

Rapport annuel 2024 sur le dispositif des vigilances Assistance médicale à la procréation, Organes, Tissus, Cellules et Lait maternel à usage thérapeutique

Agence de la biomédecine

RAPPORT DES VIGILANCES

2024

Direction générale médicale et scientifique

La rédaction du rapport est coordonnée par Stéphanie Dieterlé, Gaëlle Lermardeley et Joséphine Cazaubon

Pour le Pôle sécurité qualité

Marina Roche
Nisrine Joubrayel
Sylvie Gob

Avec la contribution de

Pôle qualité des données

Direction prélèvement organes tissus
Direction prélèvement greffe cellules souches hématopoïétiques
Direction procréation, embryologie et génétique humaine

Table des matières

Introduction.....	9
Les vigilances de l'Agence de la biomédecine (ABM).....	11
I Principes généraux.....	11
II Système déclaratif	13
1. Horus.....	13
2. Le traitement des données Horus	13
III Système de surveillance	18
1. Les bases de données	18
2. Les outils statistiques.....	19
3. Les projets en cours	21
Données générales des déclarations des vigilances de l'ABM (biovigilance et AMP vigilance)	22
I Déclarations d'AMP vigilance et de biovigilance	22
II Déclarations de biovigilance (organes, tissus non reproductifs, cellules non reproductives, lait).....	23
III Délais de déclaration	25
Vigilance des cellules reproductives et tissus germinaux (AMP vigilance).....	26
I. Généralités	26
II. Effets indésirables.....	27
1. Surveillance	27
2. Déclarations.....	35
III. Incidents	50
1. Surveillance	50
2. Déclarations.....	50
IV. Rapport annuel des correspondants locaux d'AMP vigilance	61
Vigilance des organes.....	63
I. Généralités	63
II. Effets indésirables.....	64
1. Surveillance	64
2. Déclarations.....	64
III. Incidents	79
1. Surveillance	79
2. Déclarations.....	80
IV. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance organes.....	89
1. Les rapports de biovigilance organes prélèvement	89
2. Les rapports de biovigilance organes greffe	90

Vigilance des tissus non reproductifs	92
I. Généralités	92
II. Effets indésirables	93
1. Surveillance	93
2. Déclarations	93
III. Incidents	93
1. Surveillance	93
2. Déclarations	93
IV. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance tissus	97
Vigilance des cellules non reproductives (cellules souches hématopoïétiques)	99
I. Généralités	99
II. Effets indésirables	100
1. Surveillance	100
2. Déclarations	101
III. Incidents	108
1. Surveillance	108
2. Déclarations	108
IV. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance cellules	114
Vigilance des cellules non reproductives (autres cellules dont ilots de Langerhans)	116
Vigilance du lait maternel à usage thérapeutique	117
I. Bilan des déclarations	117
II. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance lait maternel à usage thérapeutique	117
Actions et groupes de travail du pôle Sécurité Qualité	119
I. ONIC biovigilance cellules et saisie des données	119
II. Ouverture de l'application Horus	119
III. Mise à jour des recommandations thromboses et AMP vigilance	120
IV. Information et communications	121
V. Formations	121
1. Les premières Journées de la biovigilance	121
2. Les autres formations	123
VI. Etat des lieux des entités de biovigilance	123
VII. Actions européennes	124
Sécurité sanitaire	126
I. Participation au groupe de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique	126

II. Cartographie des alertes	126
Annexes.....	128
I. Nombre de déclarations de vigilance (Horus) par région et par centre	128
1. Vigilance des cellules reproductives et tissus germinaux (AMP vigilance)...	128
2. Vigilance des organes	132
3. Vigilance des tissus non reproductifs	134
4. Vigilance des cellules non reproductives.....	135
5. Vigilance du lait maternel à usage thérapeutique.....	137
II. Résultats de l'enquête sur les contaminations des produits de thérapie cellulaire	138
1. Résultats généraux	138
2. Répartition selon le type de produits de thérapie cellulaire.....	138
3. Produits de thérapie cellulaire allogéniques	138
4. Produits de thérapie cellulaire autologues.....	141
5. Données cliniques chez le receveur	142
6. Enquêtes et mesures post-événement	143
7. Evolutions en 2025	144
III. Courrier de l'ABM (2023) concernant la gestion des SHO	145
IV. Courrier de l'AFSSAPS (événement indésirable post greffe de CSH autologues)	147

Table des figures

Figure 1 : Organisation de la biovigilance et de l'AMP vigilance : système déclaratif et système de surveillance.....	12
Figure 2 : Hiérarchie de la typologie MedDRA	14
Figure 3 : Exemple de représentation d'un funnel plot.....	20
Figure 4 : Exemple de représentation d'un CUSUM	21
Figure 5 : Evolution du nombre de déclarations de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) de 2020 à 2024.....	22
Figure 7 : Evolution du nombre de déclarations de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) par type de produit de 2020 à 2024.....	22
Figure 8 : Evolution du nombre de déclarations de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) par nature d'événements de 2020 à 2024	23
Figure 9 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance et du nombre de centres déclarants de 2020 à 2024.....	23
Figure 10 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance par nature d'événements de 2020 à 2024.....	24
Figure 11 : Nombre de déclarations de biovigilance par type de produit en 2024.....	24
Figure 12 : Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2020 à 2024.....	26
Figure 13 : Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance par nature d'événements de 2020 à 2024.....	27
Figure 14 : Algorithme d'identification des différentes populations dans le SNDS	29
Figure 15 : Répartition des effets indésirables par system organ class (SOC) selon MedDRA en 2024	35
Figure 16 : Nombre de déclarations d'effets indésirables par niveau de gravité en 2024	36
Figure 17 : Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2024	38
Figure 18 : Evolution des déclarations de syndromes d'hyperstimulation ovarienne de 2020 à 2024 .	39
Figure 19: Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2024.....	39
Figure 20 : Evolution des déclarations d'hémopéritoines de 2020 à 2024	40
Figure 21 : Evolution des événements thrombotiques artériels et veineux de 2020 à 2024	42
Figure 22 : Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2024.....	42
Figure 23 : Evolution des événements infectieux de 2020 à 2024.....	43
Figure 24 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2024	50
Figure 25 : Répartition des incidents selon la cause principale de survenue en 2024	51
Figure 26 : Survenue des incidents « Anomalies du processus d'identification » par étape chronologique en 2024	53
Figure 27 : Conséquences des incidents (2024).....	58
Figure 28 : Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2024.....	58
Figure 29 : Evolution des déclarations anomalies d'identification et erreurs d'attribution en 2024	59
Figure 30 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance tous organes confondus de 2020 à 2024.....	63
Figure 31 : Nombre de déclarations organes par type d'événement et par organe en 2024	63
Figure 32 : Nombre d'effets indésirables déclarés par type d'organes greffés en 2024.....	65
Figure 33 : Nombre de déclarations d'effets indésirables receveurs d'organes déclarés par niveau de gravité en 2024.....	65
Figure 34 : Nombre de déclarations d'effets indésirables receveurs d'organes déclarés par niveau d'imputabilité au greffon en 2024	66
Figure 35 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « reins » selon le niveau de gravité en 2024	70
Figure 36 : Evolution du nombre de déclarations de thromboses artérielles et veineuses, rein droit et rein gauche, entre 2020 et 2024.....	70
Figure 37 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « foie » selon le niveau de gravité en 2024	72
Figure 38 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « cœur » selon le niveau de gravité en 2024	74

Figure 39 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « poumons » selon le niveau de gravité en 2024	75
Figure 40 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « pancréas » selon le niveau de gravité en 2024	76
Figure 41 : Nombre de déclarations d'incidents « organe » par étape de survenue en 2024	80
Figure 42 : Nombre de déclarations d'incidents « organe » par cause principale en 2024	80
Figure 43 : Nombre de déclarations incidents ayant entraîné une perte de greffons par type de greffon concerné en 2024	81
Figure 44 : Evolution des déclarations « tissus » entre 2020 et 2024.....	92
Figure 45 : Nombre de déclarations « tissus » par type d'événement et par type de tissus en 2024 ..	92
Figure 46 : Nombre de déclarations d'incidents « tissus » par étape de survenue en 2024	94
Figure 47 : Nombre de déclarations d'incidents « tissus » par cause principale en 2024	94
Figure 48 : Evolution du nombre de déclarations « cellules » entre 2020 et 2024	99
Figure 49 : Déclarations cellules en 2024 par type d'événement et type de cellules	99
Figure 50 : Taux d'effets indésirables receveurs déclarés par type de greffons greffés.....	101
Figure 51 : Gravité des déclarations d'EI toutes populations concernées (donneur, receveur et patient autologue).....	102
Figure 52 : Déclarations cellules en 2024 par type de personnes concernées	102
Figure 53 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « donneurs allogéniques » selon le niveau de gravité en 2024	104
Figure 54 : Nombre de déclarations effets indésirables « receveurs allogéniques » selon le niveau de gravité en 2024	106
Figure 55 : Nombre de déclarations effets indésirables « patients autologues » selon le niveau de gravité en 2024	107
Figure 56 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par type de source cellulaire en 2024 .	108
Figure 57 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par étape de survenue en 2024	109
Figure 58 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par cause principale en 2024	109
Figure 59 : Répartition des contaminations des PTC par type cellulaire et type de don	138
Figure 60 : Origine des greffons et pays d'origine.....	138
Figure 61 : Référence des poches	139
Figure 62 : Référence des poches	140
Figure 63 : Référence des poches utilisées pendant le prélèvement du PTC	141
Figure 64 : Sortie d'aplasie selon le type de PTC greffé	142
Figure 65 : Enquêtes post-événement réalisées selon le type de cellules	143
Figure 66 : Mesures préventives ou correctives mises en place selon le type de cellules	143

Table des tableaux

Tableau 1 : Echelle de gravité de cotation des effets indésirables	15
Tableau 2 : Thesaurus des typologies d'incidents (2024).....	16
Tableau 3 : Thesaurus étapes (2024)	16
Tableau 4 : Thesaurus causes (2024).....	17
Tableau 5 : Délai* entre la constatation et la déclaration de l'événement entre 2020 et 2024	25
Tableau 6 : Identification des indications de l'AMP (Codes CIM-10)	28
Tableau 7 : Récapitulatif de la population des femmes identifiées dans le SNDS	30
Tableau 8 : Liste des codes CIM 10 utilisés.....	31
Tableau 9 : Evolution du nombre d'effets indésirables post-ponction par type d'effet depuis 2015	32
Tableau 10 : Description des caractéristiques des femmes ayant un effet indésirable post-ponction (2024)	32
Tableau 11 : Description des séjours hospitaliers des femmes ayant eu un SHO ou une torsion d'annexe ou un hémopéritoine en 2024	33
Tableau 12 : Description des séjours hospitaliers des femmes ayant eu une infection ou une thrombose en 2024.....	34
Tableau 13 : Répartition des autres effets indésirables déclarés en 2024	44
Tableau 14 : Durée d'hospitalisation en jour selon le type d'effet indésirable en 2024	45
Tableau 15 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour don d'ovocytes.....	45
Tableau 16 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les personnes issues d'une AMP	46
Tableau 17 : Nombre de déclarations d'effet indésirable selon le type de prise en charge en AMP	47
Tableau 18 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour une autoconservation non médicale.....	47
Tableau 19 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour une préservation de la fertilité médicale.....	48
Tableau 20 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour projet d'enfant.....	48
Tableau 21 : Mesures correctives entreprises par le centre concernant les effets indésirables en 2024	49
Tableau 22 : Répartition des incidents par sous-étape du processus d'AMP (2024)	51
Tableau 23 : Association des causes primaires et secondaires (2024)	52
Tableau 24 : Répartition des incidents par typologies d'incidents (2024)	52
Tableau 25 : Récapitulatif des déclarations « information post don »	55
Tableau 26 : Récapitulatif des déclarations avec erreur d'attribution (2024).....	59
Tableau 27 : Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents (2024)	60
Tableau 28 : Exemples d'effets indésirables surveillés dans les centres	61
Tableau 29 : Exemples d'incidents surveillés dans les centres	61
Tableau 30 : Exemples d'outils de surveillance utilisés par les établissements.	61
Tableau 31 : Exemples de mesures mises en place par les établissements.....	62
Tableau 32 : Conséquences des effets indésirables receveurs selon l'organe greffé en 2024.....	68
Tableau 33 : Effets indésirables receveurs rein(s) déclarés en 2024	68
Tableau 34 : Effets indésirables receveurs foie déclarés en 2024.....	71
Tableau 35 : Effets indésirables receveurs cœur déclarés en 2024	73
Tableau 36 : Effets indésirables receveurs poumons déclarés en 2024	74
Tableau 37 : Effets indésirables receveurs pancréas déclarés en 2024	76
Tableau 38 : Effets indésirables receveurs cœur poumons déclarés en 2024	77
Tableau 39 : Effets indésirables receveurs multigreffes déclarés en 2024.....	78
Tableau 40 : Nombre de déclarations d'incidents « organe » par typologies d'incidents en 2024	81
Tableau 41 : Contamination à agents bactériens et fongiques des liquides de conservation enregistrés dans les outils opérationnels de l'Agence de la biomédecine.....	82
Tableau 42 : Récapitulatif des incidents « information post don » organes (2024)	83
Tableau 43 : Exemples de mesures mises en place dans les établissements dans les suites d'événements ayant entraîné des pertes des greffons	90

Tableau 44 : Exemples de mesures mises en place dans les établissements dans les suites d'événements ayant entraîné des thromboses vasculaires	91
Tableau 45 : Nombre de déclarations d'incidents « tissus » par typologie d'incidents en 2024	95
Tableau 46 : EI donneurs par SOC, PT (MedDRA) et type de cellules prélevées en 2024 (CSH et CMN)	103
Tableau 47 : Effets indésirables receveurs allogéniques déclarés en 2024	104
Tableau 48 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT en 2024	106
Tableau 49 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par typologie d'incidents en 2024	110
Tableau 50 : Récapitulatif des courriers ABM West Nile virus (saison 2024)	126
Tableau 51 : Récapitulatif des courriers ABM Autres pathogènes (saison 2024)	126
Tableau 52 : Nombre de déclarations d'AMP vigilance par centre clinico-biologique en 2024*	128
Tableau 53 : Nombre de déclarations d'AMP vigilance par laboratoire d'insémination artificielle en 2024*	131
Tableau 54 : Nombre de déclarations de vigilance organes par établissement en 2024*	132
Tableau 55 : Nombre de déclarations de vigilance tissus par établissement en 2024*	134
Tableau 56 : Nombre de déclarations de vigilance cellules par établissement en 2024*	135
Tableau 57 : Nombre de déclarations de vigilance lait par établissement en 2024	137
Tableau 58 : Type de préparation du greffon contaminé	139
Tableau 59 : Germes identifiés selon l'étape de réalisation du test	139
Tableau 60 : Préparation du greffon	140
Tableau 61 : Germes identifiés selon l'étape de réalisation du contrôle bactérien	140
Tableau 62 : Voie veineuse utilisée pour le prélèvement du PTC	141
Tableau 63 : Type de préparation du greffon	141
Tableau 64 : Germes identifiés selon l'étape de réalisation du contrôle bactérien	142
Tableau 65 : Conclusion des enquêtes : origine suspectée de la contamination	143
Tableau 66 : Catégories et exemples de mesures préventives mises en place	144

Introduction

L'Agence de la biomédecine est très heureuse de vous présenter le nouveau format du rapport annuel des vigilances relevant de son champ de compétence pour l'année 2024. En effet, c'est la première fois que les données de vigilance concernant les organes, les tissus (reproductifs ou non), les cellules (reproductives ou non), et le lait maternel à usage thérapeutique sont réunies dans un même rapport. Ainsi, ces données de vigilance couvrent tous les produits d'origine humaine, prélevés, préparés et appliqués à un receveur dans un objectif thérapeutique, à l'exception des produits sanguins.

Par cette présentation, l'Agence de la biomédecine met en valeur la richesse de l'organisation réglementaire telle qu'elle existe en France avec une autorité compétente qui a ainsi, une vue d'ensemble de la qualité et de la sécurité de ces produits. Cette organisation facilite l'analyse des événements indésirables qui sont signalés ; en effet, les risques liés à des transmissions de pathogènes, aux réactions immunologiques, aux défauts qualité liés au process, aux risques liés à la perte de traçabilité (...) sont communs à ces produits issus du corps humain.

Toutefois, leurs conséquences sont à prendre en compte et à analyser selon chaque produit et ses spécificités. Ces produits ont tous en commun leur origine humaine ; mais que ce soit au niveau de leur collecte (donneurs vivants ou décédés, prélèvement multiple ou unique), de leur préparation (plus ou moins importante voire innovante) ou de leur application clinique (répondant à une indication vitale ou non), il existe une grande variabilité.

Au niveau européen, cette réunion est déjà effective puisque la vigilance de tous ces produits est appelée Biovigilance. Cependant, les autorités compétentes qui les encadrent sont souvent différentes ce qui ne permet pas cette vision des risques communs liés aux prélèvements, à la préparation et à l'application à un receveur.

C'est grâce à cette vision d'ensemble, que l'Agence de la biomédecine, en tant qu'autorité compétente développe des outils pour améliorer l'analyse des signaux de vigilance qui lui sont transmis par les correspondants locaux de vigilance (Biovigilance et AMPvigilance). Cette année, les données du présent rapport sont issues de la nouvelle application Horus, qui a remplacé et fusionné les anciennes application Biovigie et AMPvigie depuis mars 2024. Ce changement, pour lequel les professionnels ont bénéficié d'un accompagnement dédié, permet à l'Agence de la biomédecine de capitaliser (tant en moyen humain qu'en cout) sur le fonctionnement et les évolutions à venir, nécessaires pour une meilleure analyse des données de vigilance. La prochaine étape sera de donner aux professionnels un accès à un InfoService. Cet outil leur facilitera l'accès aux données agrégées de leur centre permettant ainsi de valoriser le travail fait localement, mais également l'analyse globale des données et le suivi des tendances.

