](#)).

Cette enquête est reconduite en 2024. Un travail est en cours sur la nouvelle application de télédéclaration Horus pour intégrer à l'application des modèles spécifiques de déclaration selon leur typologie, cette évolution concernerait notamment ces contaminations avec une reprise des items figurant dans l'enquête.

b. Rupture du circuit/Fuite d'une poche

Cette typologie d'incidents représente 15 déclarations en 2023.

Pour les fuites de poche, elles ont été constatées, soit au niveau des soudures, soit au niveau de la pliure de la poche, ou alors au niveau du suremballage de la poche. Ces événements concernent généralement des greffons cryopréservés et donc de CSP autologues (8 déclarations). Les autres greffons étaient un greffon de CSP allogéniques cryopreservés (1 déclaration), un greffon de DLI (1 déclaration) et une unité de sang placentaire (1 déclaration).

Pour les ruptures de circuit, elles sont survenues le plus souvent pendant le lavage du greffon de CSP autologues (3 déclarations).

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

La plupart de ces incidents n'ont pas entraîné d'impact sur le greffon (perte minimale de produit, absence de contamination bactérienne du produit) ni sur l'évolution clinique du receveur. Il a toutefois parfois été nécessaire de prévoir un nouveau prélèvement du patient autologue.

c. Incidents relatif(s) aux modalités de prélèvement

Cette typologie d'incidents représente 13 déclarations en 2023.

La majorité de ces événements (9 déclarations) est le fait de l'obtention de greffons de cellules souches allogéniques présentant des quantités cellulaires inférieures à celles requises lors de la

prescription de la greffe et validées par le centre préleveur lors du recrutement du donneur. Ces événements-là sont à la limite du champ de la biovigilance ; en effet, le plus souvent, il n'y a pas d'accident ou d'erreur à l'origine de leur survenue. En 2023, cela concerne des greffons médullaires (5 déclarations) et des greffons de CSP (4 déclarations).

Les autres déclarations concernent des incidents effectivement survenus pendant le prélèvement : baisse de pression sur la voie de retour lors de la cytophérèse due à un oubli de cassure du « breaker » de la poche d'ACD A et présence d'agrégats dans la poche, hématicrite élevée d'un greffon de CSP dans le cadre d'une greffe avec incompatibilité majeure ; absence de clampage d'un circuit du séparateur lors du prélèvement ; oubli de déclamer la ligne d'ACDA après le branchement d'une 2^{ème} poche.

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

Cette typologie d'incidents représente 7 déclarations en 2023.

Ces déclarations sont le fait d'événements survenus pendant les procédures de préparation des greffons : par exemple, erreur dans la préparation des réactifs pour analyser les CD34+ ; oubli de poches de CSP autologues dans l'appareil de descente en température, incident pendant la désérythrocytation ; rendu erroné de la richesse cellulaire d'un greffon de CSP autologues ; préparation d'une dose de DLI erronée ; chute d'une poche de CSH médullaires pendant sa préparation, destruction erronée de deux poches de cellules mononucléées.

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

Cette typologie d'incidents représente 6 déclarations en 2023.

Depuis le 1er janvier 2023, une nouvelle approche dans la gestion des événements de biovigilance est mise en place et il n'est plus nécessaire de déclarer via l'application BIOVigie les incidents concernant un faible rendement en cellules CD34+ observés à la décongélation de greffon de cellules souches périphériques autologues, en l'absence d'effet indésirable associé. Cette approche est détaillée dans le [chapitre V.1 Enquête sur les mauvais rendements en CD34+ après décongélation des greffons de CSP autologues](#).

Pour la plupart des déclarations de cette catégorie, les événements ne correspondent pas aux critères identifiés dans le courrier adressé aux CLB qui précisait les cas où un faible rendement à la décongélation devait toujours donner lieu à une déclaration de vigilance (notamment pas de survenue d'effet indésirable en relation avec l'événement).

f. Information post don

Cette typologie d'incidents représente 5 déclarations en 2023.

Ces déclarations sont le fait de la découverte a posteriori de leur don, chez les donneurs de CSH de pathologies (par exemple, déficit complet et sélectif en IgA, mise en évidence d'une population de cellules souches leucémiques sur le greffon, cancer pulmonaire, ...) ou du fait de la découverte sur les études de chimérisme chez le receveur d'anomalies chromosomiques donneur, sans impact clinique au moment du don.

g. Incidents relatifs aux appareils de montée et de descente en température

Cette typologie d'incidents représente 3 déclarations en 2023.

Ces déclarations sont le fait de non-respect des procédures ayant conduit soit à des dysfonctionnements de la machine, soit à l'oubli de greffon dans la machine.

Tous ces événements concernent des greffons de CSP autologues.

h. Incident(s) relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon

Cette typologie d'incidents représente 3 déclarations en 2023.

Ces incidents sont le fait d'événements tels que la chute du greffon au moment du changement de poche pendant la perfusion des CSP, l'absence de consignes transfusionnelles adéquates en post greffe ou une erreur de prescription du dosage de DLI.

i. Incident(s) relatifs à la mobilisation avant prélèvement

Cette typologie d'incidents représente 3 déclarations en 2023.

Les déclarations relatives à ce type d'incident sont le plus souvent le fait de l'absence de mobilisation des donneurs ; selon les circonstances, ces événements, peuvent ne pas relever de la biovigilance ; en effet, si aucune « erreur » ou « accident » n'en est responsable alors ils ne répondent pas à la définition d'un incident de biovigilance. Pour un de ces événements, le donneur a présenté un épisode infectieux pendant son traitement de stimulation par GCSF qui a été arrêté temporairement perturbant ainsi la cinétique de mobilisation.

j. Autres typologies des incidents cellules

Les autres typologies d'incidents sont les suivantes :

Incidents relatifs aux équipements de transport (2 déclarations)

Il s'agit, pour ces deux déclarations de la constatation d'une température inadaptée du contenant de transport ; pour un cas, le greffon de CSP allogéniques non apparentées a été transporté dans un contenant non spécifique (à usage alimentaire) et est arrivé trop chaud et pour l'autre cas, la poche est arrivée trop froide du fait d'une erreur du transporteur dans le choix de la température.

Incidents liés à l'utilisation de matériel défectueux (1 déclaration)

Il s'agit de la survenue d'une panne inopinée de l'équipement d'illumination des poches de CMN entraînant la perte de la poche.

Autres (1 déclaration)

Il s'agit de la perte d'un greffon dans les suites de l'agression avec vol du transporteur alors qu'il voyageait en transport en commun. Le donneur doit être reprélevé en urgence et la greffe est décalée.

Incidents relatifs aux cuves (1 déclaration)

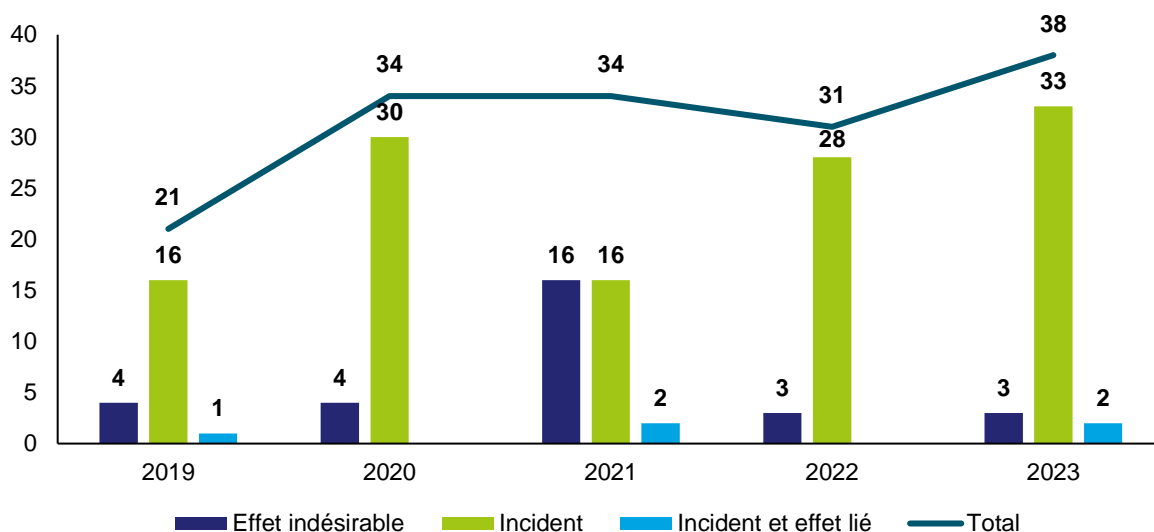
Il s'agit d'une poche d'un greffon de CSP autologues qui a glissé lors de la manipulation d'un rack alors qu'un autre greffon était manipulé en vue d'une greffe.