C'est également pour réaliser ces analyses de tendance au niveau national que l'Agence de la biomédecine, met en place des études à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) ou des enquêtes auprès des Correspondants locaux des Vigilances ou des Personnes responsables de ces activités. Dans le SNDS, il s'agit d'études nationales des complications attendues (effets indésirables graves attendus signalés dans le SNDS) comme les réactions d'hyperstimulation ovarienne en AMP ou passage en réanimation en post greffe de cellules souches hématopoïétiques. Pour les enquêtes, elles portent plus spécifiquement sur les incidents (perte de greffons rénaux, mauvais rendement de décongélation des cellules souches hématopoïétiques autologues). Les résultats de ces travaux seront désormais présentés dans ce rapport annuel des vigilances de l'Agence de la biomédecine. Ce travail est réalisé en parallèle de l'analyse des déclarations des événements inattendus déclarés au cours de l'année et présentés également dans ce rapport.

Cette année 2024 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.

Marine Jeantet
Directrice générale de l'Agence de la biomédecine

Les vigilances de l'Agence de la biomédecine (ABM)

I Principes généraux

L'Agence de la biomédecine (ABM) a pour mission de suivre, évaluer et contrôler les activités de prélèvement, de greffe et d'assistance médicale à la procréation, 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 continue 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 s'enrichir des retours d'expérience.

Depuis les décrets n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 et n°2008-588 du 19 juin 2008, les professionnels de santé ont désormais l'obligation de déclarer tout événement indésirable, incident ou effet indésirable survenant lors d'un parcours d'AMP ou de greffe.

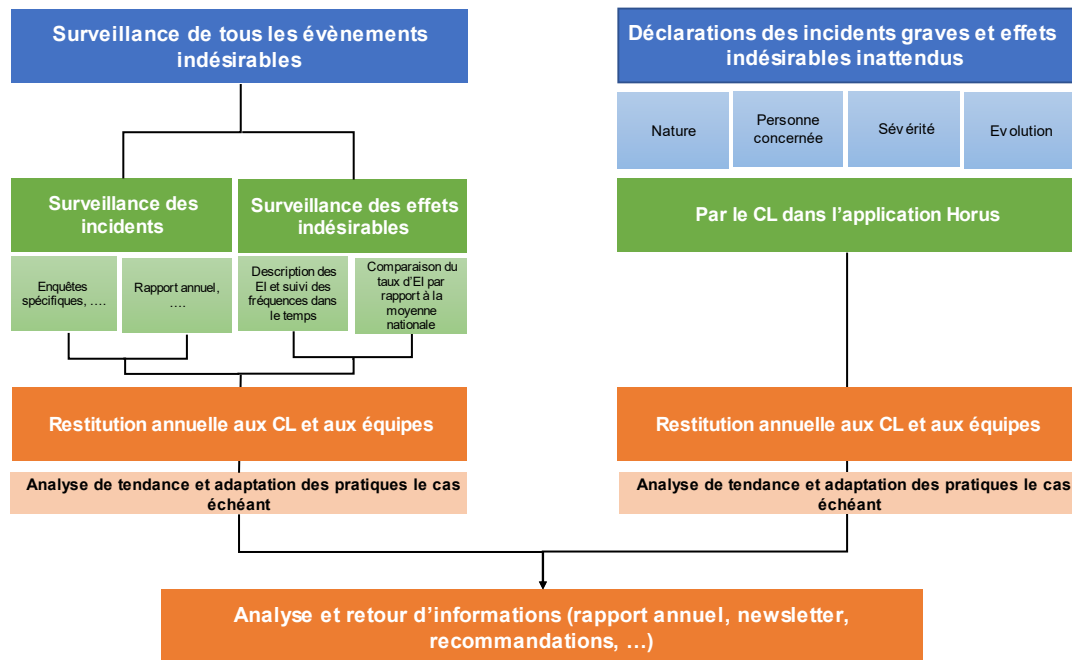
Le décret n°2016-1622 du 29 novembre 2016, pris dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé, modifie ce dispositif. Il précise que les incidents graves et les effets indésirables inattendus doivent être déclarés sans délai tandis que les autres événements doivent faire l'objet d'une surveillance. Ce nouveau décret fait ainsi évoluer la « philosophie » initiale de la biovigilance et de l'AMP vigilance. A la déclaration sans délai de tous les événements indésirables a succédé un dispositif associant à la fois une surveillance de la fréquence de survenue des incidents non graves et des effets indésirables attendus et une déclaration sans délai des effets indésirables inattendus, des incidents graves et de toute fréquence anormalement élevée des événements surveillés.

En effet, le seul modèle déclaratif a montré ses limites, notamment l'existence d'une importante sous-notification et une analyse individuelle des effets indésirables attendus inappropriée, car souvent inhérents à la prise en charge thérapeutique. Il est alors apparu plus pertinent de surveiller globalement ces effets afin de vérifier que leur fréquence reste acceptable sur le plan de la santé publique.

Pour assurer cette surveillance, l'Agence de la biomédecine s'appuie désormais sur les données des bases auxquelles elle a accès : le Système National des Données de Santé (SNDS) mais aussi des bases internes à l'Agence (Cristal, Syrenad, ...) ou d'autres bases externes internationales (EBMT registry, ...).

Ce dispositif associant à la fois ces deux systèmes, déclaratif et de surveillance, est résumé dans la figure ci-dessous.

Figure 1 : Organisation de la biovigilance et de l'AMP vigilance : système déclaratif et système de surveillance



Les objectifs de cette surveillance par le SNDS, au niveau national et local, sont de :

- Disposer d'une meilleure représentation des effets indésirables post greffe ou post AMP. L'utilisation des données issues de bases médico-administratives permet d'être plus précis dans l'estimation de la fréquence de survenue des effets indésirables sévères en raison d'une meilleure exhaustivité de leur report dans ces bases de données.
- S'assurer que la fréquence de survenue des effets indésirables reste acceptable en termes de santé publique, et surveiller une éventuelle dérive de ces fréquences. Pour cela, des méthodes de représentations graphiques simples permettront de visualiser l'évolution de la fréquence de l'effet indésirable et de détecter une éventuelle dérive : évolution des fréquences au cours du temps, comparaison des taux d'effet indésirable à la moyenne nationale ;
- Faire un retour aux centres d'AMP et de greffe sur la fréquence des effets indésirables associés à leur centre, l'évolution de ces fréquences et envisager la mise en place de mesures correctives ou préventives, le cas échéant.

Dans un même temps, 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 interactions constantes entre les acteurs de la vigilance, correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA) et de biovigilance (CLB) des établissements, les évaluateurs en vigilance de l'Agence de la biomédecine (PSQ, Pôle Sécurité Qualité) et les acteurs des directions métiers de cette même Agence. Cette organisation permet une meilleure analyse d'informations contextualisées et un suivi efficace des mesures d'amélioration envisagées par les équipes.

II Système déclaratif

1. Horus

Horus est l'application de télédéclaration de vigilance élaborée et hébergée par l'Agence de la biomédecine. Elle remplace les deux anciennes applications, AMPVigie pour l'AMP vigilance et BIOVigie pour la biovigilance. AMPVigie a collecté les données d'AMP vigilance depuis son lancement en 2009 jusqu'à fin 2023. BIOVigie a collecté les données de biovigilance depuis son lancement en 2018 jusqu'à fin 2023.

Horus permet aux correspondants locaux de vigilance, CLA et CLB, d'effectuer des déclarations dématérialisées et d'y renseigner les résultats des enquêtes et des mesures correctives mises en œuvre dans les suites de l'événement.

2. Le traitement des données Horus

2.1 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 cohérence et de données manquantes sont effectués pour les déclarations enregistrées dans l'application Horus. 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.

2.2 Révision des données

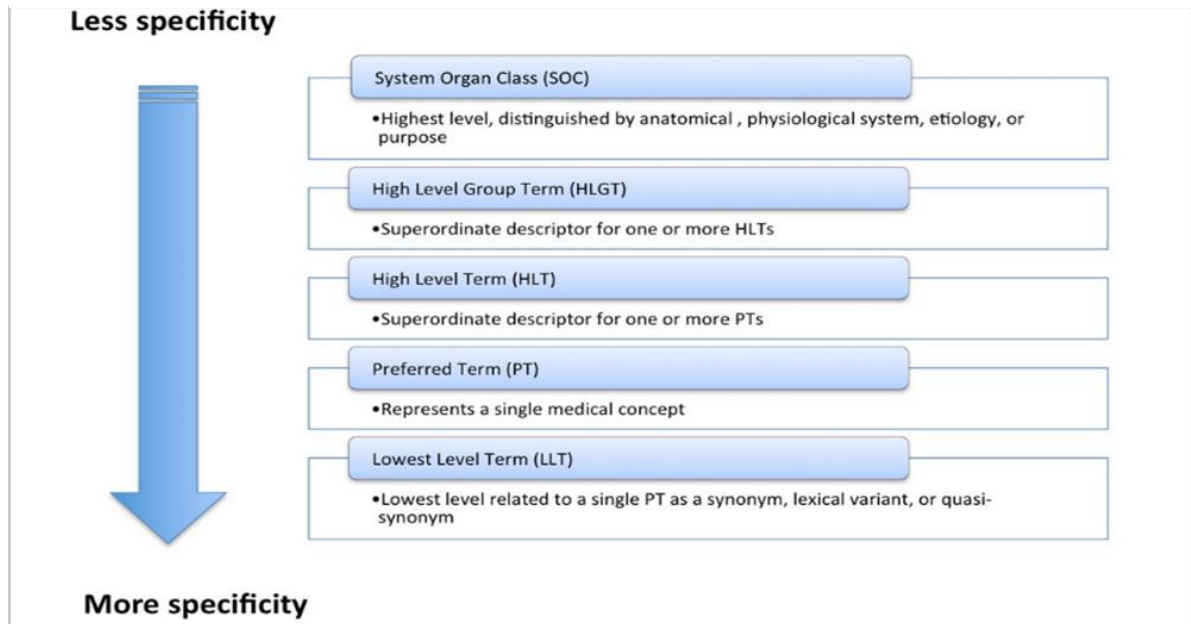
Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 03/11/2025 et concernent les données des déclarations reçues uniquement sur l'année 2024. Afin d'analyser les évolutions dans le temps, certains indicateurs sont présentés sur les cinq dernières années. Ces données sont révisées une fois par an (à chaque rapport annuel).

Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2024 (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.

2.3 Typage des effets indésirables

Les effets indésirables ont été typés selon le thesaurus MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) (terminologie médicale utilisée, notamment, dans la codification des effets indésirables déclarés en pharmacovigilance). La terminologie MedDRA est constituée de différents niveaux de spécificité.

Figure 2 : Hiérarchie de la typologie MedDRA



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

- SOC = classification par discipline médicale (concept le plus large) (ex : affections des organes de la reproduction, affections vasculaires, infections)
- HLGT = Groupes de termes de haut niveau (ex : troubles de l'ovaire et de la trompe de Fallope, affections immunitaires et troubles associés)
- HLT = Terme de haut niveau (ex : affections ovariennes et de la trompe de Fallope, embolies et thromboses non spécifiques du site)
- PT = Terme préférentiel (ex : torsion annexielle, thrombose du greffon, choc hémorragique)
- LLT = Terme de plus bas niveau (maladie aiguë du greffon contre l'hôte, hémopéritoine)

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

Chaque effet indésirable est codé selon cette terminologie en choisissant un ou deux termes spécifiques (PT ou LLT). Un PT/LLT peut être rattaché à plusieurs SOC ; il a été décidé, de prendre en compte le SOC le plus pertinent par rapport à la description figurant dans la déclaration, pour faciliter l'analyse des effets indésirables.

2.4 Gravité des effets indésirables

La gestion des déclarations d'effets indésirables par l'Agence de la biomédecine est notamment basée sur leur niveau de gravité.

Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5 dont les définitions sont explicitées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Echelle de gravité de cotation des effets indésirables

	Classe de gravité	Intitulé de la classe	Nature des conséquences
Non grave	G1	Négligeable	Simple consultation médicale
	G2	Modérée	Manifestations cliniques ou biologiques nécessitant un suivi médical sans hospitalisation
Grave	G3	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. <u>A noter</u> : les infections sévères susceptibles d'avoir été transmises par le produit biologique ou les activités d'AMP ou de prélèvement/greffe doivent systématiquement être déclarées et ceci à un niveau de gravité supérieur ou égal à 3.
	G4	Majeure	Menace vitale immédiate
	G5	Décès	

Après la réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau de gravité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle pour l'ensemble des événements déclarés dans Horus.

2.5 Imputabilité au produit

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 produit concerné et l'effet indésirable.

L'ensemble des étapes des processus et la qualité et la sécurité des produits concernés 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 (au moment de la déclaration) qui est réévaluée et modifiée si besoin lors de la saisie des résultats de l'enquête.

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 pour l'ensemble des événements déclarés dans Horus ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

2.6 Typage des incidents

Les incidents sont typés selon différents thesaurus : par typologie incidents, de causes et d'étapes.

Tableau 2 : Thesaurus des typologies d'incidents (2024)

Typologies d'incidents	Précisions
Anomalies de fonctionnement d'un appareil de préparation, de transport ou de conservation	Séparateur cellulaire
	Appareil de montée et de descente en température
	Centrifugeuse
	Cuve de stockage
	Incubateur
	Embryoscope
	Machine de perfusion rénale
	Autres machines de réhabilitation organes
Anomalies lors du processus d'identification	
Autres	
Autres lésions chirurgicales	Lors de la mise en place de la CRN
	D'un autre organe ou d'un autre vaisseau lors du prélèvement
Contamination	Du produit
	D'un milieu en contact avec le produit
	Des échantillons de contrôle
Défauts qualité	
Défauts organisationnels	Planning
	Prise en charge administrative donneur ou patient
	Prise en charge clinique donneur ou patient
	Prise en charge biologique donneur ou patient
	Prise en charge du ou des produits
	Prescription du traitement de préparation
Erreur technique ou erreur de manipulation	Chute de produit
	Autres
Fréquence inhabituellement élevée d'incidents ou d'effets	
Information post don	Infection
	Cancer
	Génétique
	Autres
Lésions du greffon	Vasculaires
	Autres lésions
Matériels défectueux	
Perte de traçabilité produits	
Perturbations environnementales	

Tableau 3 : Thesaurus étapes (2024)

Etape Biovigilance	Aptitude au don
	Qualification du donneur
	Prélèvement du greffon/produit issu du corps humain
	Répartition/attribution/distribution/délivrance
	Transport depuis le site de prélèvement vers le site de préparation/Colisage
	Préparation du greffon ou du produit issu du corps humain
	Conservation du produit
	Conditionnement
	Transport depuis le site de préparation vers le site d'administration ou de greffe/Colisage
	Préparation du receveur à l'administration ou à la greffe du produit issu du corps humain

	Greffe ou administration
	Post greffe ou post administration
	Hors champ Biovigilance
	Autre étape Biovigilance
Etape AMP vigilance	<i>Etape du prélèvement</i>
	Vérification de l'identité du patient / couple / donneur au moment du prélèvement
	Bilan clinique initial
	Tests de sécurité sanitaire et bilan biologique initial
	Stimulation
	Recueil / prélèvement des gamètes ou tissus germinaux (concerne tout ce qui encadre le geste et l'organisation)
	Conditionnement des gamètes ou tissus germinaux après recueil / prélèvement
	Transport des gamètes, tissus germinaux recueillis / prélevés
	Autre étape du prélèvement
	<i>Etape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux</i>
	Réception au laboratoire des gamètes, embryons et tissus germinaux
	Préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux (hors congélation et décongélation)
	Culture des gamètes, embryons, tissus germinaux
	Conditionnement final des gamètes, embryons ou tissus germinaux avant utilisation ou conservation
	Congélation
	Décongélation
	Autre étape de préparation et de culture des gamètes, embryons et tissus germinaux
	<i>Etape de conservation (gamètes, embryons et tissus germinaux)</i>
	<i>Etape de l'utilisation clinique des gamètes, embryons, tissus germinaux (frais ou décongelés)</i>
	Vérification de l'identité du patient / couple / donneur au moment de l'utilisation
	Vérification du dossier patient (hors identité)
	Préparation clinique à l'acte (TEC, greffe)
	Mise à disposition des gamètes, embryons ou tissus germinaux
	Acte d'AMP (transfert, insémination, greffe)
	Autre étape de l'utilisation clinique des gamètes, embryons, tissus germinaux (frais ou décongelés)
	<i>Etape post - AMP</i>
	<i>Autre étape AMP</i>

Tableau 4 : Thesaurus causes (2024)

Personnel
Institution / organisation / procédure
Equipements / matériels
Locaux / environnement
Couple / patient / donneur / receveur
Systèmes d'information
Non connue / Ne sait pas
Autre

III Système de surveillance

1. Les bases de données

1.1 Le système national des données de santé

Unique dans le monde, le Système National des Données de Santé (SNDS) a été créé par la loi de modernisation de notre système de santé afin de développer l'usage des données de santé et constitue une avancée importante pour la réalisation d'études dans le domaine de la santé.

Le SNDS est une plateforme qui regroupe les principales bases de données de santé publique. Elle permet d'avoir accès à des données individuelles, anonymisées et exhaustives.

Le SNDS permet de chaîner :

- les données de l'assurance maladie avec les remboursements des soins de ville (base DCIR¹/ESND²),
- les données des établissements de santé (base PMSI³),
- les données sur les causes médicales de décès (base CépiDc⁴),
- les données médico-sociales du système d'information des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH)⁵,
- les données relatives à la Covid-19 extraites des bases Vaccin Covid et SI-DEP⁶.

1.2 Les bases de l'Agence de la biomédecine

1.2.1 Horus (cf. chapitre 1. Horus)

1.2.2 Cristal

Cristal est une plateforme informatique développée par l'Agence de la biomédecine pour gérer et assurer le suivi du prélèvement et de la greffe d'organes en France. Ce système d'information regroupe les données cliniques, biologiques et statistiques indispensables à l'attribution des greffons aux receveurs. Cristal comprend plusieurs applications, notamment la gestion de la liste nationale des patients en attente de greffe, les données des donneurs vivants et décédés, ainsi que des informations nécessaires à la réalisation du don croisé d'organes. Cet outil contribue à assurer l'équité et l'efficacité dans la répartition des greffons en France.

L'application Cristal, est structurée en plusieurs modules :

- Cristal donneur pour les données des donneurs décédés.
- Cristal donneur vivant pour les données des donneurs vivants.
- Cristal receveur pour les patients en attente de greffe ou greffés.
- Cristal Green qui est une application opérationnelle regroupant les événements survenus pendant le processus et permettant la transmission d'alertes.

1.2.3 Syrenad

Le registre national des donneurs volontaires de moelle osseuse, également appelé France Greffe de Moelle, est géré par l'Agence de la biomédecine. Il centralise les données des donneurs inscrits en France. Ce registre est un outil essentiel pour identifier rapidement des donneurs compatibles avec les patients en attente de greffe. Syrenad (Système de Recherche National de Donneurs de moelle

¹ Données de consommation inter-régimes

² Echantillon de bénéficiaires du SNDS (échantillon issu d'un tirage aléatoire simple au 2/100^{ème} des bénéficiaires consommateurs)

³ Programme de médicalisation des systèmes d'information

⁴ Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

⁵ Données de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie – CNSA (en cours d'intégration)

⁶ Système d'information et de dépistage

osseuse) est l'application informatique qui permet d'exploiter les données du registre, d'assurer la recherche de compatibilité entre donneurs et receveurs, et de coordonner les étapes du processus de greffe. Syrenad est également interconnecté avec les registres internationaux pour élargir les possibilités de trouver un donneur compatible à l'étranger.

1.2.4 GLAC

Le registre GLAC (gestion de la liste d'attente de cornées) est une base de données nationale spécifiquement conçue pour les patients en attente de greffe de cornée. Ce registre, géré par l'agence permet, aux équipes d'ophtalmologie d'enregistrer les patients candidats et de suivre leur prise en charge. En centralisant les informations, GLAC facilite la gestion des priorités et contribue au suivi de la liste nationale des patients en attente de greffe de cornées.

1.2.5 Gaia

Dans le cadre des missions d'évaluation qui lui sont confiées par les lois de la bioéthique, l'Agence de la biomédecine a constitué un « Registre National d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) » à partir du recueil des données d'AMP auprès de tous les centres biologiques et cliniques français. Les données individuelles sont collectées dans l'application Gaia (Gestion et Analyses Informatisées de l'Assistance Médicale à la procréation). Les objectifs de ce registre sont notamment de permettre à l'Agence d'analyser, sur les plans quantitatifs et qualitatifs, les activités d'AMP et d'en évaluer les conséquences sur la santé des personnes.

1.3 Les autres bases externes à l'Agence de la biomédecine

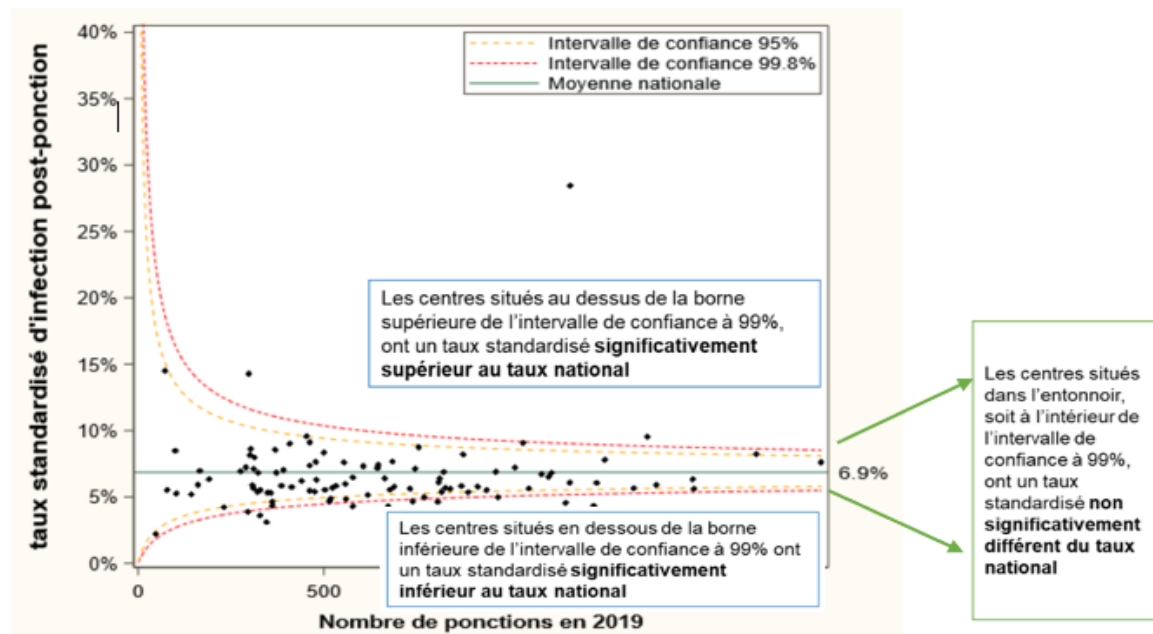
EBMT Registry

L'EBMT Registry est une base de données internationale, coordonnée par la Société Européenne de Greffe de Moelle (EBMT). Elle permet de consigner, puis d'extraire de nombreux paramètres biologiques et médicaux concernant les patients transplantés avec des cellules souches hématopoïétiques collectées dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou le sang de cordon placentaire ou des informations concernant leur préparation. Les données sont validées annuellement par les audits JACIE.

2. Les outils statistiques

Un **funnel plot** (ou diagramme en entonnoir en français) est un graphique qui permet de comparer les performances des équipes par rapport à la moyenne nationale, en tenant compte de la taille de leur activité. En vigilance, il est utilisé pour détecter les équipes dont la fréquence de survenue d'un événement indésirable est supérieure ou inférieure à la moyenne nationale.

Figure 3 : Exemple de représentation d'un funnel plot



Sur le graphique, chaque point représente un établissement, avec en abscisse le nombre d'actes réalisés par l'établissement et en ordonnée le taux d'événements indésirables.

L'entonnoir représente les intervalles de confiance à 95% et à 99% autour de la moyenne nationale en fonction du volume d'activité de l'établissement. La ligne centrale est la valeur moyenne attendue ou de référence.

Les points à l'intérieur des bornes sont des résultats compatibles avec la variabilité statistique attendue (pas de signal particulier).

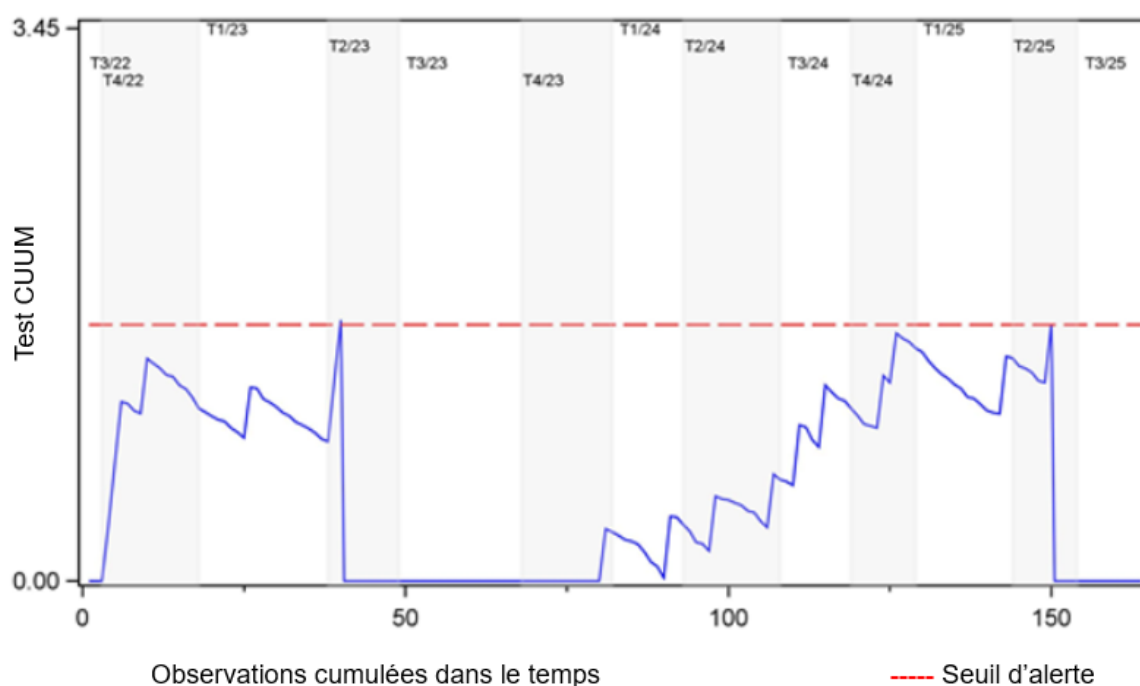
Concernant les points en dehors des bornes :

- Au-dessus → taux d'événements indésirables significativement supérieur à la moyenne nationale.
- En dessous → taux d'événements indésirables significativement inférieure à la moyenne nationale.

Le **CUSUM** (pour Cumulative Sum) est un autre outil statistique de suivi de performance, souvent utilisé en complément du funnel plot. Le CUSUM est une méthode de surveillance séquentielle : elle permet de détecter rapidement un changement de performance (par exemple, une augmentation du taux d'échec après greffe) au fil du temps, acte par acte.

Alors que le funnel plot compare des centres entre eux sur une période donnée, le CUSUM suit un même centre dans le temps. Si les performances du centre sont conformes au niveau attendu, la courbe CUSUM ne bouge pas. Si les résultats de l'indicateur préalablement établi ne sont pas atteints (par exemple évolution à 3 mois post greffe), la courbe monte (échec de greffe) ou descend (pas d'échec de greffe). Quand le CUSUM franchit une limite de contrôle prédéfinie, on considère qu'il y a un signal d'alerte : la performance s'est probablement dégradée (ou améliorée si c'est dans l'autre sens).

Figure 4 : Exemple de représentation d'un CUSUM



3. Les projets en cours

3.1 En biovigilance

En 2024, le Pôle Sécurité Qualité a piloté plusieurs projets de surveillance dans le domaine de la biovigilance :

- Le suivi des greffons rénaux prélevés non greffés ;
- Le suivi des rendements post décongélation en CD34+ des greffons de cellules souches périphériques (CSP) autologues ;
- Le suivi des effets indésirables post greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques.

3.2 En AMP vigilance

Dans le domaine de l'AMP, en 2024, cinq types d'effets indésirables, parmi ceux attendus en post-ponction d'ovocytes, ont été identifiés et analysés dans le SNDS pour 108 centres d'AMP ayant une activité d'AMP cette année. Il s'agit des syndromes d'hyperstimulation (SHO), des torsions d'annexe, des thromboses, des hémopéritoïnes et des infections. Ces effets indésirables ont été identifiés dans le PMSI à partir des codes CIM-10 (cf. tableau 8). Le détail de la méthodologie d'identification des patientes et des effets indésirables est précisé au II.1 du chapitre sur la vigilance des cellules reproductives et tissus germinaux.

L'analyse des effets indésirables post-ponction d'ovocytes a pour objectif à la fois de décrire les effets indésirables, en tenant compte des caractéristiques des patientes et des séjours hospitaliers, ainsi que d'étudier leur évolution temporelle et détecter des fréquences anormalement élevées d'effets indésirables en comparaison à la moyenne nationale.

Ces analyses, réalisées à partir des données du SNDS, feront l'objet de deux niveaux de restitution :

- Une restitution annuelle par centre d'AMP ;
- Une restitution annuelle au niveau national, dans le présent rapport (cf.II.1).

Données générales des déclarations des vigilances de l'ABM (biovigilance et AMP vigilance)

Le nombre de déclarations de vigilance est présenté ci-dessous selon le domaine de vigilance (AMP vigilance ou biovigilance), le type de produit et la nature de l'événement. Ces données incluent également les déclarations requalifiées comme « hors champ » par les évaluateurs de l'Agence de la biomédecine, car elles reflètent malgré tout l'activité déclarative dans ces vigilances.

I Déclarations d'AMP vigilance et de biovigilance

Figure 5 : Evolution du nombre de déclarations de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) de 2020 à 2024

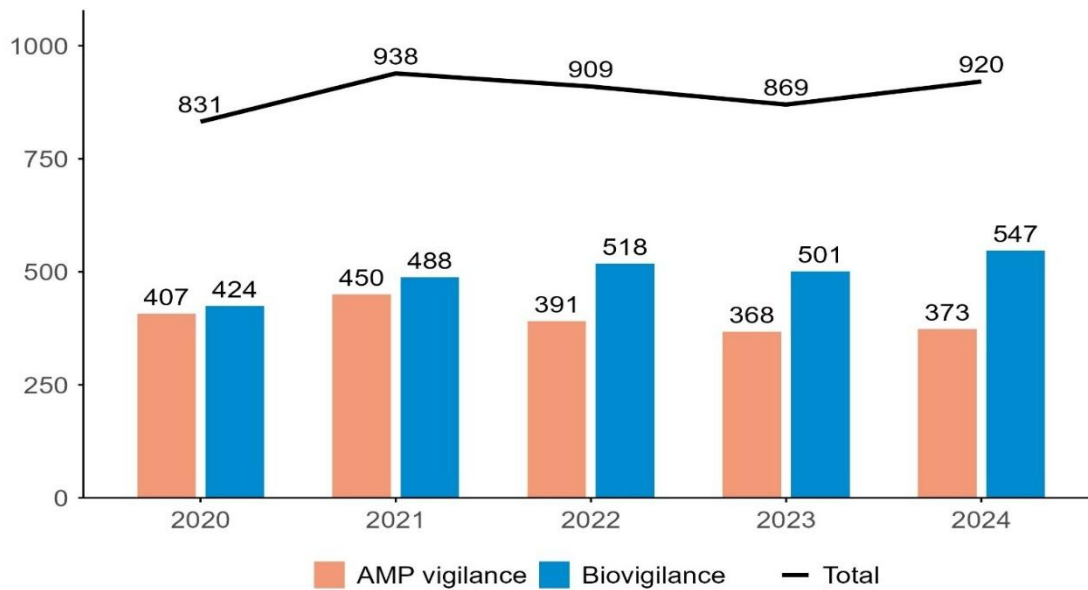


Figure 6 : Evolution du nombre de déclarations de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) par type de produit de 2020 à 2024

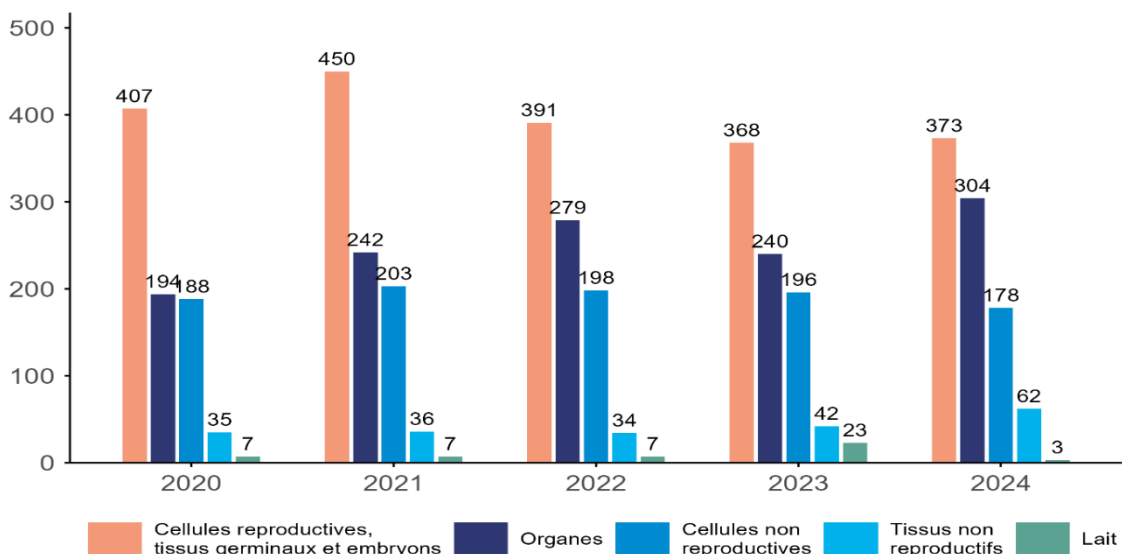
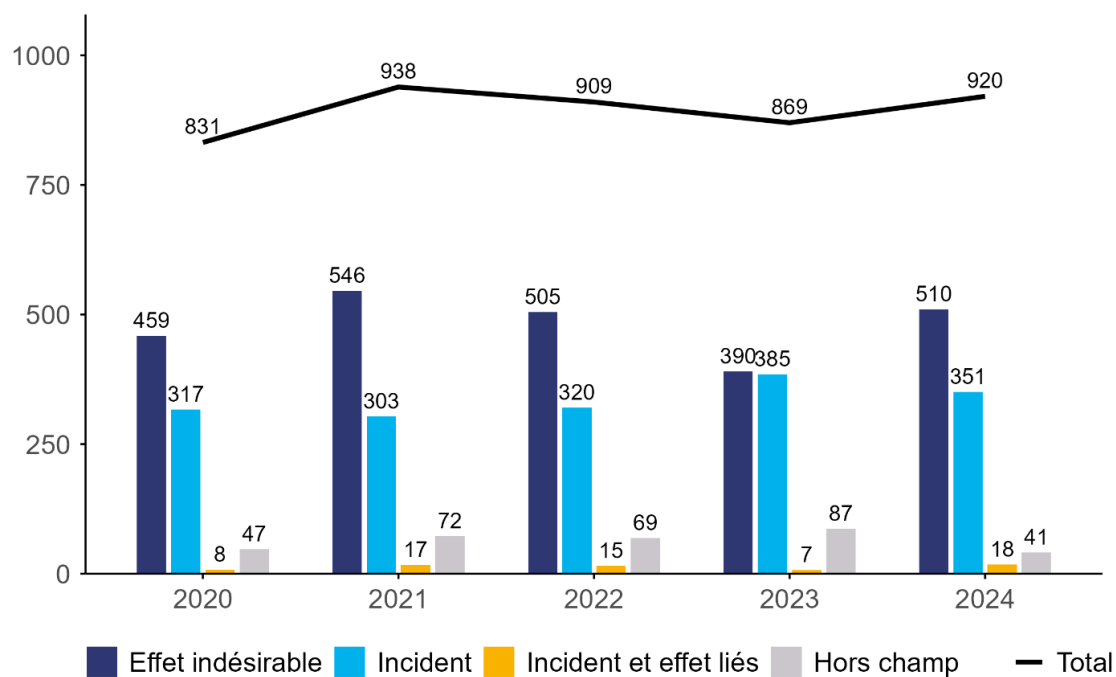