IV.4 Biovigilance tissus

IV.4.1 Les données générales tissus

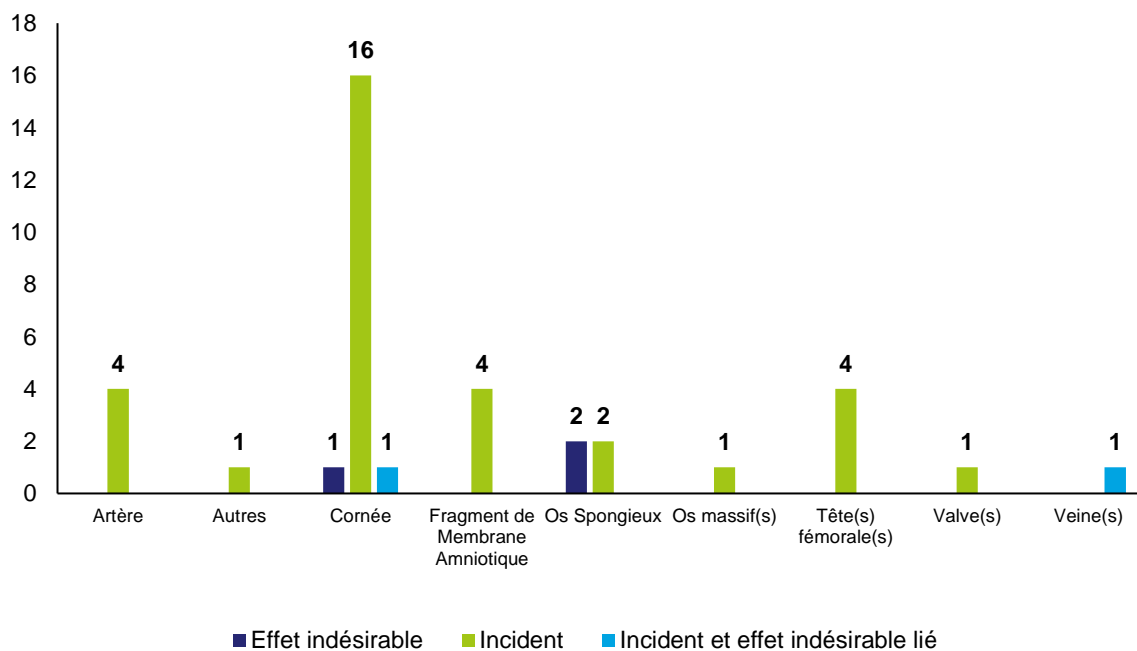
En 2023, 38 déclarations de biovigilance « tissu » (3 déclarations d'effets indésirables, 33 déclarations d'incidents et 2 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Histogramme BIOV29 : Evolution des déclarations « tissus » depuis 2019



L'histogramme ci-dessous montre la répartition des déclarations reçues en 2023 par type de tissu.

Histogramme BIOV30 : Répartition des déclarations par type de tissus en 2023



IV.4.2 Les effets indésirables tissus

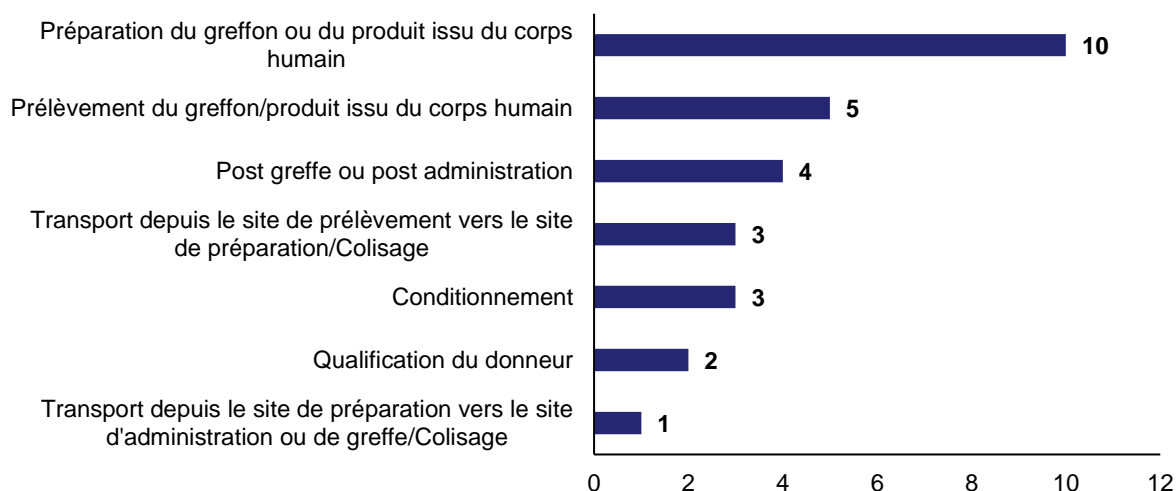
Trois effets indésirables ont été déclarés en 2023.

Il s'agit de deux effets post utilisation de poudre d'os (abcès dentaires sans imputabilité établie au produit et d'un échec de greffe cornéenne précoce).

IV.4.3 Les incidents tissus

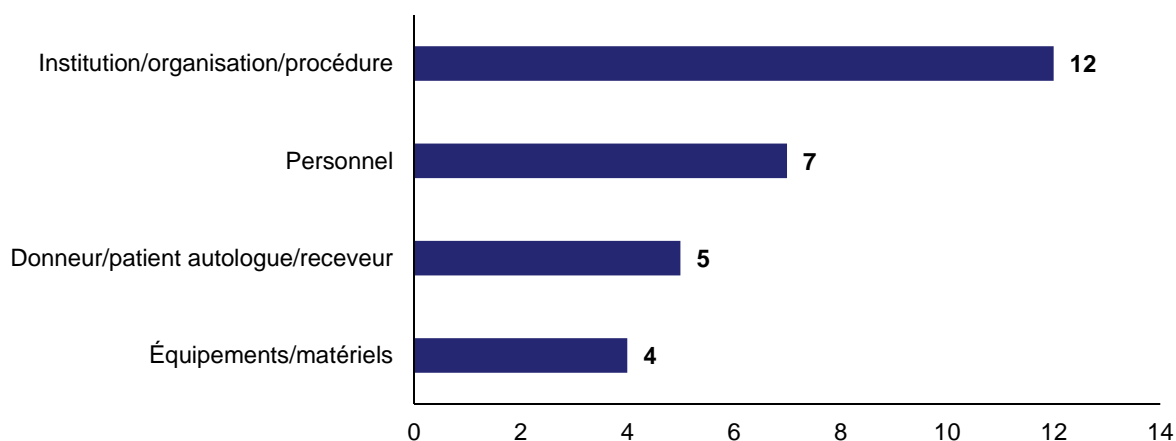
La répartition des incidents par étape de survenue est représentée ci-dessous.

Histogramme BIOV31 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2023



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

Histogramme BIOV32 : Répartition des incidents par cause en 2023



IV.4.3.2 Les incidents par thématiques

La répartition des incidents déclarés en 2023 selon les thématiques de survenue est représentée ci-dessous.

Tableau BIOV15 : Répartition par sous-type des incidents tissus en 2023

Thématiques Tissus	Nombre de déclarations
Contamination infectieuse du(es) greffon(s)*	11
Incident(s) relatifs aux modalités de préparation du greffon	9
Défaut(s) organisationnel(s) du prélèvement/de la greffe	7
Fréquence inhabituellement élevée d'incidents	4
Anomalie(s) lors du stockage des greffons	1
Autres	1
Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement	1
Incident(s) relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon	1

a. Contaminations infectieuses des greffons

Cette typologie d'incidents représente 11 déclarations en 2023. Ces incidents concernent des cornées (5 déclarations), des artères (2 déclarations), des membranes amniotiques (1 déclaration) ; des têtes fémorales (1 déclaration), et des valves cardiaques (1 déclaration). Il n'y a pas eu d'effet indésirable relié à ces contaminations.

b. Incidents relatifs aux modalités de préparation du greffon

Cette typologie d'incidents représente 9 déclarations en 2023. Ces incidents concernent des tissus cornéens (5 déclarations), de la poudre d'os (2 déclarations), des vaisseaux (2 déclarations).

Pour les cornées, il a été rapporté, par exemple, la présence d'une encoche sur le greffon cornéen découvert au moment de la greffe. Il a également été rapporté qu'au moment de la greffe, il avait été constaté que les greffons étaient inadéquats et qu'ils n'auraient pas dû être préparés et validés. Pour la poudre d'os, il s'agit de deux événements pour lesquels il a été découvert un corps étranger dans le flacon ayant échappé au contrôle avant la libération de ces flacons.

Enfin, pour les vaisseaux, pour une des déclarations, il a été constaté un défaut d'un des points de serrage du greffon et pour l'autre, que le greffon était inadéquat et n'aurait pas dû être préparé et validé.

c. Défauts organisationnels du prélèvement ou de la greffe

Cette typologie d'incidents représente 7 déclarations en 2023. Ces incidents concernent des membranes amniotiques (3 déclarations), des cornées (2 déclarations), des os massifs (1 déclaration) et de la poudre d'os (1 déclaration).

Il s'agit, par exemple, de problématique telles que l'envoi de greffons au centre de greffe, mais finalement non utilisés, la non distribution de greffons, car le transporteur n'a trouvé personne à l'accueil du centre de greffe, le dépassement d'une date de péremption, l'annulation d'une greffe du fait d'un retard de mise en conformité de la ZAC suite à une panne de courant,...

d. Fréquence inhabituellement élevée d'incidents

Cette typologie d'incidents représente 4 déclarations en 2023.

- La constatation d'une proportion anormalement élevée de cornées entièrement colorées par le bleu tryptan ;
- La constatation de la répétition de prélèvements positifs à *Aspergillus* pour des têtes fémorales avant implantation ;
- La constatation de la répétition de contaminations des milieux de conservation de cornées (2 déclarations).

e. Autres typologies d'incidents

Anomalies lors du stockage des greffons (1 déclaration)

Il s'agit d'un incident qui concerne la perte de traçabilité d'un greffon osseux (tête fémorale) découvert lors du contrôle des dépôts de la banque de tissus.

Incidents relatifs aux modalités de prescription ou d'administration du greffon (1 déclaration)

Il s'agit d'un incident qui concerne la découverte au bloc opératoire de l'absence du greffon cornéen dans le flacon.

Autres (1 déclaration)

Il s'agit de la chute d'un greffon cornéen au bloc de greffe ; en urgence, un autre greffon est utilisé.

Incident(s) relatif(s) aux modalités de prélèvement (1 déclaration)

Il s'agit d'une erreur d'identification des greffons artériels au moment du prélèvement, le greffon est identifié comme « aorte » alors que celui-ci est une crosse aortique.

IV.5 Biovigilance lait

En 2023, 23 déclarations de biovigilance « lait » ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Après évaluation, huit déclarations ont été typées en « hors champ ».

Le fait que les CLB rencontrent des difficultés à identifier les événements à déclarer dans ce domaine a entraîné une réflexion au sein du PSQ à l'Agence de la biomédecine. Par ailleurs, pendant une des formations en visioconférence qui s'est tenue en 2023 et qui rassemblait les CLB cellules et les CLB lait, ces derniers, nombreux, ont fait la demande d'un temps spécialement dédié à leur domaine pour une discussion autour des événements à déclarer en biovigilance lait maternel à usage thérapeutique. Cette réunion se tiendra en 2024.

Le nombre de déclarations dans ce domaine reste faible au regard des activités de délivrance de lait maternel sur le territoire national. A noter toutefois que le processus de pasteurisation du lait est 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.

Aucun effet indésirable n'a été déclaré en 2023.

Les incidents retenus dans le champ de la biovigilance se sont déroulés :

- A l'étape de la collecte (1 déclaration) : contamination à répétition des produits de collecte ;
- A l'étape de la préparation (8 déclarations) : en majorité, problématique de dysfonctionnement des pasteurisateurs ;
- A l'étape de la conservation (2 déclarations) : problématique de réfrigérateurs ;
- Pendant le transport (3 déclarations) : notamment des problématiques de suivi de la température pendant le transport ;
- A l'étape de l'administration (1 déclaration) : inversion de receveur.

V. Bilan des actions

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

Depuis le 1er janvier 2023, une nouvelle approche dans la gestion des événements de biovigilance est mise en place et il n'est plus nécessaire de déclarer via l'application BIOVigie les incidents concernant un faible rendement en cellules CD34+ observés à la décongélation de greffons de cellules souches périphériques autologues, en l'absence d'effet indésirable associé.

En effet, l'analyse au cas par cas de ces incidents ne permet que rarement l'identification d'une cause racine et de mesures correctives permettant de prévenir leur récurrence, alors que l'augmentation de leur fréquence de survenue pourrait être un signal de la dérive d'un processus.

C'est pourquoi une enquête annuelle est adressée aux responsables des unités de thérapie cellulaire, qui renseignent le nombre de greffons de cellules souches périphériques autologues décongelés, avec et sans présence de faible rendement en cellules CD34+, tel que défini par les critères JACIE.

Les critères correspondants à un faible rendement sont les suivants :

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

ET

- Quantité en CD34+ < 2.10⁶/kg patient après décongélation

Pour cette enquête réalisée en septembre 2022, l'ensemble des unités de thérapie cellulaire (UTC) de France, ayant une activité autologue, ont été invitées à renseigner les éléments suivants :

- Nombre de greffons de CD34+ autologues avec cryoconservation décongelés, pour les années 2020 et 2021 ;
- Nombre de greffons de CD34+ autologues décongelés avec anomalie (rendement en CD34+ < 70% ET quantité en CD34+ < 2.10⁶/kg patient après décongélation), pour les années 2020 et 2021.

Remarque : en cas d'utilisation de plusieurs poches pour un même greffon, le calcul du rendement CD34+ a été effectué par la numération des CD34+ sur le pool décongelé/somme des numérations des CD34+ des différentes poches utilisées

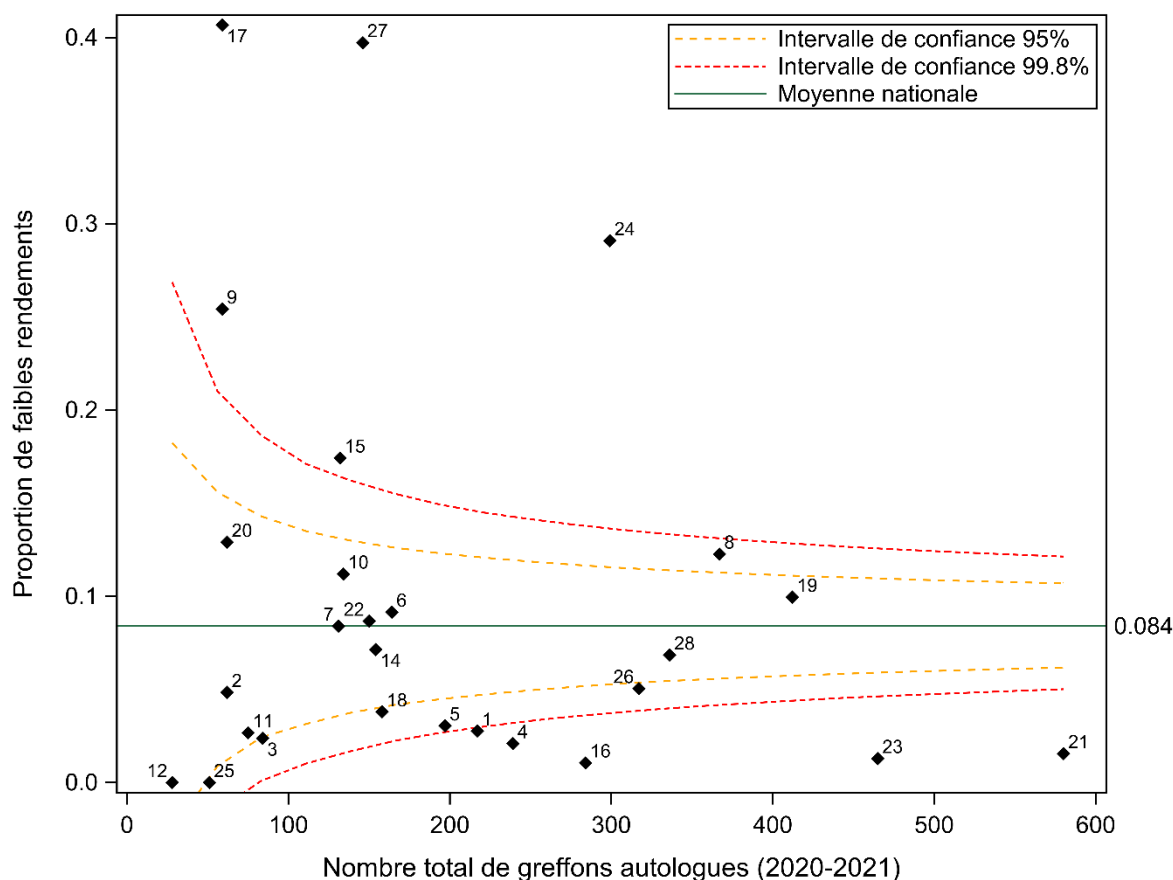
Les résultats des équipes ont été transmis aux CLB et aux personnes responsables en mars 2023. Les principaux résultats sont reportés ci-dessous.

La moyenne des faibles rendements est de 8,4% pour l'ensemble des UTC sur cette période.

Tableau BIOV 16 : Moyenne nationale des faibles rendements par année

	Moyenne nationale de faibles rendements	Minimum	Maximum
2020	8,9%	0%	51%
2021	7,8%	0%	41%

Figure 1. Test statistique d'écart à la moyenne nationale : méthode du « funnel plot » des faibles rendements entre 2020 et 2021.



La figure ci-dessus représente la proportion de faibles rendements en CD34+ des greffons de CSH autologues décongelés, pour les années 2020 et 2021, par UTC. Chaque point représente une UTC, avec en abscisse le nombre de greffons préparés sur cette période et en ordonnée sa proportion de faibles rendements.

Cette figure présente le test statistique d'écart à la moyenne nationale par la méthode dite du « funnel plot ». Si la proportion de faibles rendements d'une équipe est inférieure à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 99% (pointillés rouges inférieurs), cela indique que la proportion de faibles rendements de l'équipe est significativement inférieure au taux de faible rendement national ; inversement lorsqu'elle est supérieure à la borne supérieure (pointillés rouges supérieurs), la proportion de faibles rendements de l'équipe est significativement supérieure au taux de faibles rendements national. L'intervalle de confiance à 95% est représenté à titre indicatif (pointillés oranges).

Cinq équipes présentent une proportion de faibles rendements significativement supérieure à la moyenne nationale pour la période 2020-2021. Il s'agit essentiellement d'équipes avec une activité plus modérée (moins de 300 greffons préparés).

Une nouvelle enquête sera réalisée en début d'année 2024 et portera sur les années 2022 et 2023.

V.2 Mise en place de la biosurveillance dans le domaine de la greffe de CSH

Le renforcement de la biovigilance en matière de prélèvement et d'allogreffe de CSH est un des points du plan ministériel pour le prélèvement et la greffe de CSH 2022-2026.

Les actions identifiées sont les suivantes :

1. Élaborer un référentiel de risques pour les incidents et les effets indésirables post greffe,

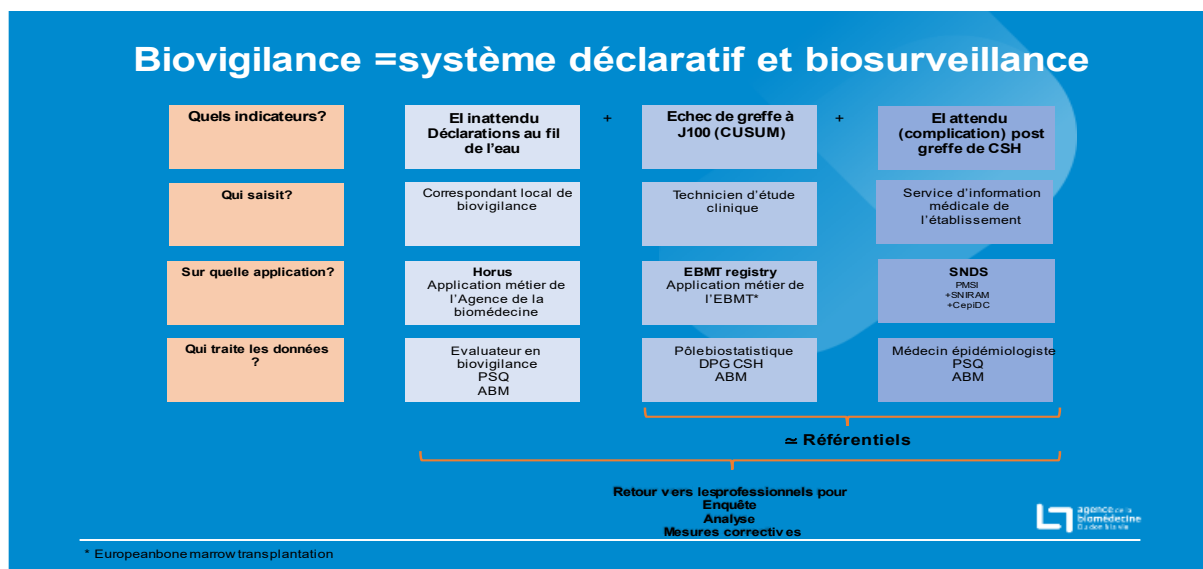
2. Travailler à l'exploitation des données du système national des données de santé (SNDS) pour les événements indésirables post greffe,
3. Développer la bio-surveillance,
4. Mettre à jour les recommandations existantes à l'aide des données de biovigilance,
5. Animer le réseau des correspondants locaux de biovigilance,
6. Assurer l'exploitation des CUSUM.