Figure 7 : Evolution du nombre de déclarations de vigilance (AMP vigilance et biovigilance) par nature d'événements de 2020 à 2024



*Incident et effet liés : il s'agit d'un effet survenu au décours immédiat d'un incident

II Déclarations de biovigilance (organes, tissus non reproductifs, cellules non reproductives, lait)

Figure 8 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance et du nombre de centres déclarants de 2020 à 2024

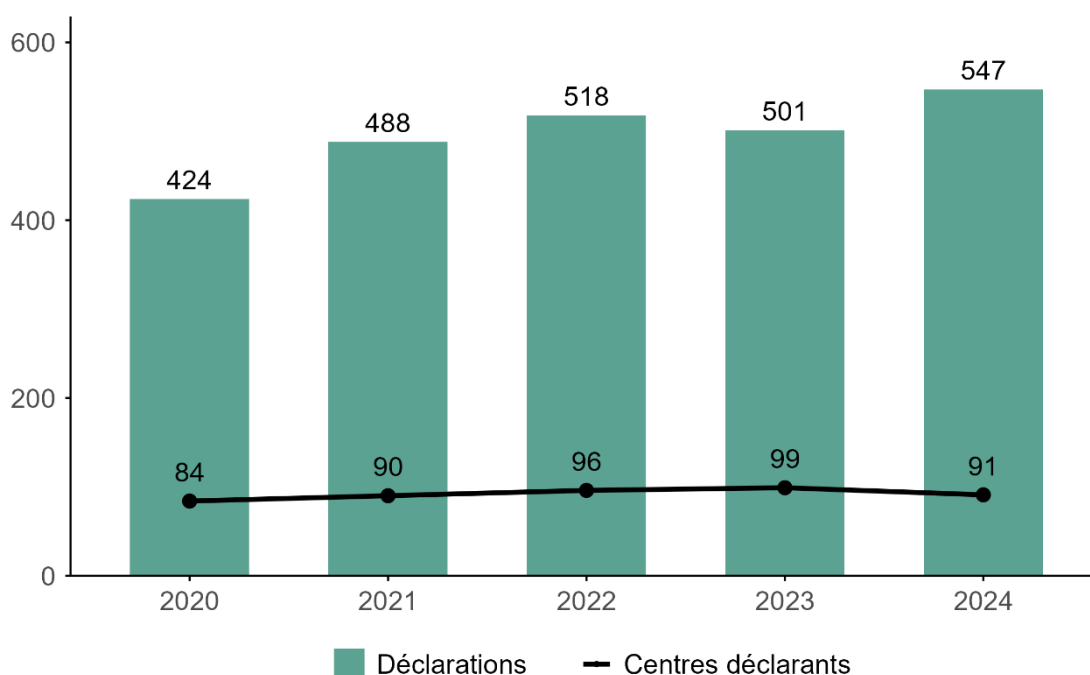


Figure 9 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance par nature d'événements de 2020 à 2024

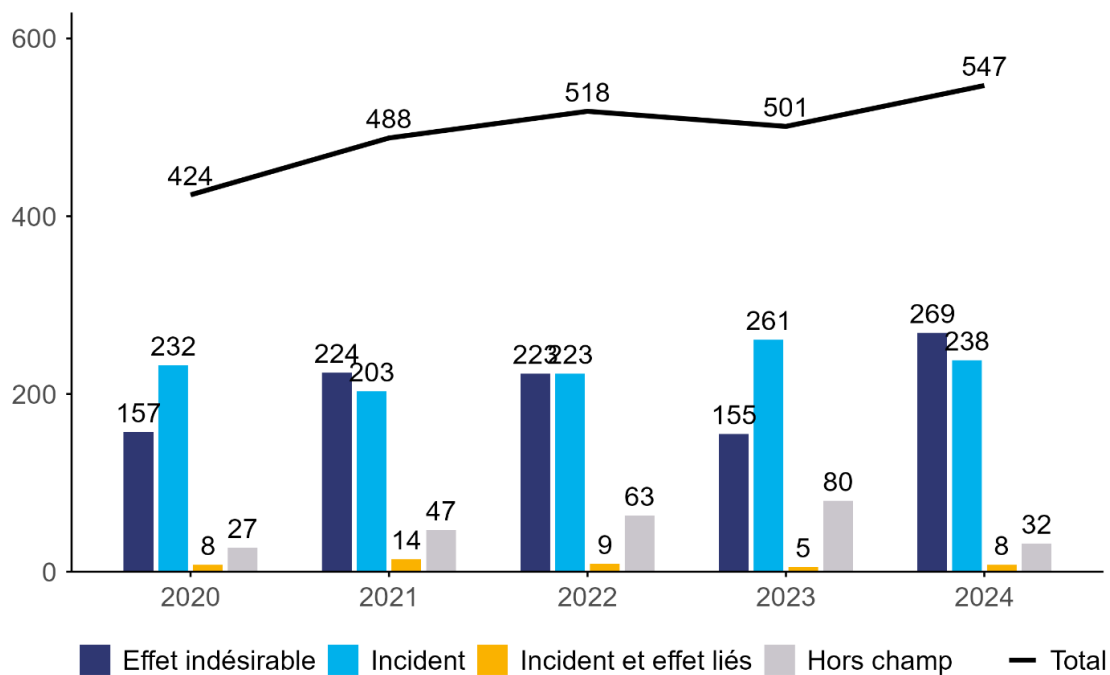
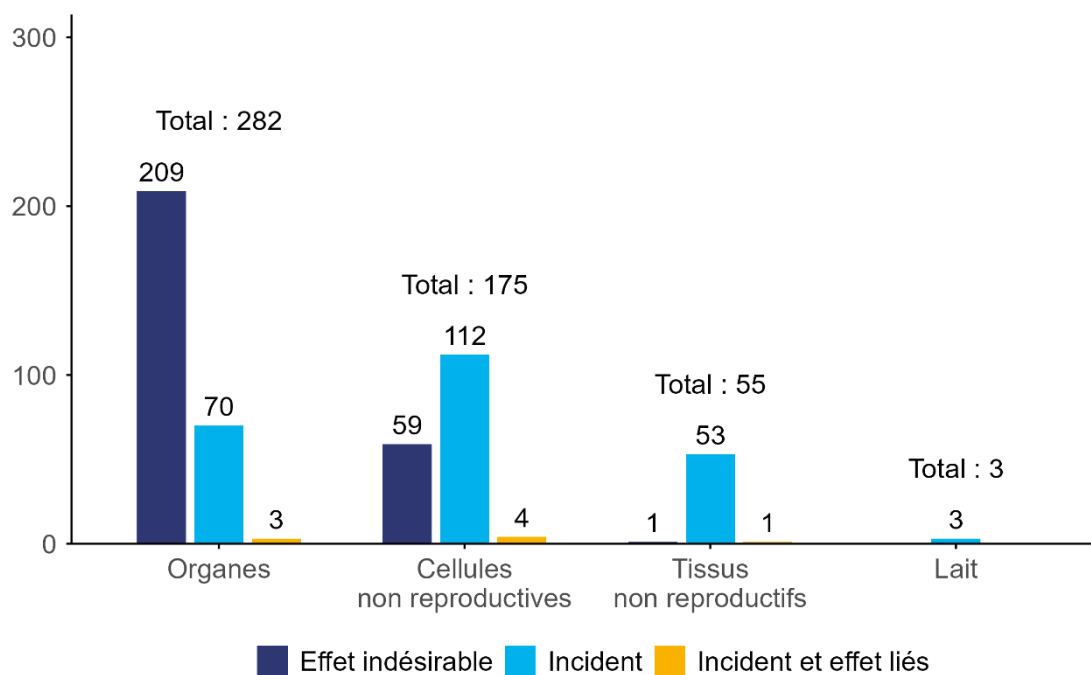


Figure 10 : Nombre de déclarations de biovigilance par type de produit en 2024



III Délais de déclaration

Concernant les délais de déclaration, le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif à la biovigilance et à l'AMP vigilance prévoit que les correspondants locaux de vigilance (CLA et 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.

Bien que ces vigilances aient une temporalité distincte de l'alerte et ne nécessitent 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 (partie A) et de réunir tous les éléments nécessaires aux investigations à mener, le cas échéant, pour la mise en œuvre de mesures correctives.

Tableau 5 : Délai* entre la constatation et la déclaration de l'événement entre 2020 et 2024

Année	Vigilance	≤ 1 mois]1 - 6 mois]6 - 12 mois	> 12 mois
2020	AMP vigilance	46%	37%	15%	2%
	Biovigilance	58%	31%	8%	2%
2021	AMP vigilance	48%	37%	12%	4%
	Biovigilance	66%	25%	4%	5%
2022	AMP vigilance	44%	40%	13%	3%
	Biovigilance	66%	29%	3%	1%
2023	AMP vigilance	50%	36%	12%	2%
	Biovigilance	68%	27%	3%	1%
2024**	AMP vigilance	39%	41%	14%	5%
	Biovigilance	56%	37%	6%	1%

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

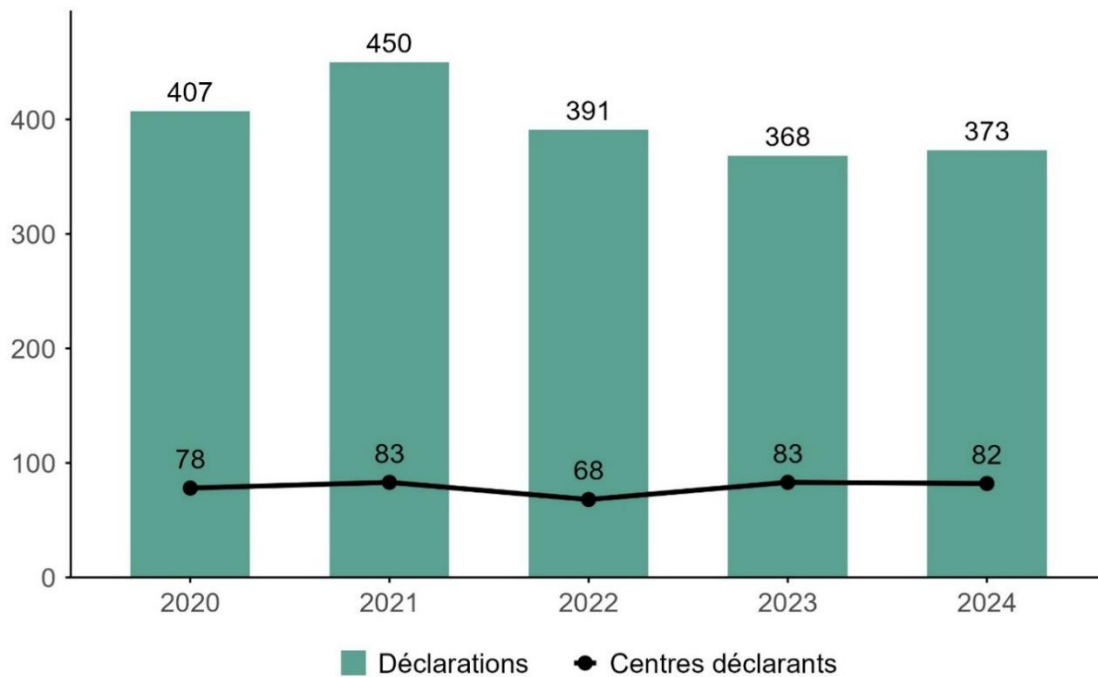
** Attention, en 2024, ce délai a pu être allongé par la ressaisie sur Horus des événements initialement déclarés sur les applications BIOVigie et AMPVigie. Cela concerne les déclarations du 1^{er} trimestre 2024.

Vigilance des cellules reproductives et tissus germinaux (AMP vigilance)

I. Généralités

Entre le 1er janvier 2024 et le 31 décembre 2024, l'Agence de la biomédecine a reçu 373 déclarations⁷ d'AMP vigilance provenant de 82 centres d'AMP (79 centres clinico-biologiques et 3 laboratoires d'insémination artificielle).

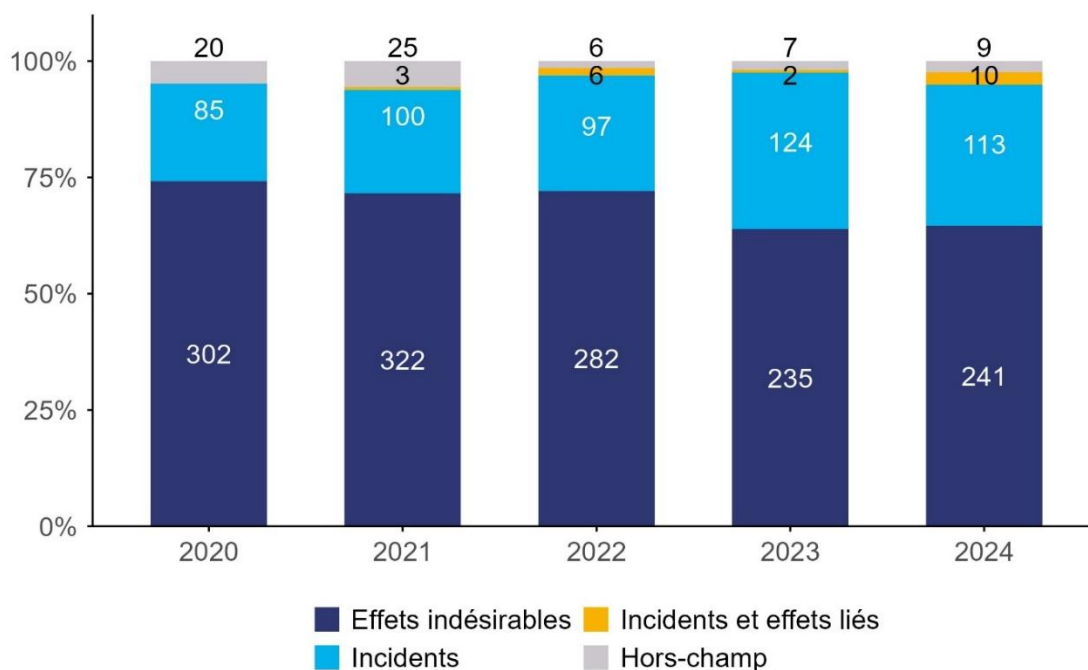
Figure 11 : Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2020 à 2024



En 2024, l'Agence de la biomédecine a reçu 373 déclarations réparties en 241 déclarations d'effets indésirables, 113 déclarations d'incidents, 10 déclarations d'incidents et effets indésirables liés et 9 déclarations hors-champ.

⁷ La date de déclaration correspond à l'envoi de la déclaration

Figure 12 : Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance par nature d'événements de 2020 à 2024



II. Effets indésirables

1. Surveillance

Dans le domaine de l'AMP, en 2024, cinq types d'effets indésirables, parmi ceux attendus en post-ponction d'ovocytes, ont été identifiés et analysés dans le SNDS pour les centres d'AMP ayant une activité d'AMP cette année. Ces effets sont les suivants : syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), torsion d'annexe, maladie thrombo-embolique veineuse ou artérielle, hémopéritoine et infections. Ils ont été identifiés dans le PMSI à partir des codes CIM-10 (cf. tableau 8).

L'analyse des effets indésirables post-ponction d'ovocytes a pour objectif à la fois de décrire les effets indésirables, en tenant compte des caractéristiques des patientes et des séjours hospitaliers, ainsi que d'étudier leur évolution temporelle et détecter des fréquences anormalement élevées d'effets indésirables en comparaison à la moyenne nationale.

Ces analyses, réalisées à partir des données du SNDS, feront l'objet de deux niveaux de restitution :

- Une restitution annuelle par centre d'AMP ;
- Une restitution annuelle au niveau national, dans le présent rapport.

1.1 Identification de la population

L'identification des effets indésirables dans le SNDS a été réalisée à partir de la cohorte **Ferticoh**⁸, mise en place par l'Agence de la biomédecine. Cette cohorte inclut l'ensemble des femmes en âge de procréer âgées de moins de 46 ans en France, ainsi que les enfants nés en France, vivants ou mort-nés (âge gestationnel ≥ 22 semaines d'aménorrhée ou poids de naissance ≥ 500 g). Les femmes ayant eu

⁸ J. Gane, T. Charbonnier, S. Epelboin, A. Zebina, C. de Vienne, P. Jonveaux, I. Mansouri, Identification et suivi longitudinal de la cohorte FERTICOH : un instrument précieux pour les études sur la santé des femmes et des enfants nés après une assistance médicale à la procréation, Journal of Epidemiology and Population Health, Volume 72, Supplement 1, 2024, 202336, ISSN 2950-4333, <https://doi.org/10.1016/j.jep.h.2024.202336>.

recours à l'AMP ont été identifiées à partir des actes réalisés dans des centres d'AMP autorisés, incluant les ponctions d'ovocytes, les inséminations et les transferts d'embryons.

Afin d'analyser les effets indésirables selon le type d'indication, chaque ponction d'ovocytes a été rattachée à une population et, le cas échéant, à une sous-population, en fonction de l'indication de la ponction. Cette classification repose sur les diagnostics CIM-10 associés au séjour.