Concernant le point 1, « Élaborer un référentiel de risques pour les incidents et les effets indésirables post greffe » ; en 2023, comme pour les années précédentes (2021 et 2022), le bilan effectif des déclarations des EI identifiés par le groupe de travail créé en 2020, composé des professionnels de la greffe de CSH et de l'Agence de la biomédecine, est resté bas. Pour rappel, une liste d'EI avait été définie et il avait été convenu avec le GT que les professionnels déclareraient ces EI pendant une durée de 1 an ; l'objectif était alors de déterminer une fréquence nationale de survenue de ces effets pour les pratiques mises en œuvre en France. Sur une durée de 3 ans, il n'a pas été possible d'utiliser les résultats de ce travail faute d'une adhésion suffisante des professionnels.

C'est pourquoi, en parallèle, au sein du Pôle Sécurité Qualité, la mise en place du point 3, « Développer la bio-surveillance » a été débutée via le travail sur l'exploration du SNDS (cf. [chapitre V.3 Surveillance des effets indésirables post greffe via le Système National des Données de Santé \(SNDS\)](#)).

Ce concept de bio-surveillance a été présenté aux professionnels de la greffe lors du congrès de la SFGM TC² en novembre 2023 (cf. image ci-dessous).

Figure BIOV 2 Principes de la biovigilance, système déclaratif et biosurveillance



Le système envisagé comprend ainsi un circuit déclaratif, au fil de l'eau pour les événements identifiés par les professionnels comme inattendus, soit du fait de leur typologie inhabituelle, soit du fait de leur cause (lié au greffon par exemple, transmission de maladie infectieuse ou de pathologie cancéreuse), soit du fait de leur gravité.

En parallèle, les échecs de greffe sont surveillés via la réalisation du CUSUM (cf. [V.7 L'appui aux équipes de greffe](#)). Pour le domaine des CSH, les données sont issues de PROMISE qui sera remplacée par l'EBMT registry.

Enfin, l'exploration du SNDS permet d'identifier les complications survenues au cours de l'hospitalisation initiale post greffe (cf. [chapitre suivant](#)).

² Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

Les modalités de synthèse de ces résultats et leur retour vers les équipes notamment concernant les données du SNDS sont encore à l'étude. Là également, l'objectif est de fournir aux centres des données de leurs activités, de leur permettre de réaliser une analyse comparative à la moyenne nationale et le cas échéant, de mettre en place des mesures d'amélioration.

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

Le SNDS permet de chaîner :

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

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

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

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

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

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

Un travail est en cours pour chaîner les bases du SNDS et de l'EBMT (Société européenne de transplantation de sang et de moelle osseuse) afin d'identifier et de suivre au mieux les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH. Un projet a été soumis à l'appel à manifestation d'intérêt BOAS du Health Data Hub.

V.4 ONIC biovigilance cellules et saisie des données

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

Le point 4 du Plan ministériel pour le prélèvement et la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques 2022-2026 préconise de renforcer la biovigilance en matière de prélèvement et de greffe de CSH. A ce

titre, il y est notifié de proposer un programme national d'inspection contrôle des établissements de santé en lien avec les ARS, ciblé sur l'organisation de la biovigilance et les modalités de recueil des données nécessaires au suivi des greffes et à l'analyse de l'activité qui permettent la réalisation du CUSUM cellules.

Concernant le dispositif de biovigilance, il existe vraisemblablement une sous notification des déclarations d'EI post greffe CSH. Les raisons de cette sous notification ne sont pas claires mais cela aboutit à un dispositif de biovigilance qui ne peut pas jouer son rôle d'analyse et d'amélioration des pratiques. Par ailleurs, il n'y a pas de CLB désigné dans tous les centres de greffe. Ainsi, malgré les différentes actions déjà menées par l'Agence de la biomédecine (courriers aux directions des établissements cf. [chapitre V.8 Etat des lieux de la biovigilance et organisations de formations et d'échanges avec les professionnels](#)), aucune évolution n'est observée.

Aussi, les inspections qui seront menées par les inspecteurs des ARS, vont permettre de s'assurer de la mise en œuvre effective de dispositifs tels que la biovigilance et de constater les difficultés rencontrées par les professionnels pour cette mise en œuvre.

Concernant, le système d'évaluation des performances des équipes de greffes, il est désormais assuré par la réalisation du funnel plot et du CUSUM. Ce dernier outil permet d'alerter rapidement les équipes sur d'éventuels changements tels que l'augmentation de la fréquence de survenue d'événements graves post greffe. L'objectif étant qu'à réception des résultats du CUSUM, les équipes puissent analyser leurs pratiques et les raisons qui auraient pu entraîner la survenue de ces événements.

Les données nécessaires au calcul du CUSUM sont implémentées sur ProMISe qui est la base des données européennes, coordonnée par la Société Européenne de Greffe de moelle (EBMT). Elle permet de consigner, puis d'extraire de nombreux paramètres biologiques et médicaux par patient transplanté de moelle osseuse, de cellules souches ou de sang de cordon placentaire ou ayant bénéficié d'une thérapie cellulaire. Des difficultés pour collecter ces données nécessaires au calcul du CUSUM sont régulièrement constatées et il est nécessaire de vérifier que la saisie des données est faite correctement et régulièrement par les techniciens d'études cliniques (TEC) dont la mission est financée par le forfait annuel greffe (FAG). De même, les inspections qui seront menées par les inspecteurs des ARS, vont permettre de constater les difficultés rencontrées par les professionnels pour la saisie de ces données.

V.6 Les pertes de greffons

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

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

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

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

Les résultats de l'enquête qui a été menée en 2021 ont été diffusés en 2022.

Les prochaines étapes de ce projet sont :

- L'automatisation des relevés des données afin d'en permettre l'annualisation ;
- L'inclusion des résultats dans le rapport annuel de biovigilance ;
- L'élaboration d'un « tableau de bord » pour le rendu personnalisé (par établissement et par équipe) aux CLB ;
- La mise en place d'un groupe de travail spécifique regroupant des experts externes (professionnels du prélèvement, équipes de coordination, ...) et des experts internes (médecins référents de la DPGOT, Pôle Sécurité Qualité, ...) avec l'objectif notamment d'analyser l'ensemble de ces résultats et identifier des axes nationaux d'amélioration pour diminuer la survenue de ces événements.

V.7 L'appui aux équipes de greffe

L'Agence de la biomédecine a pour mission de suivre, évaluer et contrôler les activités de prélèvement et de greffe, mettant l'accent sur la promotion de la qualité et de la sécurité sanitaire auprès des équipes. Les dispositifs de vigilance s'inscrivent dans une démarche globale d'amélioration de la qualité des soins. Dans ce cadre, l'analyse des événements indésirables est essentielle pour identifier des marges de progression et permettre aux professionnels de se nourrir des retours d'expérience.

La gestion de la vigilance a évolué ces dernières années : en croisant, les données de vigilance et les données issues des outils de l'Agence de la biomédecine, avec les informations concrètes recueillies grâce à un réseau d'experts engagés sur le terrain, il est possible d'appréhender plus finement la compréhension de l'organisation des équipes et les conditions de survenue de ces événements de vigilance.

Cette gestion s'appuie sur les d'interactions constantes entre les acteurs de la biovigilance (CLB des établissements), les évaluateurs en vigilance (PSQ) et les acteurs des directions métiers de l'Agence de la biomédecine. Cette organisation permet une meilleure analyse d'informations contextualisées et un suivi efficace des mesures d'amélioration envisagées par les équipes.

Pour la greffe d'organes, par exemple, les outils que sont les funnel plot et le Cusum, en complément de l'analyse des déclarations de vigilance, permettent de déterminer si un établissement présente des difficultés, au regard du taux de mortalité ou de défaillance d'un organe transplanté par exemple. Lorsque cela est nécessaire, l'Agence de la biomédecine peut être amenée à réaliser des audits approfondis. « En 2023, deux équipes de greffe ont été accompagnées par la DPGOT³ afin de les aider à améliorer leurs pratiques et, in fine, les parcours des patients. Des experts médicaux et chirurgicaux ont été sollicités pour identifier les problématiques et déterminer avec les équipes les mesures correctrices à mettre en œuvre. Ensuite, le binôme régional de la DPGOT, composé d'un médecin et d'un cadre infirmier animateur de réseau, assure un suivi régulier des actions engagées aux côtés des équipes hospitalières, il s'agit de donner les moyens aux équipes d'acquérir une culture qualité et une capacité à analyser elles-mêmes les incidents et effets indésirables. »

Concernant les activités CSH, des réunions sont également organisées mensuellement avec la DPGCSH⁴ avec ce même objectif d'analyse contextualisée.