Tableau 6 : Identification des indications de l'AMP (Codes CIM-10)

Indication de l'AMP	Codes CIM-10
Prélèvement d'ovocytes pour AMP *	Z52801
Prélèvement d'ovocytes ou de tissu ovarien pour préservation de la fertilité *	Z52802
Prélèvement d'ovocytes pour autoconservation *	Z52803
Don d'ovocytes	Z52804
Prélèvement d'ovocytes pour d'autres motifs précisés	Z52808
* Pour plus de simplicité, les actes « Prélèvement d'ovocytes pour AMP », « Prélèvement d'ovocytes ou de tissu ovarien pour préservation de la fertilité » et « Prélèvement d'ovocytes pour autoconservation » ont été reformulés sous l'appellation « Projet parental », « Préservation de la fertilité médicale » et « Autoconservation non médicale » pour les analyses.	

Les codes CIM-10 spécifiques de l'AMP (Z52801 à Z52808) ont été recherchés dans le diagnostic principal du séjour.

La classification par indication de l'AMP a été affinée grâce à des informations cliniques complémentaires, permettant l'attribution à des sous-populations spécifiques, en tenant compte des diagnostics d'infertilité (N97, N80, E28), des antécédents de pathologies cancéreuses (CIM-10, ALD, cartographie des pathologies⁹) et du contexte de don d'ovocytes (GHS=4989).

En l'absence de codes CIM-10 spécifiques à l'AMP dans le diagnostic principal du séjour, un reclassement a été effectué en tenant compte des diagnostics relatifs au cancer, à l'infertilité et de certains codes relatifs au recours à l'AMP (Z312/Z313).

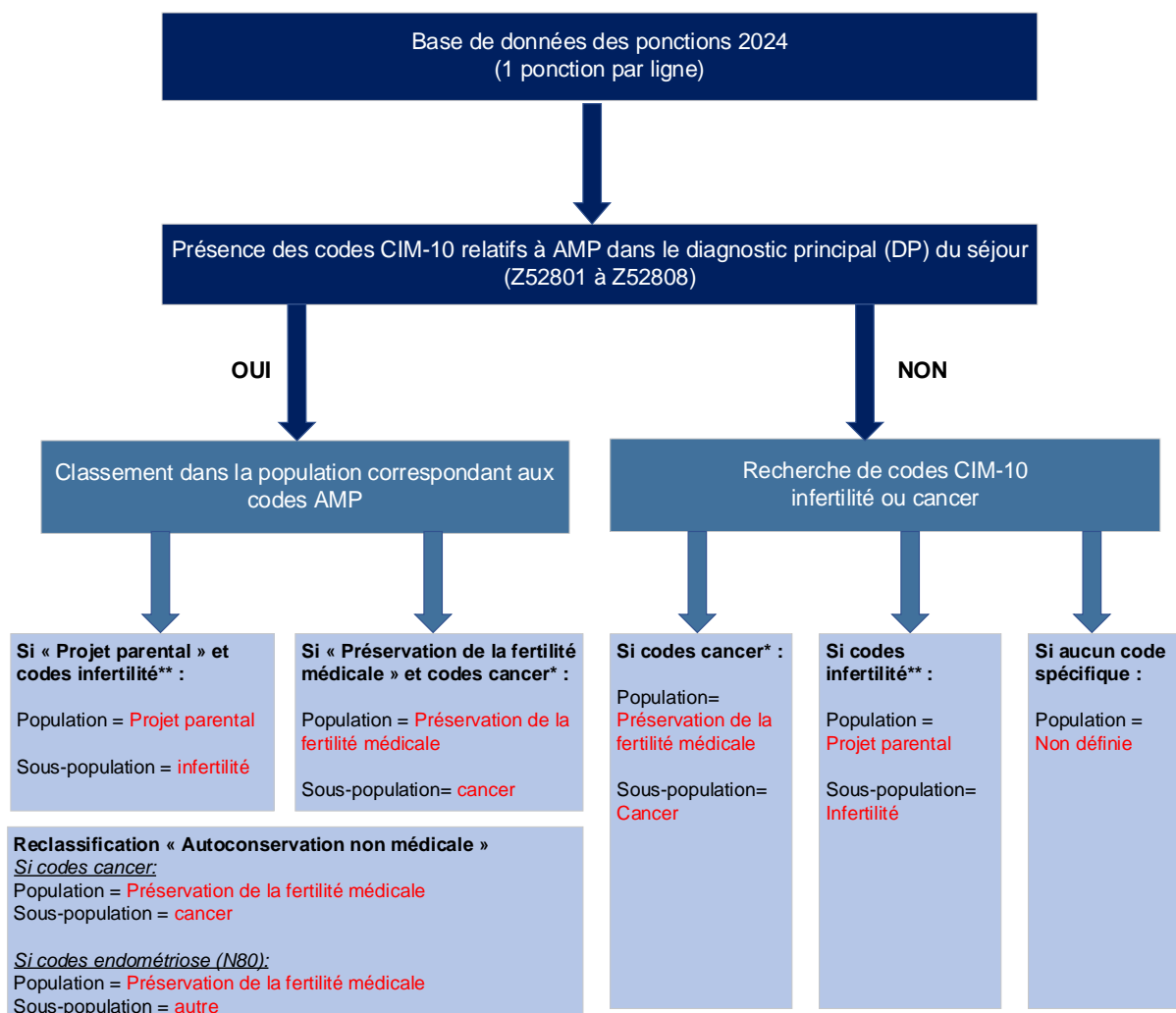
Les situations pour lesquelles l'indication ne pouvait être déterminée ont été regroupées dans une population « Non définie ».

Pour la population « Projet parental » (Z52801) et « Préservation de la fertilité médicale » (Z52802), des sous-populations ont été définies. Ainsi, les ponctions classées en « Projet parental » associées à un diagnostic d'infertilité ont été rattachées à la sous-population « Projet parental–infertilité ». De même, les ponctions classées en « Préservation de la fertilité médicale » et associées à un diagnostic de cancer ont été rattachées à la sous-population « Préservation de la fertilité médicale–cancer ». Enfin, une reclassification de la population « Autoconservation non médicale » a été réalisée lorsqu'un diagnostic de cancer ou d'endométriose était identifié.

Cet algorithme d'identification des différentes populations est résumé dans le schéma ci-dessous :

⁹ <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/par-theme/pathologies/cartographie-assurance-maladie>

Figure 13 : Algorithme d'identification des différentes populations dans le SNDS



* codes cancer :

- CIM-10 : C, D0, Z400, Z031, Z510, Z511
- ALD cancer dont le protocole a été établi dans les 24 mois précédant la ponction d'ovocytes ou dans les 3 mois suivant la ponction.
- Cancer actif dans la cartographie des pathologies (SNDS)

** codes infertilité (CIM-10) : N97, N80, E28

La méthodologie détaillée sera transmise aux centres d'AMP lors de la restitution de leurs données issues du SNDS et sera également mise à disposition sur le site internet de l'Agence de la biomédecine.

Dans un premier temps, les effets indésirables post-ponction ont été analysés. Les mêmes analyses seront ensuite réalisées pour les périodes post-insémination et post-transfert.

Par la suite, cette population sera enrichie par des données sociodémographiques ou par l'identification de pathologies spécifiques (SOPK, endométriose, etc.), permettant la réalisation d'analyses à visée plus étiologique.

Les femmes prises en charge en AMP en 2024 ont été décrites selon les caractéristiques suivantes : l'âge (âge moyen, âge médian, classe d'âge) et les indications de la ponction (AMP pour projet d'enfant, don d'ovocytes, préservation de la fertilité médicale et autoconservation non médicale).

Tableau 7 : Récapitulatif de la population des femmes identifiées dans le SNDS

Indicateurs	National
Nombre de ponctions	74 296
Nombre de femmes	60 863
Age (année)	
Moyenne±Ecart-type	34.1 ± 4.6
Médiane [Q1–Q3]	35.0 [31.0-37.0]
Classe d'âge (n, %)	
Age <30 ans	10 077 (16.6%)
Classe d'âge 30-34 ans	19 986 (32.8%)
Classe d'âge 35-37 ans	16 205 (26.6%)
Classe d'âge 38-39 ans	6 995 (11.5%)
Age >=40 ans	7 600 (12.5%)
Indication de la ponction* (n, %)	
Don d'ovocytes	716 (1.0%)
Autoconservation non médicale	5 240 (7.1%)
Autres motifs	83 (0.1%)
Non définie	318 (0.4%)
Projet parental	63 020 (84.8%)
Projet parental-infertilité	32 623 (43.9%)
Projet parental–non défini	30 397 (40.9%)
Préservation de la fertilité médicale	4 919 (6.6%)
Préservation de la fertilité médicale-cancer	1 198 (1.6%)
Préservation de la fertilité médicale-non défini	3 721 (5.0%)

*Cf. 1.1 Identification de la population

1.2 Identification des EI

Un événement indésirable a été considéré comme un effet indésirable potentiel de l'AMP s'il est survenu dans un délai relativement court après la ponction, soit un ou deux mois selon le type d'événement.

Ces effets indésirables ont été identifiés uniquement à partir de la base des hospitalisations (PMSI) à partir des codes CIM-10 (cf. Tableau 8).

La recherche de ces EI a été effectuée dans les deux mois suivant la ponction pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO), les torsions d'annexe et les thromboses. En revanche, pour les infections et les hémopéritoïnes, le délai de surveillance a été limité à un mois après la ponction.

Tableau 8 : Liste des codes CIM 10 utilisés

Effet indésirable post-AMP	Code CIM-10	Libellés
Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO)	N981	Hyperstimulation des ovaires
Torsion de l'ovaire, du pédicule ovarien et de la trompe de Fallope	N835	Torsion de l'ovaire, du pédicule ovarien et de la trompe de Fallope
Thrombose		<u>Thromboses veineuses</u>
	G08	Phlébite et thrombophlébite intracrânienne et intrarachidiennes
	I26	Embolie pulmonaire (I260, I269)
	I676	Thrombose non pyogène du système veineux intracrânien
	I80	Phlébite et thrombophlébite (I800, I801, I802, I803, I808, I809)
	I81	Thrombose de la veine porte
	I82	Autres embolies et thromboses veineuses (I820, I821, I822, I823, I828, I829)
	O222	Thrombophlébite superficielle au cours de la grossesse
	O223	Phlébothrombose profonde au cours de la grossesse
	O225	Thrombose veineuse cérébrale au cours de la grossesse
	O228	Autres complications veineuses de la grossesse
	O229	Complication veineuse de la grossesse, sans précision
	O882	Embolie obstétricale par caillot sanguin
		<u>Thromboses artérielles</u>
	G45	Accidents ischémiques cérébraux transitoires et syndromes apparentés (G450, G451, G452, G453, G453, G454, G458, G459)
	G46	Syndromes vasculaires cérébraux au cours de maladies cérébrovasculaires (G460, G461, G462, G463, G464, G465, G466, G467, G468)
	I20	Angine de poitrine (I200, I208, I209)
	I21	Infarctus aigu du myocarde (I210, I211, I212, I213, I214, I219)
	I22	Infarctus du myocarde à répétition (I220, I221, I228, I229)
	I24	Autres cardiopathies ischémiques aiguës (I240, I241, I248, I249)
I63	Infarctus cérébral (I630, I631, I632, I633, I634, I635, I636, I638, I639)	
I64	Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus	
I65	Occlusion et sténose des artères précérébrales, n'entraînant pas un infarctus cérébral (I650, I651, I652, I653, I658, I659)	
I66	Occlusion et sténose des artères cérébrales, n'entraînant pas un infarctus cérébral (I660, I661, I662, I663, I664, I668, I669)	
I74	Embolie et thrombose artérielles (I740, I741, I742, I743, I744, I745, I748, I749)	
Hémopéritoine	K661	Hémopéritoine
Infections	A40	Septicémie à streptocoques (A400, A401, A402, A403, A408, A409)
	A41	Autres septicémies (A410, A411, A412, A413, A414, A415, A418, A419)
	A49	Infection bactérienne, siège non précisé (A490, A491, A492, A493, A499)
	B99	Maladies infectieuses, autres et non précisées (B99+0, B99+1)
	J15	Pneumopathie bactérienne, sans précision
	J18	Pneumopathie à micro-organisme non précisé (J188, J189)
	K65	Péritonite (K650, K658, K659)
	L022	Abcès cutané, furoncle et anthrax du tronc
	M86	Ostéomyélite (M869)
	N10	Néphrite tubulo-interstitielle aiguë [Pyélonéphrite aiguë]
	N288	Autres affections précisées du rein et de l'uretère
	N30	Cystite (N300, N308, N309, N390, N398, N399)
	N39	Autres affections de l'appareil urinaire (N390, N398, N399)
	N70	Salpingite et ovarite (N700, N709)
	N71	Affections inflammatoires de l'utérus, à l'exclusion du col (N710, N719)
	N73	Autres affections inflammatoires pelviennes de la femme (N730, N732, N733, N735, N738, N739)
	O23	Infections de l'appareil génito-urinaire au cours de la grossesse (O230, O231, O232, O233, O234, O235, O239)
	P027	Fœtus et nouveau-nés affectés par une chorioamnionite
	T814	Infection après un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classée ailleurs

1.3 Chiffres clés

Tableau 9 : Evolution du nombre d'effets indésirables post-ponction par type d'effet depuis 2015

Année	Nombre de ponctions	SHO (à 2 mois)	Torsions d'annexe (à 2 mois)	Thromboses (à 2 mois)	Hémopéritoines (à 1 mois)	Infections (à 1 mois)
2015	62 515	955 (1.53%)	91 (0.15%)	40 (0.06%)	92 (0.15%)	107 (0.17%)
2016	64 186	983 (1.53%)	63 (0.10%)	35 (0.05%)	90 (0.14%)	106 (0.17%)
2017	64 980	958 (1.47%)	53 (0.08%)	41 (0.06%)	104 (0.16%)	117 (0.18%)
2018	64 965	940 (1.45%)	57 (0.09%)	31 (0.05%)	97 (0.15%)	106 (0.16%)
2019	66 553	934 (1.40%)	53 (0.08%)	44 (0.07%)	117 (0.18%)	113 (0.17%)
2020	47 921	620 (1.29%)	41 (0.09%)	35 (0.07%)	76 (0.16%)	75 (0.16%)
2021	68 018	842 (1.24%)	45 (0.07%)	47 (0.07%)	119 (0.17%)	124 (0.18%)
2022	67 582	729 (1.08%)	46 (0.07%)	27 (0.04%)	114 (0.17%)	123 (0.18%)
2023	71 830	789 (1.10%)	47 (0.07%)	36 (0.05%)	138 (0.19%)	119 (0.17%)
2024	74 296	781 (1.05%)	46 (0.06%)	62 (0.08%)	151 (0.20%)	118 (0.16%)

1.4 Description des caractéristiques des femmes ayant un effet indésirable post-ponction

Les femmes prises en charge en AMP en 2024 et ayant eu un effet indésirable suivant la ponction ont été décrites selon les caractéristiques suivantes : l'âge (âge moyen, âge médian, classe d'âge) et les indications de la ponction (projet parental, don d'ovocytes, préservation de la fertilité médicale et autoconservation non médicale).

Tableau 10 : Description des caractéristiques des femmes ayant un effet indésirable post-ponction (2024)

Indicateurs	SHO	Torsions d'ovaire	Thromboses	Hémopéritoines	Infections
Nombre de femmes	781	46	62	151	118
Age (année)					
Moyenne±Ecart-type	31.8 ± 4.8	32.1 ± 5.2	31.6 ± 5.8	33.1 ± 4.7	32.0 ± 5.5
Médiane [Q1–Q3]	32.0 [29.0-35.0]	32.0 [29.0-36.0]	31.5 [28.0-36.0]	34.0 [29.0-36.0]	33.0 [28.0-36.0]
Classe d'âge (n, %)					
Age <30 ans	245 (31.4%)	14 (30.4%)	22 (35.5%)	39 (25.8%)	38 (32.2%)
Classe d'âge 30-34 ans	293 (37.5%)	18 (39.1%)	17 (27.4%)	47 (31.1%)	33 (28.0%)
Classe d'âge 35-37 ans	156 (20.0%)	6 (13.0%)	13 (21.0%)	42 (27.8%)	27 (22.9%)
Classe d'âge 38-39 ans	46 (5.9%)	3 (6.5%)	4 (6.5%)	10 (6.6%)	12 (10.2%)
Age ≥40 ans	41 (5.2%)	5 (10.9%)	6 (9.7%)	13 (8.6%)	8 (6.8%)
Indication de la ponction* (n, %)					
Don d'ovocytes	7 (0.9%)	1 (2.2%)	1 (1.6%)	3 (2.0%)	2 (1.7%)
Autoconservation non médicale	42 (5.4%)	1 (2.2%)	1 (1.6%)	10 (6.6%)	5 (4.2%)
Autres motifs	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non définie	5 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (3.3%)	0 (0.0%)

Projet parental	682 (87.3%)	41 (89.1%)	35 (56.5%)	114 (75.5%)	86 (72.9%)
Projet parental-infertilité	410 (52.5%)	19 (41.3%)	20 (32.3%)	57 (37.7%)	50 (42.4%)
Projet parental-non défini	272 (34.8%)	22 (47.8%)	15 (24.2%)	57 (37.7%)	36 (30.5%)
Préservation de la fertilité médicale	45 (5.8%)	3 (6.5%)	25 (40.3%)	19 (12.6%)	25 (21.2%)
Préservation de la fertilité médicale-cancer	12 (1.6%)	1 (2.2%)	23 (37.1%)	4 (2.6%)	18 (15.3%)
Préservation de la fertilité médicale-non défini	33 (4.2%)	2 (4.3%)	2 (3.2%)	15 (9.9%)	7 (5.9%)

*Cf. 1.1 Identification de la population

1.5 Description des séjours hospitaliers des femmes ayant eu un effet indésirable post-ponction

Chaque effet indésirable a été décrit selon les critères suivants :

- Le type de séjour hospitalier (chirurgical, médical, surveillance continue/soins intensifs/réanimation) ;
- La durée du séjour (durée moyenne et durée médiane d'hospitalisation) ;
- Le mode de sortie (domicile, transfert ou mutation, décès).

Tableau 11 : Description des séjours hospitaliers des femmes ayant eu un SHO ou une torsion d'annexe ou un hémopéritoine en 2024

Indicateurs	SHO	Torsions d'ovaire	Hémopéritoines
Effet indésirable (n, %)	781 (1.1%)	46 (0.1%)	151 (0.2%)
Type de séjour (n, %)			
Séjours chirurgicaux	69 (8.8%)	44 (95.7%)	116 (76.8%)
Séjours médicaux	675 (86.4%)	2 (4.3%)	23 (15.2%)
Séjours en surveillance continue/soins intensifs/réanimation	37 (4.7%)	0 (0.0%)	12 (7.9%)
Autres types de séjours	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Durée du séjour (jours)			
Moyenne ± Ecart-type	3.2 ± 3.3	1.2 ± 1.1	2.1 ± 1.8
Médiane [Q1–Q3]	2.0 [1.0-4.0]	1.0 [1.0-1.0]	2.0 [1.0-2.0]
Sortie d'hospitalisation (n, %)			
Domicile	757 (96.9%)	46 (100.0%)	146 (96.7%)
Transfert/Mutation ¹⁰	24 (3.1%)	0 (0.0%)	5 (3.3%)
Décès	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

¹⁰ Mutation : Le patient sort vers une autre unité médicale d'hospitalisation appartenant à la même entité juridique pour les établissements de santé publics ou à la même entité géographique pour les établissements de santé privés.

¹⁰ Transfert : Le patient sort pour une hospitalisation dans une autre entité juridique pour les établissements de santé publics, une autre entité juridique ou une autre entité géographique de la même entité juridique pour les établissements de santé privés.

Tableau 12 : Description des séjours hospitaliers des femmes ayant eu une infection ou une thrombose en 2024

Indicateurs	Thromboses	Infections
Effet indésirable (n, %)	62 (0.1%)	118 (0.2%)
Type d'infection (n, %)		
Infection gynécologique		50 (42.4%)
Péritonite		7 (5.9%)
Infection urinaire		41 (34.7%)
Septicémie		9 (7.6%)
Autre infection		39 (33.1%)
Type de thrombose (n, %)		
Thrombose veineuse	58 (93.5%)	
Thrombose artérielle	4 (6.5%)	
Type de séjour (n, %)		
Séjours chirurgicaux	12 (19.4%)	19 (16.1%)
Séjours médicaux	32 (51.6%)	79 (66.9%)
Séjours en surveillance continue/soins intensifs/réanimation	17 (27.4%)	19 (16.1%)
Autres types de séjours	1 (1.6%)	1 (0.8%)
Durée du séjour (jours)		
Médiane [Q1–Q3]	4.0 [1.0-9.0]	4.0 [2.0-7.0]
Moyenne ± Ecart-type	7.3 ± 10.2	7.1 ± 10.4
Sortie d'hospitalisation (n, %)		
Domicile	57 (91.9%)	112 (94.9%)
Transfert /Mutation ⁹	5 (8.1%)	6 (5.1%)
Décès	0 (0.0%)	0 (0.0%)

2. Déclarations

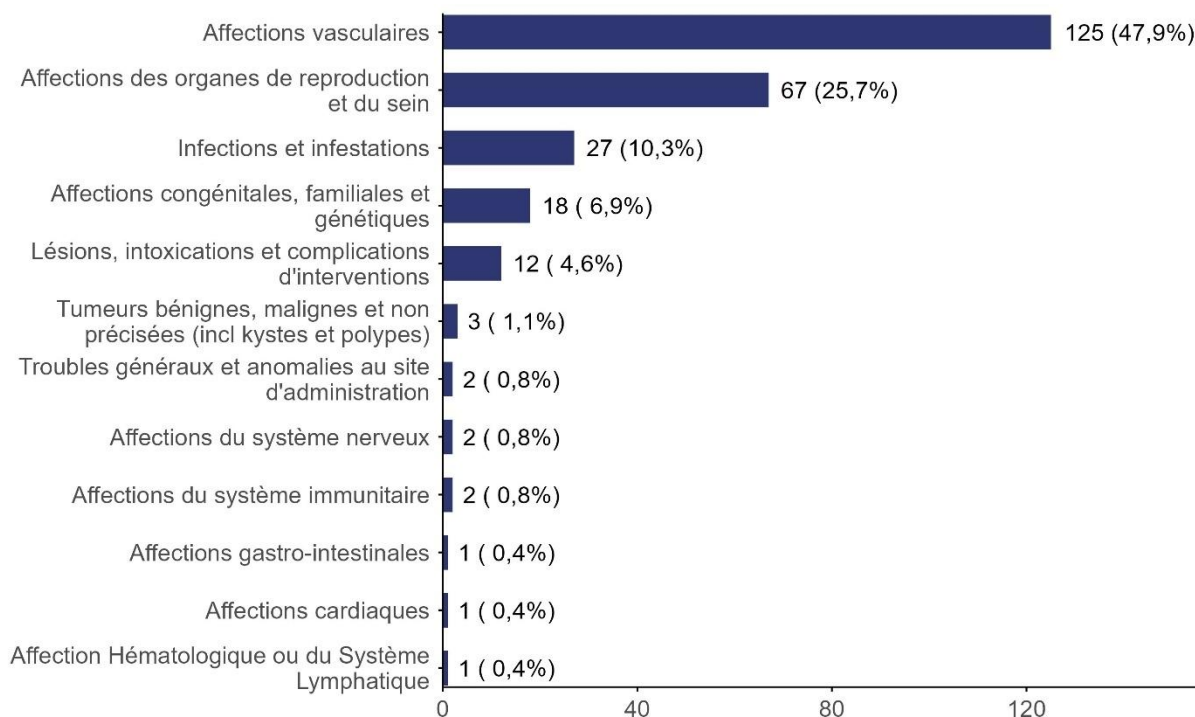
2.1 Chiffres clés

Parmi les 373 déclarations d'événements indésirables¹¹, l'Agence a reçu 251 déclarations d'effets indésirables¹². En 2024, la proportion d'effets indésirables a diminué (67% des événements déclarés vs environ 70-80% avant la mise en place de la surveillance). Cette diminution est la conséquence de la nouvelle méthodologie de gestion de certains effets indésirables, notamment les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) qui ne doivent être déclarés sur Horus que lorsque des critères spécifiques ont été identifiés (cf. Annexe III).

Les données présentées ci-dessous concernent l'ensemble des populations prises en charge en AMP (donneuses, personnes issues d'AMP, personnes ayant recours à l'AMP pour projet d'enfant ou pour une préservation de la fertilité médicale et non médicale). Le détail des effets indésirables par type de population sera détaillé au chapitre 2.4.

Pour une déclaration, il est possible de qualifier cet événement par plusieurs effets indésirables si la patiente ou le patient en a présenté plusieurs au cours d'une même prise en charge en AMP. Ainsi, le nombre total d'effets indésirables rapportés peut être supérieur au nombre de déclarations d'effet indésirable. En 2024, 261 effets indésirables ont été rapportés pour 251 déclarations d'EI.

Figure 14 : Répartition des effets indésirables par system organ class (SOC) selon MedDRA en 2024



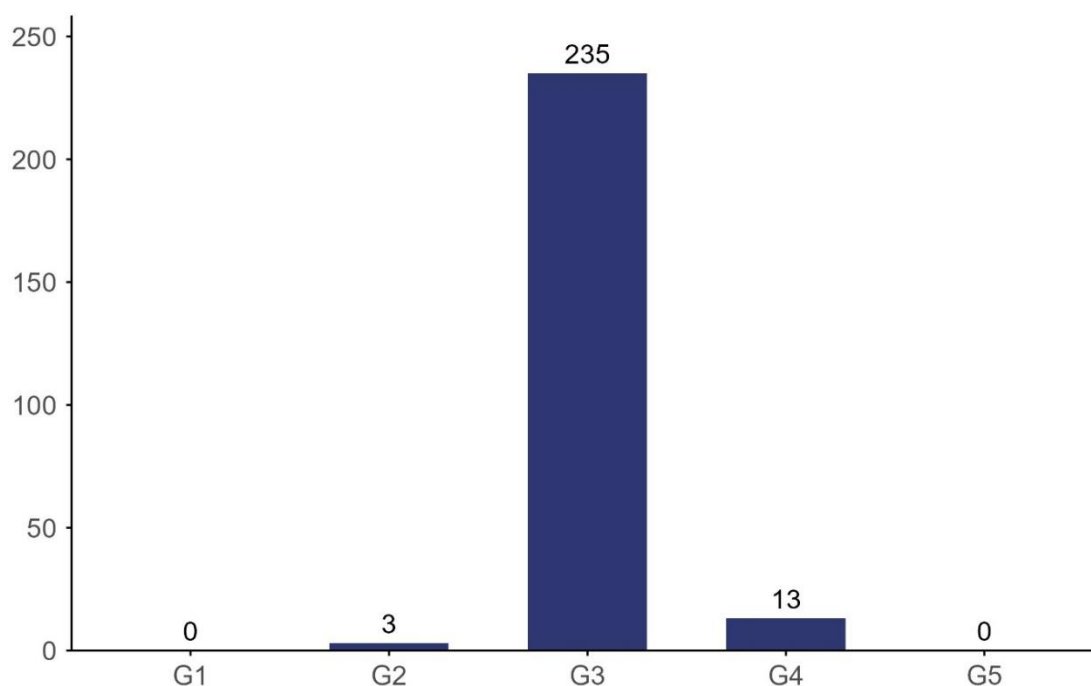
Gravité

En 2024, les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentent 98,8% des déclarations d'effets indésirables (n= 248). Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre de SHO avec hospitalisation et d'hémopéritoïnes qui sont déclarés et cotés avec une gravité G3.

¹¹ Les événements indésirables représentent l'ensemble des événements signalés dans les déclarations

¹² 241 déclarations d'effets indésirables seuls et 10 déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés.

Figure 15 : Nombre de déclarations d'effets indésirables par niveau de gravité en 2024



Concernant les déclarations de gravité G4, elles sont le fait d'effets indésirables survenus dans les groupes SOC suivants :

- Affections des organes de reproduction et du sein
 - Syndrome d'hyperstimulation des ovaires (2 déclarations) : pour l'un de ces événements, la patiente a nécessité une hospitalisation en réanimation, et pour l'autre, la patiente a nécessité une hospitalisation de 27 jours.
- Affections vasculaires
 - Hémopéritoines (5 déclarations) : deux de ces hémopéritoines sont associés à un choc hémorragique.
 - Embolie pulmonaire (1 déclaration) : pour cette déclaration, l'embolie pulmonaire a été mal tolérée et était associée à des manifestations d'insuffisance cardiaque aigue.
- Infections et infestations
 - Abscesses ovariens (2 déclarations) : ces deux événements sont associés à des chocs septiques initiaux, sous traitement l'évolution clinique a été favorable ; pour une patiente, une hospitalisation de 3 semaines a été nécessaire pour la prise en charge thérapeutique.
 - Choc toxique streptococcique (1 déclaration) : la patiente a présenté un choc septique toxique à Streptocoque A à J1 de sa ponction d'ovocytes qui a nécessité une prise en charge en réanimation et pour lequel elle a conservé des séquelles graves notamment une amputation transtibiale bilatérale et des amputations phalangiennes bilatérales. Dans les suites de cet événement, des investigations ont été réalisées par les hygiénistes et infectiologues locaux. Le centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CEPIAS) a participé à l'enquête. Les investigations faites par l'équipe d'hygiène du centre ont mis en évidence un changement de pratique pour la décontamination vaginale pré-ponction d'ovocytes. Jusqu'en 2022, cette décontamination était réalisée selon les recommandations du HCSP de 2012¹³ avec l'utilisation d'un antiseptique, la povidone iodée suivie d'un rinçage au sérum physiologique. A la suite d'échanges avec différents professionnels d'autres établissements et d'une revue

¹³ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=292>

bibliographique réalisée par le centre, un changement de pratique a été initié avec un lavage à l'eau stérile en amont de la ponction. L'utilisation des antiseptiques a été retirée pour éviter toute toxicité sur les ovocytes prélevés et pour préserver le microbiote vaginal.

Dans les suites de cet événement, l'ABM a également réalisé une revue de la littérature. Les recommandations de la société européenne d'AMP (ESHRE) publiées en 2019 préconisent à minima un lavage de la zone vulvovaginale avec du sérum physiologique. Concernant les antiseptiques, ils sont évoqués sans qu'aucun ne soit formellement retenu. Cette recherche bibliographique fait ressortir des avis divergents :

- Les publications qui sont en faveur d'éviter le recours à une antiseptie locale ont pour rationnel la diminution d'une toxicité sur les gamètes qui pourrait avoir un impact sur les résultats de l'AMP et une diminution des irritations locales ;
- La toxicité des produits d'antiseptie locale est décrite lors de contacts directs entre ces produits et les gamètes ;
- Les publications qui sont en faveur du recours à une antiseptie locale ont un rationnel de prévenir les infections rares et graves liées au geste.

C'est pourquoi en mai 2024, l'ABM a saisi la Direction générale de la santé (DGS) pour demander une actualisation de l'avis du HCSP ainsi qu'un avis sur l'antibioprophylaxie et l'antibiothérapie dans ce contexte.

→ L'ensemble des CEPIAS ont été informés de ce cas et ont reçus comme consigne de rappeler l'avis du HCSP en attendant sa révision. L'ABM a adressé un courrier dans ce sens aux centres d'AMP en juillet 2025.

- Affections du système immunitaire
 - Choc anaphylactique (1 déclaration) : cet événement s'est produit lors de l'induction anesthésique. A ce moment-là, la patiente a reçu les thérapeutiques suivantes : céfazoline 2 g pour l'antibioprophylaxie systématique dans l'endométriome selon les protocoles du centre, lidocaïne 60 mg, sufentanil 10 gamma, propofol 200 mg, paracétamol 1 g et dexaméthasone 8 mg. La patiente a été prise en charge directement par l'équipe anesthésique. La patiente, une fois stabilisée, a pu bénéficier de sa ponction ovocytaire, cette décision a été prise par l'équipe, la patiente a été surveillée en réanimation médicale la nuit suivante puis deux jours supplémentaires en hospitalisation gynécologique.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration
 - Aggravation d'un trouble préexistant (1 déclaration) : pour cet événement, la patiente a été hospitalisée en réanimation pour sevrage ventilatoire suite à l'anesthésie générale pour ponction ovocytaire pour préservation de fertilité dans un contexte de lymphome de Hodgkin avec effet de masse médiastinale et envahissement de la quasi-totalité du poumon droit.

Imputabilité

Pour 90,8% de ces déclarations (n=228), l'imputabilité au produit est considérée comme exclue ou improbable. Dans 9,2% (n=23) cette imputabilité est évaluée comme possible, notamment pour les événements qui concernent les enfants issus d'AMP (cf. chapitre 2.4.2 Effets indésirables chez les personnes issues d'une AMP).

2.2 Déclarations par type d'effet indésirable

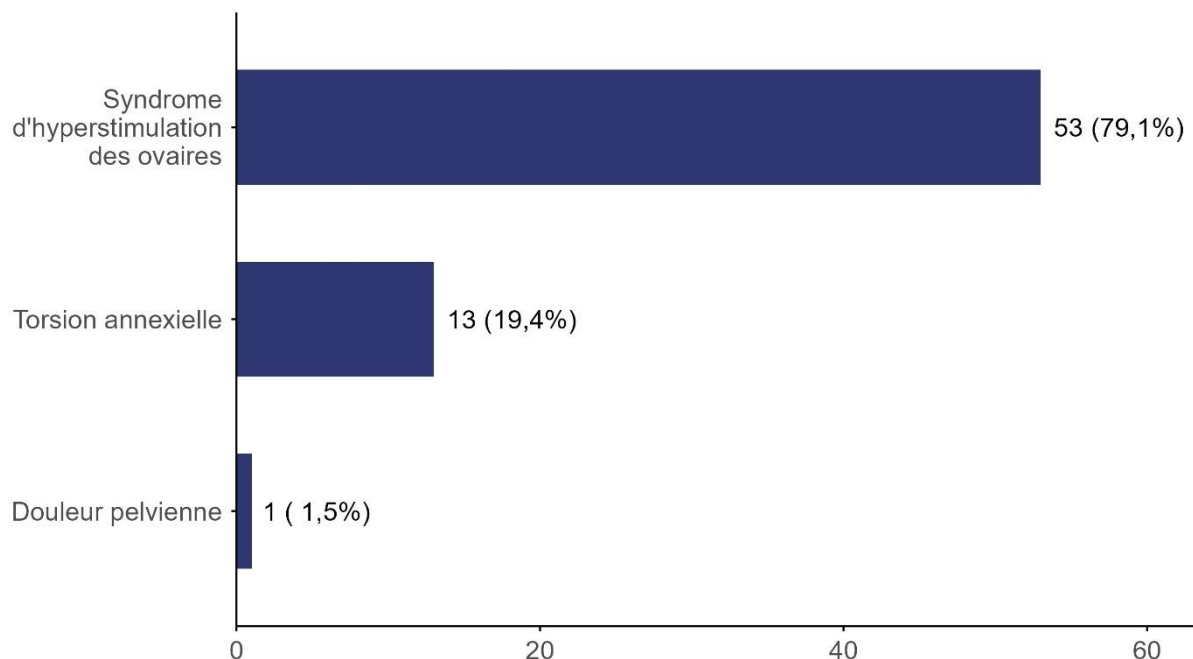
2.2.1 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein

En 2024, 25,7% des effets indésirables concernent des complications relatives aux affections des organes de la reproduction et du sein (67/261). Cette catégorie n'est plus la première catégorie des

effets indésirables déclarés. Cette diminution est le reflet des nouvelles modalités de gestion des SHO et de la mise en place de la surveillance en AMP vigilance (cf. Les vigilances de l'ABM 3.2 En AMP vigilance).