Le référentiel de certification HAS comporte un critère 2.4-09 intitulé « les activités de prélèvement et de greffe d'organes, tissus ou cellules souches hématopoïétiques, sont évaluées et se traduisent par

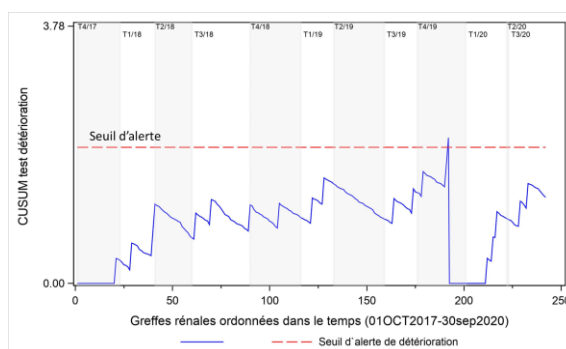
³ Direction prélèvement greffe organes tissus

⁴ Direction prélèvement greffe de cellules souches hématopoïétiques

des plans d'actions d'amélioration dont les effets sont mesurés » dans lequel le CUSUM est mentionné. En 2023, 18 CHU ou HU de l'AP-HP ont été concernés. Les résultats du CUSUM sont ainsi pris en compte par l'établissement et le plan d'actions éventuel inscrit dans le programme qualité sécurité des soins de l'établissement.

Le CUSUM

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



V.8 Information, formations et communications

Le Pôle Sécurité Qualité a participé à des actions de formation et d'information tout au long de l'année 2023 :

- Le 5 janvier 2024 : présentation des enjeux de la sélection microbiologique des donneurs dans le Master de microbiologie médicale – Paris Sorbonne Université – S Lucas-Samuel.
- Les 25, 26 et 27 janvier 2023 : animation du master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) ; C. Astrugue, S. Dieterlé, S. Gob, S. Grelier, N. Joubrayel, G. Lemardeley, S. Lucas-Samuel et M. Roche.
- Le 3 février 2023 : présentation de la démarche Qualité – Gestion des risques dans les activités de l'Agence de la biomédecine auprès de la conférence des Directeurs Généraux de C.H.U. Commission Qualité, Risques et Usagers au CHU de Poitiers ; S. Dieterlé, S. Grelier.
- Le 10 février 2023 : « Rôle du Haut Conseil de la Santé Publique sur les virus émergents » - 15 ième Journée autour des tissus – Faculté de médecine Sorbonne Université – S. Lucas-Samuel.
- Le 23 février : présentation des missions de sécurité sanitaire de l'Agence de la biomédecine – Rencontre avec le COVARS – S Lucas-Samuel.
- Le 6 juin 2023 : présentation des vigilances de l'ABM, auprès du COVIRIS⁵ de l'APHP ; S. Dieterlé.
- Le 6 juillet 2023 : présentation proposée par visioconférence à l'ensemble des directions qualité des CHU sur la qualité, la gestion des risques et les vigilances dans les domaines d'activités de l'Agence de la biomédecine ; S. Dieterlé, S. Grelier.
- Le 12 octobre 2023 : présentation de la surveillance SNDS pour la vigilance aux Rencontres de la biomédecine ; C. Astrugue, G. Lemardeley.
- Le 25 novembre 2023 : présentation des nouvelles modalités de la biovigilance (biosurveillance et déclarations) lors du congrès de la SFGM TC⁶ ; C Astrugue, S. Dieterlé.

⁵ COVIRIS : Comité Vigilances et RISques

⁶ Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

- Le 28 novembre 2023 – West Nile Surveillance in France – West Nile meeting Arbo-France - S. Lucas-Samuel.
- Le 30 novembre 2023 : présentation des activités de l'ABM et des modalités de gestion de la qualité gestion des risques dans le Master management de la Qualité - Faculté de pharmacie Paris Descartes - S. Lucas-Samuel.
- Le 13 décembre 2023 – Sécurité sanitaire - Journées des CHPOT d'Ile de France - S. Lucas-Samuel.

Dans le cadre des missions de promotion de la qualité et de la sécurité des soins, le Pôle Sécurité Qualité est également chargée d'animer le réseau des correspondants locaux de biovigilance.

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

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

D'autre part, en 2023, deux classes virtuelles ont été programmées :

- Biovigilance organes/tissus : le 5 octobre 2023 (4^{ème} session, 40 participants) ;
- Biovigilances cellules et lait maternel à usage thérapeutique : le 9 novembre 2023 (3^{ème} session, 17 participants).

Une évolution de ces parcours est prévue pour 2024 notamment l'instauration d'une rencontre annuelle en présentiel proposée aux CLB d'un même domaine.

Une ou deux classes généralistes continueront d'être proposées annuellement pour les CLB nouvellement nommés ou à ceux qui n'ont pas encore pu assister aux sessions passées.

Enfin, en 2023, le PSQ a également accueilli et encadré :

- Un stagiaire, étudiant en 5^{ème} année de pharmacie ;
- Un apprenti, étudiant en pharmacie, en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilance ;
- Un interne en pharmacie (semestre mai-octobre).

V.9 Participation aux groupes de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique

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

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

Il ne s'agit pas ici de risque a posteriori, mais de risque a priori (prévenir la transmission d'agents pathogènes du donneur par le receveur) et cette gestion ne relève pas strictement du champ de la biovigilance ; toutefois, cette démarche s'inscrit dans une démarche globale de sécurité et de qualité ; de plus, certains événements de biovigilance sont directement reliés à ces recommandations que ce soit, par exemple, du fait de la non-réalisation d'un test ou bien de la survenue secondaire à la greffe d'une pathologie infectieuse en rapport avec ces agents infectieux (par exemple, en 2023, en rapport avec une dengue, cf. [chapitre IV.2.2.2 Receveurs reins](#)).

Voici ci-dessous le tableau récapitulatif des mesures élaborées par le Secproch pour l'année 2023 et envoyées par le Pôle Sécurité Qualité aux professionnels du prélèvement et de la greffe d'organes, tissus et de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau BIOV17 : Récapitulatif des mesures Secproch 2023

Année 2023 (O/T : organes/tissus ; CSH : cellules souches hématopoïétiques)	Type de produits	Nombre de courriers
Janvier 2023		
Mise à jour des recommandations concernant le SARS-CoV-2	CSH O/T	2
Mai 2023		
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV –saison 2023	CSH O/T	2
Juin 2023		
Courrier d'information sur la survenue d'un cas autochtone de paludisme, sur le virus de la dengue et sur l'encéphalite à tiques (TBEV)	CSH O/T	2
Juillet 2023		
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV - Ajout Gironde	CSH O/T	2
Diffusion des recommandations hépatite E	CSH O/T	2
Aout 2023		
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV - Ajout Charente Maritime	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV – Ajout Bouches du Rhône, Var et Alpes Maritimes	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV – Ajout Corse	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays concernés par la dengue –Ajout Martinique et Guadeloupe	CSH O/T	2
Actualisation et diffusion de l'avis sur la TBEV	CSH O/T	2
Septembre 2023		
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV – Ajout Chypre	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV – Ajout Croatie	CSH O/T	2
Diffusion des recommandations anguillulose	CSH O/T	2
Octobre 2023		
Mise à jour de la liste des pays/territoires concernés par le WNV - Ajout Maroc	CSH O/T	2
Mise à jour de la liste des pays concernés par le WNV - Ajout République Tchèque	CSH O/T	2
Novembre 2023		
Mise à jour de la liste des pays concernés par la dengue –Ajout Saint Barthélemy et Saint Martin	CSH O/T	2
Total		32

V.10 Cartographie des alertes

Comme précisé dans le [chapitre précédent](#), l'une des missions de l'Agence de la biomédecine est de diffuser aux professionnels les recommandations officielles en matière d'alertes sanitaires et les

conduites à tenir qui en découlent, dans les domaines de compétences qui sont les siens (dons d'organes et de tissus, dons de cellules souches, assistance médicale à la procréation, lait maternel).

Les recommandations officielles sont diffusées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) via la publication d'avis et rapports sur son site web ⁷.

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

- Les agents infectieux émergents sont de plus en plus nombreux y compris sur le territoire français ;
- Les déplacements internationaux sont plus faciles de nos jours et de ce fait, plus fréquents ;
- Pour certaines activités, comme la greffe de CSH, la complexité de trouver un donneur HLA compatible entraîne fréquemment des sollicitations de donneurs internationaux ;
- Les alertes sont actuellement abordées par agent infectieux et non par régions, de telle sorte que lors de l'interrogation d'un donneur ou de ses proches, la notion de séjour à l'étranger doit être suivi d'une analyse destinée à connaître le type de pathogènes présent dans le pays visité en consultant chaque alerte une par une.

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

Les enjeux identifiés sont donc les suivants :

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

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

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

En 2023, des rencontres se sont tenues avec le géomaticien de l'Agence de la biomédecine, le PSQ et le prestataire informatique externe.

Pendant ces ateliers, les fonctionnalités de la future application ont été abordées.

En parallèle, les algorithmes élaborés dans les suites des avis du HCSP ont été revus puis la saisie des données par pays, germes et produits a été débutée.

Le recettage de l'application est en cours.

⁷ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports>

V.11 BIOVigie : évolution

L'outil de télédéclaration BIOVigie est ouvert aux professionnels depuis 2018. Cette application permet aux correspondants locaux de biovigilance (CLB) d'effectuer des déclarations dématérialisées et d'y renseigner les mesures correctives mises en œuvre dans les suites de l'événement.

En 2022, un groupe de travail a été mis en place pour faire évoluer cette application. Le projet envisagé est celui d'une fusion avec une autre application de télédéclaration hébergée par l'Agence de la biomédecine, AMPvigie, qui concerne l'AMP vigilance.