Il s'agit essentiellement des syndromes d'hyperstimulation ovarienne (SHO) et des torsions d'annexe qui représentent respectivement 79,1% (53/67) et 19,4% (13/67) des affections des organes de la reproduction et respectivement 20,3% (53/261) et 5% (13/261) des effets indésirables déclarés.

Figure 16 : Répartition des effets indésirables relatifs aux affections des organes de reproduction et du sein en 2024

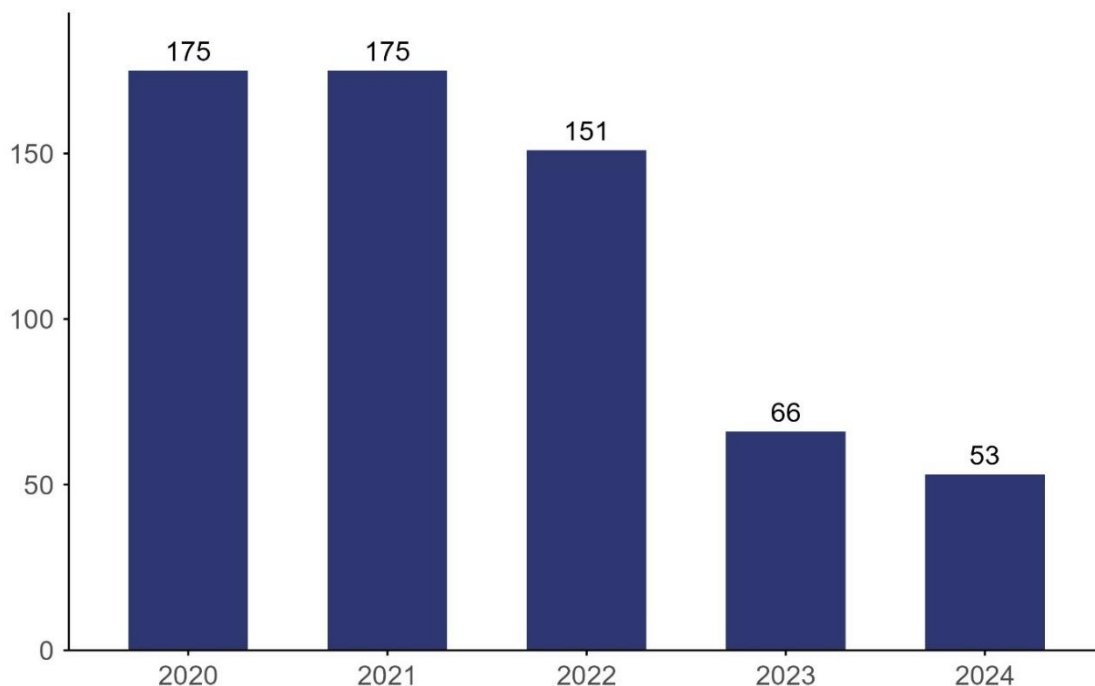


Parmi les déclarations de SHO :

- 38 femmes étaient prises en charge dans le cadre d'un projet parental dont :
 - 66% des cas étaient associés à une infertilité féminine (n = 25) ;
 - 21% à une infertilité masculine (n = 8) ;
 - 13% à une infertilité mixte (n = 5).
- 4 femmes étaient prises en charge pour une préservation médicale de la fertilité dont :
 - un cas dans un contexte de cancer ;
 - un cas dans un contexte d'endométriose.
- 4 femmes étaient prises en charge pour une autoconservation non médicale.
- 2 femmes étaient prises en charge pour un don d'ovocytes.

Pour les autres déclarations de SHO, l'indication n'a pas été renseignée dans Horus (n=5).

Figure 17 : Evolution des déclarations de syndromes d'hyperstimulation ovarienne de 2020 à 2024

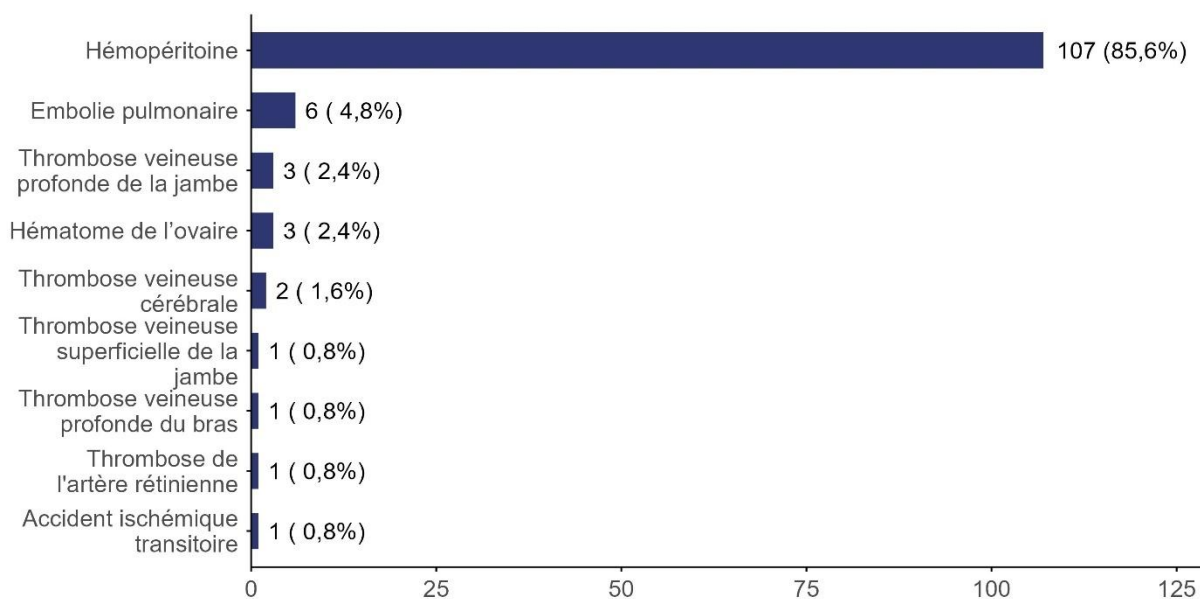


Depuis janvier 2023, l'Agence de la biomédecine a mis en place progressivement une surveillance des SHO dans le Système National des Données de Santé (SNDS) et a demandé aux centres d'AMP de ne déclarer que certains types SHO dans les applications de télédéclaration (AMPVigie jusqu'en mars 2024 puis Horus). Cette consigne a été respectée par la plupart des centres déclarants.

2.2.2 Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires

En 2024, 47,9% des effets indésirables concernent des complications relatives aux affections vasculaires (125/261).

Figure 18: Répartition des effets indésirables relatifs aux affections vasculaires en 2024



Les hémopéritoines

Les hémopéritoines post-ponction ovarienne représentent tous les ans une part importante des déclarations d'effets indésirables. En 2024, ces hémopéritoines représentent 85,6% des affections vasculaires déclarées et 40,9% des effets indésirables déclarés.

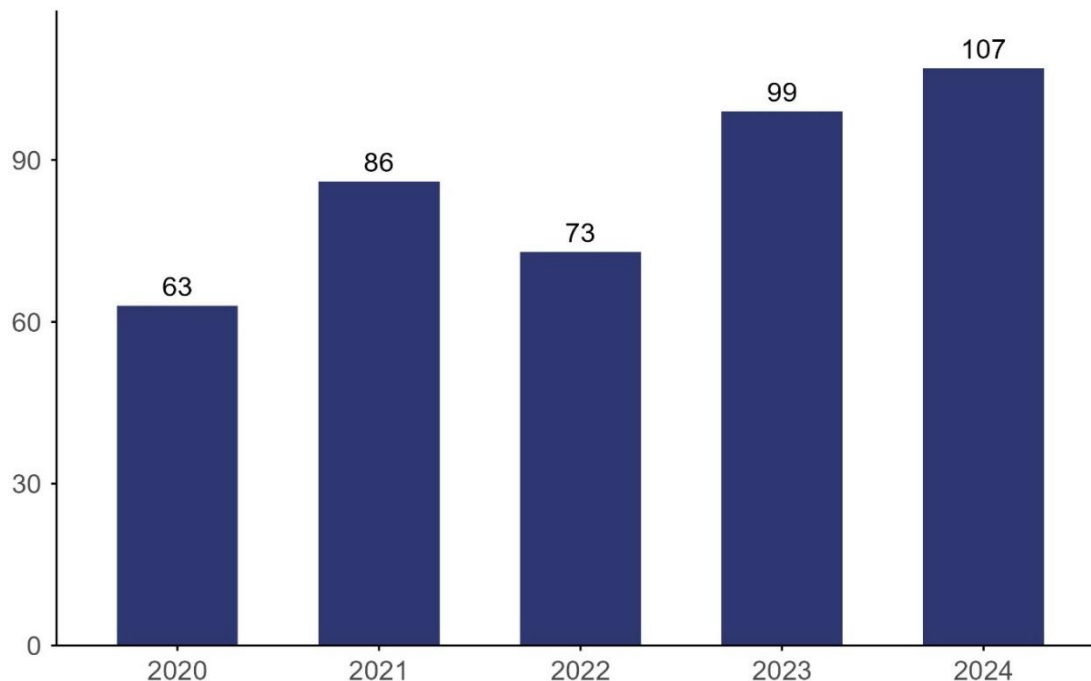
Parmi les déclarations d'hémopéritoines :

- 77 femmes étaient prises en charge dans le cadre d'un projet parental dont :
 - 52% des cas étaient associés à une infertilité féminine (n = 40) ;
 - 21% à une infertilité masculine (n = 16) ;
 - 26% à une infertilité mixte (n = 20) ;
 - 1% à une indication non médicale (n =1).
- 8 femmes étaient prises en charge pour une préservation médicale de la fertilité dont :
 - 3 cas dans un contexte de cancer ;
 - 3 cas dans un contexte d'endométriose ;
- 14 femmes étaient prises en charge pour une autoconservation non médicale ;
- 1 femme était prise en charge pour un don d'ovocytes.

Pour les autres déclarations d'hémopéritoines, l'indication n'a pas été renseignée dans Horus (n=7).

Du fait de cette importante représentativité et compte tenu de leur criticité potentielle, ils ont fait l'objet d'une étude cas / témoin sur plusieurs années et sont tout particulièrement suivis en AMP vigilance.

Figure 19 : Evolution des déclarations d'hémopéritoines de 2020 à 2024



Sur les cinq dernières années, les hémopéritoines représentent en moyenne $85,6 \pm 18$ déclarations par an. Depuis 2020, les hémopéritoines représentent entre 20% et 41% des effets indésirables déclarés.

Les thromboses artérielles et veineuses

En 2024, les accidents thrombo-emboliques représentent 12% (15/125) des affections vasculaires et 5,7% des effets indésirables déclarés. Parmi ces thromboses, il s'agit majoritairement de thromboses veineuses (n=13) dont six sont associés à une embolie pulmonaire. Parmi ces 15 événements, un

accident thrombo-embolique est survenu après un transfert d'embryon congelé (thrombose veineuse superficielle de la jambe).

Parmi les déclarations d'hémopéritoïnes :

- 8 femmes étaient prises en charge dans le cadre d'un projet parental dont :
 - 50% des cas étaient associés à une infertilité féminine (n = 4) ;
 - 25% à une infertilité masculine (n = 2) ;
 - 25% à une infertilité mixte (n = 2) ;
- 4 femmes étaient prises en charge pour une préservation médicale de la fertilité dont :
 - 1 cas dans un contexte de cancer ;
 - 2 cas dans un contexte d'endométriose.

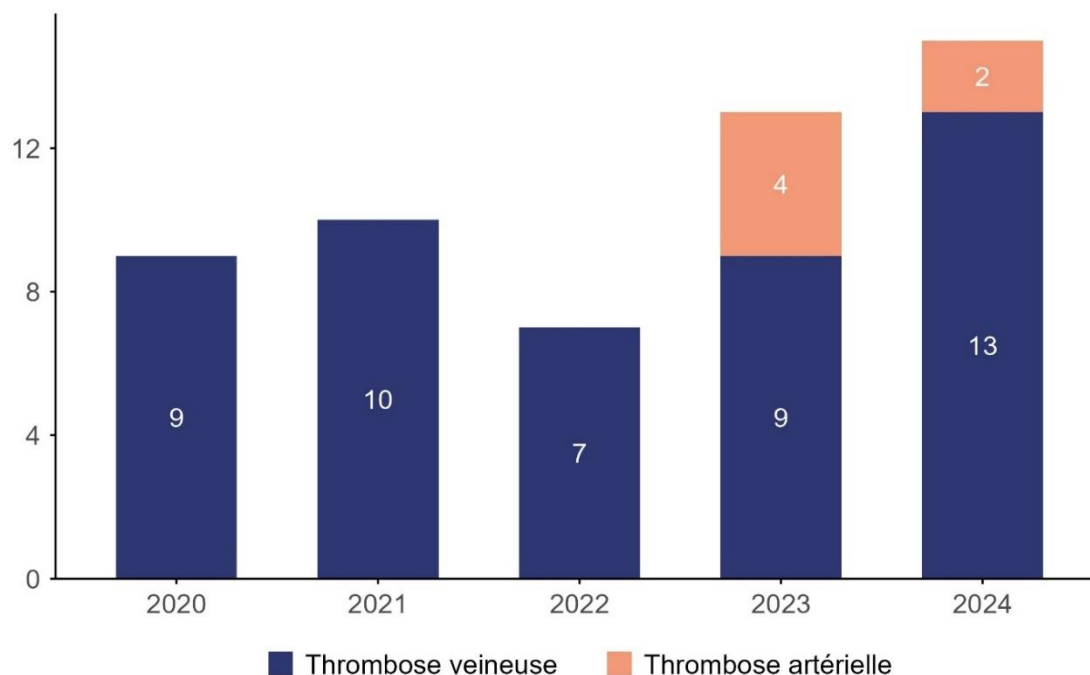
Pour les autres déclarations de thromboses, l'indication n'a pas été renseignée dans Horus (n =3).

Parmi les événements thrombo-emboliques veineux, deux thromboses veineuses cérébrales ont été déclarées. Pour l'un de ces événements, il a été découvert a posteriori chez une patiente lors d'un bilan de thrombophilie, une mutation du facteur II (prothrombine). Pour l'autre événement, la thrombose cérébrale est survenue pendant le prétraitement par oestroprogestatif de la patiente, avant même la ponction. Le CLA n'a pas apporté d'autres informations pour cette déclaration. Pour une des déclarations d'embolie pulmonaire, il a été signalé que celle-ci était survenue dans les suites d'une stimulation ovarienne non monitorée du fait d'une erreur de la patiente ; cette patiente présentait par ailleurs une pathologie psychiatrique non équilibrée dont elle n'avait pas fait mention lors de sa prise en charge initiale.

Concernant les événements thrombotiques artériels, il a été déclaré un accident ischémique transitoire (AIT) survenu en début de grossesse post transfert. La patiente n'avait pas de facteur de risque connu. L'imagerie cérébrale initiale a mis en évidence des séquelles d'un probable ancien accident du même type. La patiente quand elle a été réinterrogée a décrit effectivement avoir eu un malaise avec signes neurologiques, régressifs spontanément deux ans auparavant. La grossesse a été menée à terme avec un accouchement prématuré à 32 SA par césarienne pour retard de croissance intra-utérin (RCIU) et prééclampsie. En post-partum, la patiente a bénéficié de nouvelles évaluations neurologiques, mais il n'a pas été retrouvé de causes à la survenue de ces AIT. La patiente n'a aucune séquelle neurologique. Un bilan de thrombophilie a été pratiqué qui est normal.

L'autre déclaration a concerné une occlusion de l'artère rétinienne ; la patiente présentait comme facteur de risque une migraine avec aura, elle était également suivie pour une rectocolite hémorragique. Elle a conservé une quadranopsie latérale droite à la vision monoculaire gauche.

Figure 20 : Evolution des événements thrombotiques artériels et veineux de 2020 à 2024

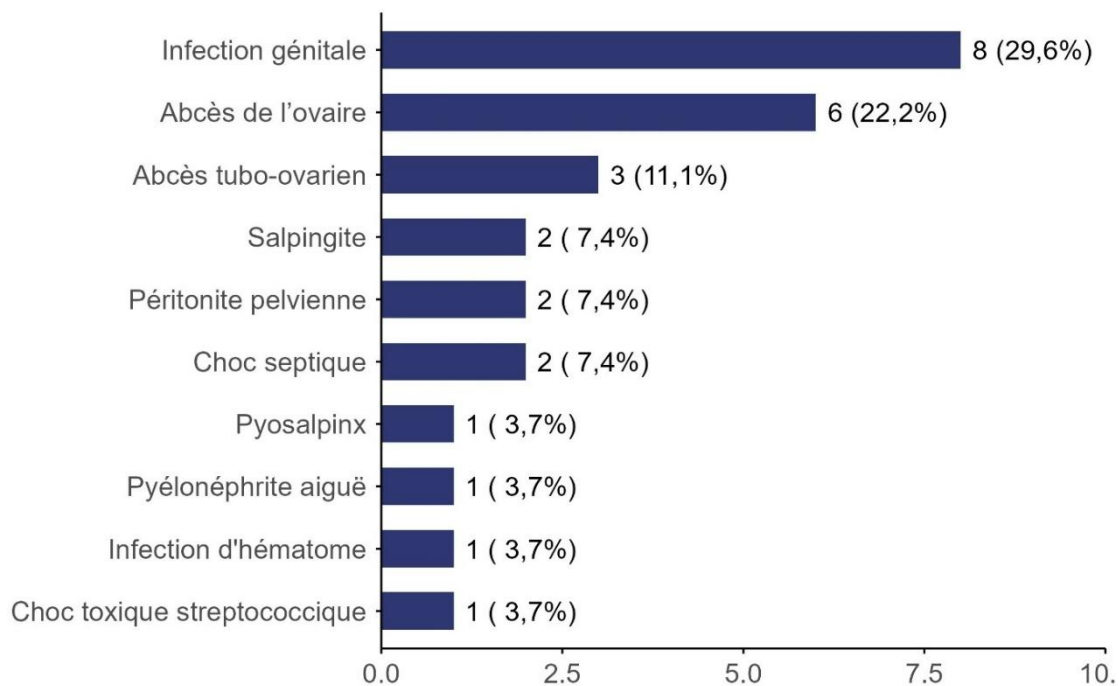


Sur les cinq dernières années, les événements thrombo-emboliques représentent en moyenne 11 ± 3 déclarations par an. Depuis 2020, les événements thrombo-emboliques représentent entre 2% et 6% des effets indésirables déclarés. Le plus souvent, on observe des thromboses veineuses.