En 2023, de nombreuses rencontres se sont tenues avec le Pôle qualité des données (PQD) de l'Agence de la biomédecine, qui est l'Assistance à maîtrise d'ouvrage (AMOA) du PSQ sur ce projet, la Direction des systèmes d'information (DSI), le prestataire informatique externe et le Pôle Sécurité Qualité (PSQ).

Pendant ces ateliers, toutes les fonctionnalités de la future application ont été abordées. En fin d'année 2023, le recettage de l'application a été réalisé par l'AMOA et par l'ensemble du PSQ. Certains correspondants de vigilance ont également été sollicités.

Cette nouvelle application, dont le nom est « Horus », sera lancée au premier trimestre 2024. A partir de ce moment, l'application BIOVigie ne sera plus accessible aux CLB. Les données de BIOVigie sont conservées par l'Agence de la biomédecine dans les délais exigés par la loi.

Au besoin, les correspondants pourront utiliser l'application Infoservices, accessible depuis le portail de l'Agence de la biomédecine, et qui permet l'automatisation de la production de tableaux de bord réalisés à partir des données extraites de BIOVigie. Les rapports qui en sont issus sont récupérables par les utilisateurs en totale autonomie.

V.12 Participation aux actions européennes

Le Pôle Sécurité Qualité a pris part aux travaux européens suivants :

- La révision du guide « Tissus et Cellules : Qualité et Sécurité » rédigé par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament) : le Pôle Sécurité Qualité participe régulièrement à la mise à jour du chapitre sur la biovigilance dans lequel il a notamment été introduit la notion de surveillance d'événements sentinelles en complément du dispositif traditionnel de notification des événements de biovigilance.
- Vigilance Expert Subgroup (VES) – Organs and Blood, Tissues and Cells : ce groupe de travail mené par la Commission Européenne depuis novembre 2018 vise notamment à harmoniser les définitions et le format du rapport européen sur les données de vigilance Sang et Tissus- cellules (incluant l'AMP) que les autorités compétentes adressent annuellement à la commission. Ces données sont synthétisées par l'EDQM pour la Commission Européenne et ce rapport de synthèse est diffusé tous les deux ans. Plus généralement, ce groupe souhaite proposer des axes d'améliorations pour les vigilances (organes, tissus, cellules, AMP et Sang). Par exemple, le premier rapport européen sur la vigilance des organes a été réalisé en 2023 sur les données remontées en 2022 ; alors qu'un tel rapport existait déjà pour les tissus, les cellules et l'AMP. Les travaux d'avancement de ce groupe VES 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, destiné aux autorités compétentes, vise à harmoniser l'évaluation des demandes

d'autorisations des procédés de préparation des produits sanguins labiles, des tissus, de l'AMP et des cellules par les autorités compétentes de l'Union européenne⁸

- Révision des directives européennes sang et tissus/cellules (dont AMP) : les travaux de consultation qui ont eu lieu en 2021 ont abouti à un projet de règlement européen couvrant l'ensemble des produits issus du corps humain destiné à une utilisation thérapeutique. Ce règlement va remplacer les directives existantes encadrant d'une part le sang et d'autre part les tissus – celles y inclus l'AMP. Ces révisions vont avoir un impact sur la réglementation française, les autorisations des établissements, des procédés et la vigilance. L'Agence de la biomédecine, l'ANSM, l'EFS et le ministère ont été très investis dans les travaux préparatoires de ce nouveau règlement dit sur « les substances d'origine humaine » (SoHo : Substance of Human origin) dont la publication est prévue pour 2024.
- Participation au Biovigilance working group (EDQM)
Les résultats attendus de ce projet sont :
 - Fournir aux professionnels impliqués dans les activités de biovigilance des conseils pratiques et des recommandations sur la manière d'améliorer ou de mettre en œuvre ces activités de manière plus efficace ;
 - Sensibiliser les professionnels aux risques associés à l'utilisation de substances d'origine humaine, à la responsabilité de signaler tout incident ou effet indésirable grave (SARE), et à l'importance des programmes de biovigilance pour assurer la sécurité des donneurs et des receveurs ;
 - Renforcer les programmes de biovigilance locaux, régionaux, nationaux et supranationaux/européens dans les domaines des organes, tissus et cellules ;
 - Contribuer à garantir un approvisionnement sûr et adéquat en organes, tissus et cellules de haute qualité en Europe ;
 - Proposer des recommandations qui pourraient être prises en compte lors des prochaines mises à jour de la législation de l'UE et des normes techniques du Conseil de l'Europe.
- ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) : participation aux groupes de travail mis en place dans le cadre des nouvelles missions qui seront confiées à l'ECDC à l'issue de la publication du futur règlement européen sur les substances d'origine humaine (SoHo). Ces groupes de travail ont comme objectifs notamment de fournir des avis/recommandations destinés à prévenir la transmission de pathogènes lors de l'utilisation (greffes, infusion, transfert) des produits du corps humain et de proposer ou d'harmoniser les tests demandés pour la qualification des donneurs. L'Agence de la biomédecine (PSQ) participe à ces groupes de travail et fait ainsi le lien avec les avis du Secproch. L'Agence de la biomédecine est impliquée dans les 3 groupes de travail (Organes, tissus/cellules et AMP). En 2023, les deux groupes de travail tissus/cellules et AMP ont eu leur première réunion.

VI. Perspectives pour les années 2024 et 2025

Pour les années 2024 et 2025 les perspectives du Pôle Sécurité Qualité dans le domaine de la biovigilance sont notamment les suivantes :

- [1] Tous les ans, via le rapport transmis aux CLB, mettre à disposition, des professionnels les résultats de la surveillance des effets indésirables considérés comme attendus et critiques, obtenus à partir des données du SNDS ;

• ⁸ <https://www.gapp-ja.eu/gapp-ja/>

- [2] Initier une surveillance du SNDS pour les tissus, puis pour les organes sur les principales complications attendues ;
- [3] Poursuivre le développement de la formation sur la biovigilance avec initiation des Journées de la biovigilance en présentiel ;
- [4] Etendre l'Infoservice aux agences partenaires ou à d'autres groupes préalablement identifiés ;
- [5] Finaliser l'élaboration de la cartographie de diffusion des alertes sanitaires et des recommandations à destination des professionnels sur l'ensemble des domaines de l'Agence de la biomédecine ;
- [6] Poursuivre l'élaboration de la nouvelle application de télédéclaration des événements de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) ;
- [7] Développer le concept de surveillance des effets indésirables attendus au sein des Etats membres de la communauté européenne et participer à la révision de la Directive européenne 2004/23/CE ;
- [8] Poursuivre la participation aux travaux européens sur la vigilance, les tissus, cellules et les organes ;
- [9] Poursuivre la réflexion sur l'élaboration d'un tableau de bord de suivi des pertes de greffons pour les CLB ;
- [10] Initier la création d'un groupe de travail pour la révision du guide sur les contaminations bactériologiques et fongiques lors des prélèvements d'organes et initier une réflexion sur l'amélioration/harmonisation de la prise charge prophylactique et thérapeutique des receveurs.

VII. Annexes

Annexe 1 Résultats de l'enquête des contaminations des produits de thérapie cellulaire

Résultats généraux

77 questionnaires ont été analysés

84 liens ont été envoyés via les 84 déclarations effectuées concernant cette thématique.

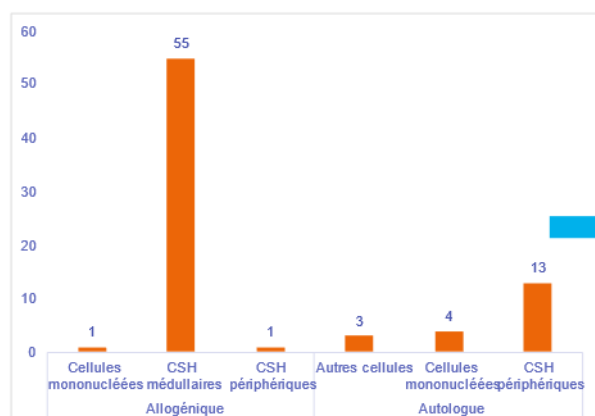
Taux de réponse 91%

Quelques déclarations ont été adressées avant la mise en place de l'enquête mais le lien a été adressé a posteriori aux CLB concernés.

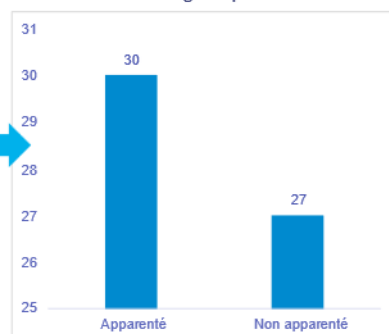


Données générales

TYPE DE DON/ TYPE DE CELLULES



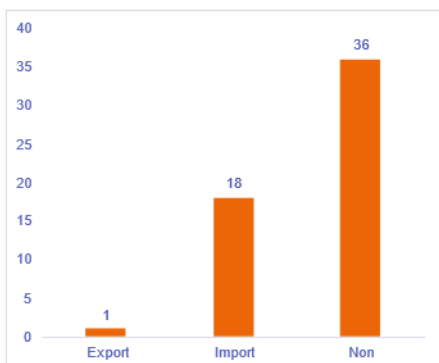
Les contaminations sont essentiellement constatées pour les PTC issus d'un prélèvement de CSH médullaires allogéniques.



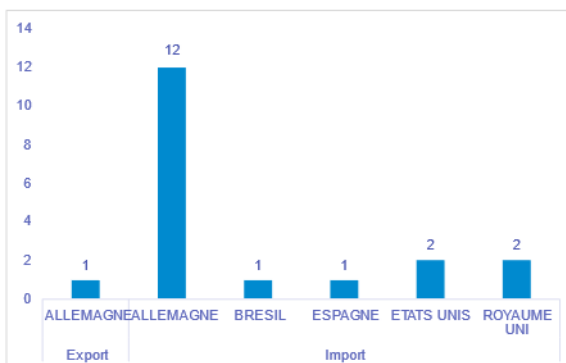
Résultats spécifiques CSH médullaires allogéniques

Import/export et pays d'origine

→ 55 événements



Les contaminations des PTC de CSH médullaires sont essentiellement constatés sur des greffons nationaux.



Le plus souvent, le pays d'origine de l'importation est l'Allemagne ces résultats sont concordants avec le nombre total de greffons importés d'Allemagne.



Résultats spécifiques CSH médullaires allogéniques

Préparation du greffon

→ 55 événements

Préparation oui/non Type de préparation	Nombre d'événements
Non	4
Oui	51
Autres	4
Déplasmatisation	1
Déplasmatisation Désérythrocytation	1
Déplasmatisation Filtration	2
Réduction de volume, Buffy -coat	
Désérythrocytation	9
Désérythrocytation Filtration	2
Réduction de volume Buffy -coat	
Filtration	32
Réduction de volume Buffy -coat	
Total	55

Référence des poches	Nombre d'événements
Export/nationaux	
Macopharma	20
Terumo	10
Fresenius Kabi	1
Poches stériles (référence non précisée)	2
Ne sait pas	4
Import	
Macopharma	4
Terumo	7
Ne sait pas	6
Poches stériles	1



Résultats spécifiques CSH médullaires allogéniques

Germes impliqués

→ 55 événements

A l'arrivée au centre de prélèvement	Nombre d'évts
Résultats positifs	13
Autre bacille Gram positif	1
<i>Propionibacterium</i>	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6
Autre bactérie	1

A l'arrivée à l'Unité de thérapie cellulaire	Nombre d'évts
Résultats positifs	36
Autre bacille Gram positif	1
Autre cocciGram positif	1
Bacille Gram positif (en attente d'identification)	2
Corynebactérie	1
<i>Propionibacterium</i>	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10
Staphylocoque (en attente d'identification d'espèce)	1
Staphylocoque à coagulase négative	4

Au départ de l'UTC	Nombre d'évts
Résultats positifs	43
Autre bacille Gram positif	1
Autre bactérie	1
Autre cocciGram positif	1
<i>Propionibacterium</i>	24
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8
Staphylocoque	1
Staphylocoque à coagulase négative	7

Au centre greffeur	Nombre d'évts
Résultats positifs	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2

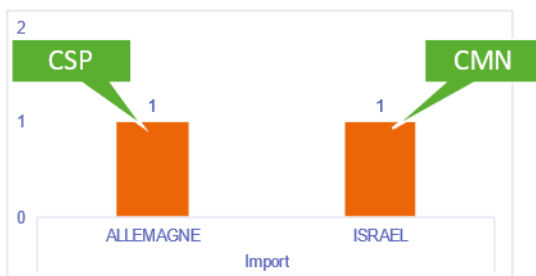
A noter que le total des résultats à chaque étape est différent en effet, tous les greffons ne sont pas testés à chaque étape, selon que les greffons sont importés ou non, en intrafamilial ou en apparenté



Résultats spécifiques CSH périphériques et cellules mononucléées allogéniques

→ 2 événements

Import/export et pays d'origine



Préparation du greffon

Type de préparation	Nombre d'événements
Non (CSP)	1
Oui (CMN)	1
Congélation	1
Total	1

Préparation du greffon

Référence des poches	Nombre d'événements
Import	
Macopharma (CSP)	1
Eva (CMN)	1



Résultats spécifiques CSH périphériques et CMN → 2 événements

Germes impliqués

A l'arrivée au centre de prélèvement	Nombre d'événements
Non applicable	2

Au départ de l'UTC	Nombre d'événements
Non applicable	2

A l'arrivée à l'Unité de thérapie cellulaire	Nombre d'événements
Résultats positifs	2
Autre pathogène (CMN)	1
Bacille Gram négatif (CSP)	1

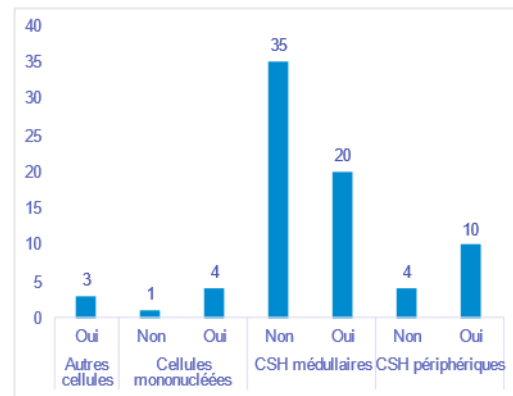
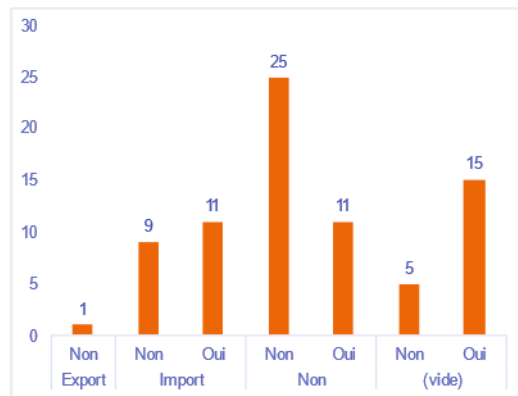
Au centre greffeur	Nombre d'événements
Résultats positifs	1
Bacille Gram négatif (CSP)	1

A noter que le total des résultats à chaque étape est différent en effet, tous les greffons ne sont pas testés à chaque étape, selon que les greffons sont importés ou non, en intrafamilial ou en apparenté.



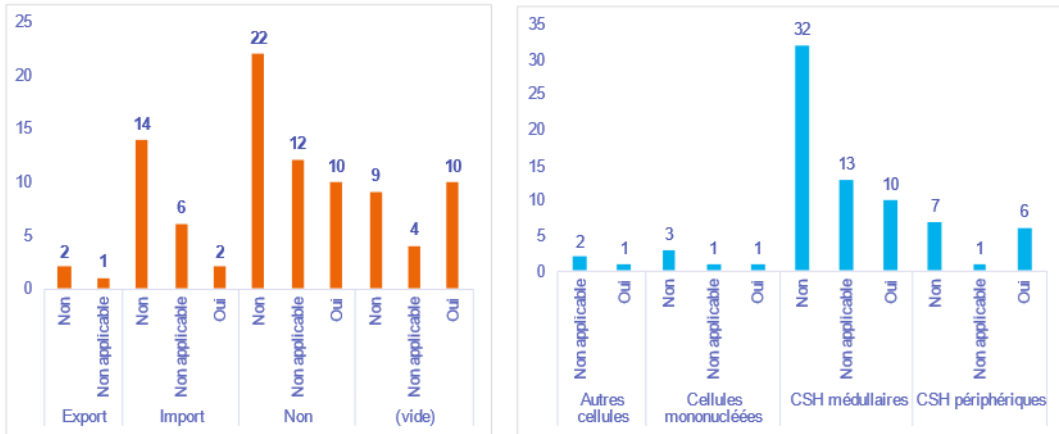
Enquêtes post événement

Selon l'origine du PTC/ Selon le type de cellules



Mesures mises en place par les établissements

Selon l'origine du PTC/ Selon le type de cellules



agence de la biomédecine
du nord à la rive

Mesures mises en place par les établissements

CSH Médullaires

Mesures concernant le(s) donneur(s) vivant(s), le(s) patient(s) autologue(s)	Mise en place ou modification de procédure(s)	Mesures concernant l'équipement, le matériel	Sensibilisation, formation du personnel	Mesures concernant les locaux	Mesures concernant le système d'information	Mesures Autres
5	0		5			1

Pour cette catégorie de mesures, les renseignements qui ont été donnés sont surtout le fait de la prise en charge immédiate du receveur et non pas des mesures de diminution de survenue

Rappel du respect des règles d'asepsie
Renforcement de la vigilance pour l'asepsie et lors des prélèvements de la moelle
Resensibilisation du personnel technique de thérapie cellulaire aux risques de contamination des produits.
Resensibilisation du personnel préleveur à une asepsie stricte avant prélèvement

agence de la biomédecine
du nord à la rive

Mesures mises en place par les établissements

CSH périphériques autologues et allogéniques

Mesures concernant le(s) donneur(s) vivant(s), le(s) patient(s) autologue(s)	Mise en place ou modification de procédure(s)	Mesures concernant l'équipement, le matériel	Sensibilisation, formation du personnel	Mesures concernant les locaux	Mesures concernant le système d'information	Mesures Autres
6	2		5			1

Pour cette catégorie de mesures, les renseignements qui ont été donnés sont surtout le fait de la prise en charge immédiate du receveur et non pas des mesures de diminution de survenue

Demande de création d'alerte envers les cliniciens pour une meilleure communication des résultats d'hémocultures positives

Rappel aux techniciens en réunion de service sur les bonnes pratiques de décontamination des bactec et les bonnes pratiques d'ensemencement.
Rappel des règles d'hygiène lors du prélèvement et de la procédure de désinfection du site de prélèvement.
Faire attention aux mouvements du patient pouvant entraîner une contamination lors du prélèvement.
Rappel des règles d'hygiène lors d'un prélèvement. Faire attention au mouvement du donneur pouvant entraîner une contamination.
Sensibilisation des référents/ biologistes responsables du laboratoire de bactériologie
Sensibilisation techniciens

Gestion de la bactériémie liée au cathéter, cause de la contamination des poches



Conclusions de l'enquête

Reconduite de l'enquête telle quelle en 2024

Reconduite de l'enquête en 2025 avec modifications

- Ajout d'un thesaurus plus complet pour l'identification des bactéries
- Item préparation sélectionné en mode processus
- Ajout d'un champ « aplasie fébrile »; « documentée ou non documentée »
- Ajout d'un champ « antibioprophylaxie » (oui/non) « antibiottt » (oui/non)
- Ajout d'un champ d'imputabilité
- Inclusion de ce format de questionnaire directement dans l'application de télédéclaration Horus (2024 -2025)



Annexe 2 Déclarations de biovigilance organes par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements		Total
			Effet indésirable	Incident	
Auvergne-Rhône-Alpes	BRON	HOPITAL LOUIS PRADEL HCL	9	1	10
		HOPITAL FEMME MERE ENFANT HCL	1	0	1
	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL GABRIEL MONTPIED CHU63	4	4	8
	EPAGNY METZ TESSY	CH ANNECY GENEVOIS SITE ANNECY	0	1	1
	LA TRONCHE	HOPITAL NORD CHU38	4	0	4
	LYON 3EME	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	8	2	10
	LYON 4EME	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	9	0	9
	MOULINS	CH DE MOULINS	0	1	1
	SAINT PRIEST EN JAREZ	HOPITAL NORD CHU42	0	1	1
Bourgogne-Franche-Comté	AUXERRE	CH AUXERRE	0	1	1
	BESANCON	CHU JEAN MINJOZ BESANCON	5	1	6
	DIJON	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	5	6	11
Bretagne	RENNES	CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	20	7	27
Centre-Val de Loire	TOURS	CHRU BRETONNEAU TOURS	0	1	1
Grand-Est	REIMS	HOPITAL MAISON BLANCHE CHU REIMS	1	0	1
	STRASBOURG	HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	6	10	16
		HOPITAL DE HAUTEPIERRE	5	0	5
	VANDOEUVRE LES NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	1	0	1
Hauts-De-France	AMIENS	CHU AMIENS SUD	1	2	3
	LILLE	HOP CLAUDE HURIEZ CHU LILLE	1	1	2
Ile-de-France	CLICHY	HU PARIS NORD SITE BEAUJON APHP	2	0	2
	CRETEIL	HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	6	3	9
	LE KREMLIN BICETRE	HU PARIS SUD SITE KREMLIN BICETRE APHP	1	1	2
	LE PLESSIS ROBINSON	HOPITAL MARIE LANNELONGUE	2	0	2
	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	1	2	3
	PARIS 13EME	HU PITIE SALPETRIERE APHP	3	0	3
	PARIS 15EME	HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	3	0	3
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	2	0	2
		HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	2	0	2
	PARIS 18EME	HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	6	0	6
	SURESNES	HOPITAL FOCH	4	0	4
	VILLEJUIF	HU PARIS SUD SITE PAUL BROUSSE APHP	2	0	2

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Incident	Effet indésirable	Incident et effet indésirable lié	
Guadeloupe	LES ABYMES	C.H.U. DE POINTE A PITRE/ABYMES	1	0	0	1
Normandie	BOIS-GUILLAUME	HOPITAL DE BOIS GUILLAUME CHU ROUEN	1	1	0	2
	MONTIVILLIERS	HOPITAL JACQUES MONOD CH LE HAVRE	1	0	0	1
	ROUEN	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	6	0	1	7
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	3	0	0	3
	LIMOGES	C H U DUPUYTREN LIMOGES	1	2	0	3
	NIORT	CENTRE HOSPITALIER DE NIORT	1	0	0	1
	PESSAC	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	2	1	0	3
	POITIERS	CHU LA MILETRIE	0	3	0	3
	SAINTE	CH DE SAINTONGE SAINTES	2	0	0	2
Occitanie	CASTRES	CHIC CASTRES MAZAMET SITE AUTAN	1	0	0	1
	TOULOUSE	HOPITAL DE RANGUEIL CHU TOULOUSE	1	13	0	14
Pays de la Loire	ANGERS	CHR ANGERS SITE LARREY	3	1	0	4
	NANTES	CHU DE NANTES SITE HOTEL DIEU HME	2	1	0	3
	SAINTE HERBLAIN	CHU DE NANTES SITE LAENNEC	0	3	0	3
	SAINTE NAZAIRE	CH DE SAINT NAZAIRE	1	0	0	1
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 15EME	APHM HOPITAL NORD	1	2	0	3
	MARSEILLE 5EME	APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	1	5	0	6
		APHM HOPITAL LA TIMONE	1	0	0	1
	NICE	CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	0	2	0	2
		CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	0	2	0	2
	TOULON	CHITS CH SAINTE MUSSE	2	0	0	2

Annexe 3 Déclarations de biovigilance cellules par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'événements			Total
			Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
Auvergne-Rhône-Alpes	CLERMONT-FERRAND	HOPITAL ESTAING CHU63	3	3	0	6
	LYON 3EME	EFS AURA LYON HEH	1	14	0	15
	SAINT ISMIER	EFS AURA SAINT ISMIER	0	6	0	6
	SAINT PRIEST EN JAREZ	INSTITUT DE CANCERO ET HEMATO CHU42	3	0	0	3
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	EFS BFC LBM IHG MULTISITE	0	5	0	5
		CHU JEAN MINJOZ BESANCON	1	0	0	1
Bretagne	BREST	EFS BRETAGNE BREST MORVAN	0	2	0	2
	RENNES	EFS BRETAGNE RENNES	0	1	0	1
Centre-Val de Loire	TOURS	EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU	3	5	0	8
		CHRU BRETONNEAU TOURS	1	0	0	1
Grand-Est	MULHOUSE	HOPITAL EMILE MULLER	0	3	0	3
	STRASBOURG	HOPITAL DE HAUTEPIERRE	3	1	1	5
	VANDOEUVRE LES NANCY	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	0	2	0	2
Hauts-De-France	AMIENS	CHU AMIENS SUD	1	1	1	3
	LENS	CH LENS	1	0	0	1
	LILLE	EFS NORD DE FRANCE LILLE BELFORT	0	17	0	17
		HOP CLAUDE HURIEZ CHU LILLE	1	0	0	1
Ile-de-France	CRETEIL	EFS IDF SITE HENRI MONDOR	0	3	0	3
	LE CHESNAY ROCQUENCOURT	EFS IDF SITE VERSAILLES LE CHESNAY	3	0	0	3
	PARIS 10EME	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	4	21	0	25
	PARIS 12EME	HU EST PARISIEN SITE ST ANTOINEAPHP	1	0	0	1
	PARIS 15EME	HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	1	3	0	4
		HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	0	1	0	1
	VILLEJUIF	INSTITUT GUSTAVE ROUSSY	0	2	0	2
Normandie	BOIS-GUILLAUME	EFS HDF NORM BOIS GUILLAUME SIEGE	0	7	0	7
	CAEN	CHU COTE DE NACRE CAEN	1	0	0	1

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements			Total
			Effet indésirable	Incident	Incident et effet indésirable lié	
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	0	11	0	11
		GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	1	1	0	2
	LIMOGES	C H U DUPUYTREN LIMOGES	2	0	0	2
	PESSAC	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	2	0	0	2
	POITIERS	EFS NOUVELLE AQUITAINE POITIERS	0	4	0	4
		CHU LA MILETRIE	3	1	0	4
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER	1	2	0	3
	TOULOUSE	EFS OCCITANIE TLS LANGLADE IUCT	2	3	0	5
Pays de la Loire	NANTES	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE NANTES	1	12	0	13
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 5EME	APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	1	3	1	5
	MARSEILLE 9EME	INSTITUT PAOLI CALMETTES	5	7	0	12
	SAINTE LAURENT DU VAR	EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR	0	2	0	2
Réunion	SAINTE PIERRE	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	0	1	0	1

Annexe 4 Déclarations de biovigilance tissus 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	LYON 3EME	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	7	0	0	7
		EFS AURA LYON HEH	1	0	0	1
	MIONS	TBF GENIE TISSULAIRE	1	0	0	1
	MONTELMAR	CH PORTES PROVENCE MONTELMAR	1	0	0	1
	SAINT ETIENNE	EFS AURA SAINT ETIENNE	0	1	0	1
	SAINT PRIEST	BIOPROTEC	0	0	1	1
Bourgogne-Franche-Comté	AUXERRE	CH AUXERRE	1	0	0	1
	BESANCON	EFS BFC LBM IHG MULTISITE	4	0	0	4
Hauts-De-France	LILLE	CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE	1	0	0	1
Ile-de-France	LIEUSAIN	BIOBANK	2	2	0	4
	PARIS 11EME	BANQUE FRANCAISE DES YEUX	2	0	0	2
	PARIS 14EME	HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP	5	0	0	5
Normandie	ROUEN	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	1	0	0	1
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	2	0	0	2
Occitanie	TOULOUSE	HOPITAL PURPAN CHU TOULOUSE	1	0	0	1
Pays de la Loire	NANTES	INSTITUT DE BIOLOGIE CHU NANTES	3	0	0	3
		CHU DE NANTES SITE HOTEL DIEU HME	0	0	1	1
	SAINT HERBLAIN	CHU DE NANTES SITE LAENNEC	1	0	0	1

Annexe 5 Déclarations de biovigilance lait par établissement et par déclarant

Ville/Nom de l'établissement			Type d'évènements	Total
			Incident	
Auvergne-Rhône-Alpes	ROANNE	CH DE ROANNE	2	2
Bretagne	RENNES	CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	1	1
Grand-Est	NANCY	CHRU NANCY MATERNITE	1	1
Ile-de-France	PARIS 15EME	HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	1	1
Martinique	FORT DE FRANCE	CHU DE MARTINIQUE SITE P. ZOBDA QUITMAN	5	5
Normandie	CHERBOURG EN COTENTIN	CHPC SITE CHERBOURG	4	4
Occitanie	MONTPELLIER	HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE CHU MPT	1	1



1, avenue du Stade de France
93212 Saint-Denis la Plaine cedex
France

www.agence-biomedecine.fr