2.2.3 Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations

En 2024, 10,3% des effets indésirables concernent des complications relatives aux infections et aux infestations (27/261).

Figure 21 : Répartition des effets indésirables relatifs aux infections et infestations en 2024



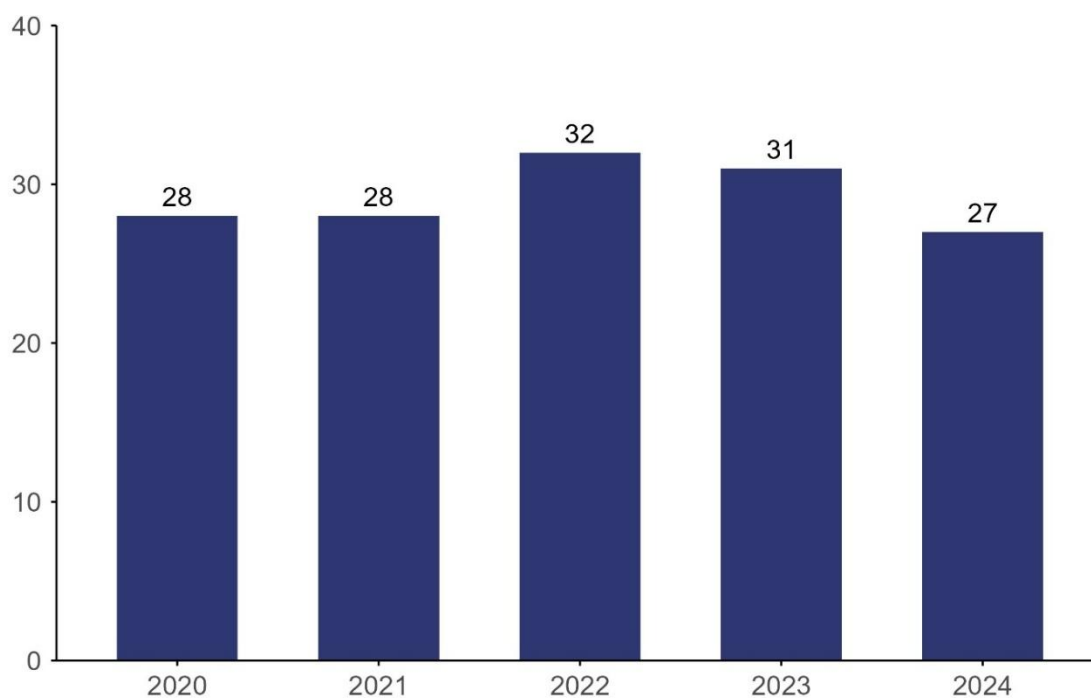
Ces événements infectieux au décours de ponctions folliculaires concernent principalement des infections liées aux organes de reproduction et notamment des abcès et des infections génitales. Parmi ces 27 infections, une infection est survenue en post-TEC et aucune n'est survenue après insémination.

Parmi les déclarations d'infections :

- 23 femmes étaient prises en charge dans le cadre d'un projet parental dont :
 - 57% des cas étaient associés à une infertilité féminine (n=13) ;
 - 13% à une infertilité masculine (n=3) ;
 - 26% à une infertilité mixte (n=6) ;
 - 4% à une indication non médicale (n=1).
- 2 femmes étaient prises en charge pour une préservation médicale de la fertilité dont :
 - 1 cas dans un contexte de cancer ;
 - 1 cas dans un contexte d'endométriose.
- 1 femme était prise en charge pour une autoconservation non médicale.

Pour les autres déclarations d'infections, l'indication n'a pas été renseignée dans Horus (n=1).

Figure 22 : Evolution des événements infectieux de 2020 à 2024



Sur les cinq dernières années, les infections représentent en moyenne $29,2 \pm 2,2$ déclarations par an. Depuis 2020, le nombre d'infections déclarées est stable ; les infections représentent entre 8% et 12% des effets indésirables déclarés.

2.2.4 Répartition des autres effets indésirables

La répartition des effets indésirables relatifs aux autres SOC's en 2024 (en dehors des SOC's infections et infestations, affections vasculaires et affections des organes de reproduction et du sein) est représentée ci-dessous. Ces données concernent l'ensemble des populations prises en charge en AMP (donneuses, personnes issues d'AMP, personnes ayant recours à l'AMP pour projet d'enfant ou pour une préservation de la fertilité médicale et non médicale). Le détail des effets indésirables par type de population sera détaillé au chapitre 2.4.

Tableau 13 : Répartition des autres effets indésirables déclarés en 2024

Famille d'effets indésirables	Type d'effet indésirable	Nombre de déclarations
Affections congénitales, familiales et génétiques	Cardiopathie congénitale*	3
	Anomalie congénitale d'un membre*	2
	Agénésie rénale congénitale*	1
	Atrésie des voies biliaires*	1
	Coarctation de l'aorte*	1
	Communication interauriculaire congénitale*	1
	Communication interventriculaire congénitale*	1
	Dysplasie rénale*	1
	Hypospadias*	1
	Laryngomalacie*	1
	Malformation congénitale de la main*	1
	Phénylcétonurie*	1
	Syndrome d'Angelman*	1
	Syndrome de Lynch*	1
	Épilepsie congénitale*	1
Sous-total	18	
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Lésion à la vessie	6
	Hématome du scrotum	2
	Blessure vaginale	1
	Erreur de voie d'administration médicamenteuse	1
	Lésion vasculaire	1
	Syndrome post-ponction lombaire	1
	Sous-total	12
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer du pancréas*	1
	Cancer du sein	1
	Tumeur du cerveau*	1
	Sous-total	3
Affections du système immunitaire	Choc anaphylactique	1
	Diabète insulino-dépendant*	1
	Sous-total	2
Affections du système nerveux	Autisme*	1
	Syndrome de West*	1
	Sous-total	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Aggravation d'un trouble existant	1
	Nécrobiose	1
	Sous-total	2
Affection Hématologique ou du Système Lymphatique	Adénite mésentérique	1
	Sous-total	1
Affections cardiaques	Tachycardie	1
	Sous-total	1
Affections gastro-intestinales	Appendicite aiguë	1
	Sous-total	1

* Ces effets ont été déclarés pour des personnes issues d'une AMP

2.3 Durée d'hospitalisation par type d'effet indésirable

Les indicateurs de tendance centrale (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type) sont présentés par typologie uniquement lorsque l'effectif est d'au moins trois observations ($N \geq 3$), afin d'assurer une interprétation minimale. Les indicateurs globaux (« Total ») sont calculés à partir de l'ensemble des observations individuelles, indépendamment des effectifs par typologie.

Tableau 14 : Durée d'hospitalisation en jour selon le type d'effet indésirable en 2024

Typologie	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Abcès de l'ovaire	4	4.2	4	3
Embolie pulmonaire	4	5	3.7	5.5
Hémopéritoine	88	6.1	39.2	2
Infection génitale	4	3	0.8	3
Lésion à la vessie	4	1.8	0.5	2
Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	42	7.5	7.6	5
Torsion annexielle	8	1.4	0.7	1

Pour 88,4% de ces déclarations ($n=222$) la prise en charge des effets indésirables a nécessité une hospitalisation. Cette information n'a pas été transmise pour 2,8% des déclarations ($n=7$).

Pour l'ensemble des effets indésirables dont les dates d'hospitalisation ont été renseignées ($n=181$), la durée moyenne du séjour était de $5,8 \pm 27,6$ jours avec une médiane à 2 jours.

Le nombre total de jours d'hospitalisation de l'ensemble des EI déclarés représente 1042 jours.

2.4 Déclarations par type de personne concernée

2.4.1 Effets indésirables chez les donneuses / donneurs

Parmi les 261 effets indésirables, 3 déclarations concernaient les donneuses. En 2024, il n'y a eu aucune déclaration concernant les donneurs de spermatozoïdes.

Tableau 15 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour don d'ovocytes

Type de personnes	Type d'effet indésirable	Nombre de déclarations
Donneur / Donneuse	Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	2
	Hémopéritoine	1

Pour les syndromes d'hyperstimulation des ovaires et l'hémopéritoine, la gravité a été cotée à G3. Les durées d'hospitalisation sont assez courtes, entre 2 et 4 jours.

2.4.2 Effets indésirables chez les personnes issues d'une AMP

La déclaration des EI relatifs aux personnes issues d'une AMP a été introduite en 2016 par décret, mais peu de déclarations sont effectivement reçues. Les pédiatres et les médecins généralistes qui sont le plus souvent les médecins de première intention de ces patients ne connaissent pas forcément le circuit d'AMP vigilance.

Pour sensibiliser les professionnels, une formation en e-learning sur l'AMP vigilance est disponible depuis l'été 2023 (cf. **chapitre V Formations**) en partenariat avec le pôle de formation de l'ABM. Elle

comprend deux parcours selon que le participant est CLA ou professionnel de santé non CLA (pédiatre, généraliste, ...).

Cette année, 23 déclarations ont été enregistrées, ce qui représente une forte augmentation par rapport aux années précédentes. A ce stade, il s'agit plus d'une augmentation du fait de la prise en compte de ce « nouveau » circuit de déclarations que d'une augmentation significative de ce type d'événement. Par ailleurs, ces déclarations sont essentiellement le fait de certains centres ; ici aussi, il semble que cette hétérogénéité soit plutôt le fait d'une adhésion spécifique du CLA déclarant au système d'AMP vigilance.

Tableau 16 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les personnes issues d'une AMP

Type de personnes	Famille d'effets indésirables	Type d'effet indésirable	Nombre de déclarations
Personne issue d'AMP	Affections congénitales, familiales et génétiques	Cardiopathie congénitale	3
		Anomalie congénitale d'un membre	2
		Agénésie rénale congénitale	1
		Atrésie des voies biliaires	1
		Coarctation de l'aorte	1
		Communication interauriculaire congénitale	1
		Communication interventriculaire congénitale	1
		Dysplasie rénale	1
		Hypospadias	1
		Laryngomalacie	1
		Malformation congénitale de la main	1
		Phénylcétonurie	1
		Syndrome d'Angelman	1
		Syndrome de Lynch	1
		Épilepsie congénitale	1
		Sous-total	18
		Affections du système nerveux	Autisme
	Syndrome de West		1
	Sous-total		2
	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer du pancréas	1
		Tumeur du cerveau	1
		Sous-total	2
	Affections du système immunitaire	Diabète insulino-dépendant	1
Sous-total		1	

Ce suivi est une préoccupation des professionnels de l'AMP et ce sujet est régulièrement abordé lors des groupes de travail avec l'Agence de la biomédecine ; l'accès récent de l'Agence de la biomédecine aux données du Système national des Données de Santé (SNDS) pourrait permettre d'explorer et d'analyser ces événements. Cette surveillance sera alors complémentaire du circuit de déclaration en AMP vigilance.

Pour la plupart de ces déclarations, l'imputabilité de survenue de l'effet a été évaluée comme « Possible ».

Dans 50% des cas, ces enfants sont issus d'une AMP avec ICSI (n=11). Dans 6 cas, il s'agissait d'une AMP avec FIV et dans 3 cas d'une insémination. Pour 7 déclarations, il s'agissait d'une AMP avec donneur. Pour une déclaration (coarctation de l'aorte), un autre enfant issu du même donneur a présenté également une malformation cardiaque, communication intra-auriculaire et bicuspidie de la valve aortique. Un avis génétique a été requis ; il a été proposé de prévoir une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) avec un panel ciblé chez l'enfant et sa mère et de mettre en quarantaine les embryons dans l'attente des résultats génétiques et avec une information adaptée des autres couples concernés. Il sera proposé un diagnostic préimplantatoire si faisabilité et si des anomalies sont retrouvées.

2.4.3 Effets indésirables chez les personnes ayant recours à une AMP

En 2024, les effets indésirables déclarés chez les personnes ayant recours à l'AMP sont principalement survenus chez des couples femme-homme en vue d'un projet d'enfant et présentant une infertilité féminine (n=94). Dans 20 déclarations, les effets indésirables concernaient des femmes prises en charge pour une autoconservation non médicale.

Tableau 17 : Nombre de déclarations d'effet indésirable selon le type de prise en charge en AMP

Type de personnes	Type de prise en charge	Personnes prises en charge	Indication de la prise en charge	Nombre de déclarations
Personne ayant recours à l'AMP	Recours à l'AMP pour projet d'enfant	Couple Femme-Femme	Infertilité féminine	3
		Couple Femme-Homme	Infertilité féminine	94
			Infertilité mixte	41
			Infertilité masculine	36
			Non médicale	2
		Femme seule	Non médicale	2
	Infertilité féminine		1	
	Sous-total	NA	179	
	Autoconservation sans motif médical	NA	NA	20
		Sous-total	NA	20
	Préservation de la fertilité médicale	NA	Cancérologie	7
			Endométriose	7
			Autres	5
		Sous-total	NA	19
NA	NA	NA	17	
	Sous-total	NA	17	

NR : Non renseigné

NA : Non applicable

Patientes prise en charge pour une autoconservation non médicale

Tableau 18 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour une autoconservation non médicale

Type de prise en charge	Type d'effet indésirable	Nombre de déclarations
Autoconservation sans motif médical	Hémopéritoine	14
	Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	4
	Abcès tubo-ovarien	1
	Lésion à la vessie	1
	Sous-total	20

Patientes pour préservation de la fertilité

Tableau 19 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour une préservation de la fertilité médicale

Type de prise en charge	Indication de la prise en charge	Type d'effet indésirable	Nombre de déclarations
Préservation de la fertilité médicale	Cancérologie	Hémopéritoine	3
		Aggravation d'un trouble existant	1
		Infection génitale	1
		Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	1
		Thrombose veineuse profonde du bras	1
		Sous-total	7
		Endométriose	Hémopéritoine
	Embolie pulmonaire		1
	Péritonite pelvienne		1
	Syndrome d'hyperstimulation des ovaires		1
	Thrombose veineuse profonde de la jambe		1
	Sous-total		7
	Autres	Hémopéritoine	2
		Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	2
		Embolie pulmonaire	1
		Sous-total	5

Patientes ayant recours à l'AMP pour projet d'enfants

Tableau 20 : Nombre de déclarations par type d'effet indésirable chez les femmes prises en charge en AMP pour projet d'enfant

Type de prise en charge	Personnes prises en charge	Type d'effet indésirable	Nombre de déclarations
Recours à l'AMP pour projet d'enfant	Couple Femme-Homme	Hémopéritoine	74
		Syndrome d'hyperstimulation des ovaires	38
		Torsion annexielle	11
		Abcès de l'ovaire	6
		Infection génitale	6
		Lésion à la vessie	5
		Embolie pulmonaire	3
		Hématome de l'ovaire	3
		Choc septique	2
		Hématome du scrotum	2
		Salpingite	2
		Abcès tubo-ovarien	1
		Accident ischémique transitoire	1
		Adénite mésentérique	1
		Appendicite aiguë	1
		Blessure vaginale	1
		Cancer du sein	1

Type de prise en charge	Personnes prises en charge	Type d'effet indésirable	Nombre de déclarations
		Choc anaphylactique	1
		Choc toxique streptococcique	1
		Douleur pelvienne	1
		Erreur de voie d'administration médicamenteuse	1
		Infection d'hématome	1
		Nécrobiose	1
		Pyosalpinx	1
		Pyélonéphrite aiguë	1
		Péritonite pelvienne	1
		Syndrome post-ponction lombaire	1
		Tachycardie	1
		Thrombose de l'artère rétinienne	1
		Thrombose veineuse cérébrale	1
		Thrombose veineuse profonde de la jambe	1
		Thrombose veineuse superficielle de la jambe	1
	Sous-total	173	
	Couple Femme-Femme	Torsion annexielle	2
		Hémopéritoine	1
		Sous-total	3
	Femme seule	Hémopéritoine	2
Infection génitale		1	
Sous-total		3	

2.5 Mesures correctives et préventives mises en place

Tableau 21 : Mesures correctives entreprises par le centre concernant les effets indésirables en 2024

Type de mesure	N	%
Mesures concernant les personnes	47	45.6
Mesures concernant l'équipement, le matériel	14	13.6
Mise en place ou modification de procédure(s)	11	10.7
Mesures concernant les locaux	0	0.0
Mesures concernant le système d'information	6	5.8
Autres	25	24.3
Total	103	100.0
Nombre de centres	33	
Nombre de déclarations	85	

Des mesures correctives ont été mises en place par 33 centres d'AMP sur les 65 centres ayant déclaré un effet indésirable, ce qui représente 51% (33/65) des centres. Il s'agissait, dans 46% (47/103) des mesures, de mesures concernant les personnes. A la lecture des déclarations, on constate qu'il y a parfois une confusion entre la prise en charge immédiate et les mesures correctives d'amélioration. Dans 14% des mesures, les centres ont mis en place des mesures concernant l'équipement ou le matériel (principalement, lorsqu'il s'agissait d'un hémopéritoine) et dans 11% des cas, les centres ont mis en place des mesures de type organisationnelle concernant le processus.

III. Incidents

1. Surveillance

A ce jour, la surveillance a été développée en AMP vigilance pour les effets indésirables seulement. Des questionnaires spécifiques vont être mis en place afin d'exploiter au mieux les données concernant les incidents : anomalies pendant le processus d'identification et erreurs d'attribution, contamination des milieux de culture, ...

2. Déclarations

2.1 Chiffres clés

Parmi les 373 déclarations d'événements indésirables, l'Agence de la biomédecine a reçu 123 déclarations d'incidents, cela représente 33% de l'ensemble des déclarations. Cette augmentation de la proportion des incidents est attendue puisque le nombre des déclarations d'effets indésirables a fortement diminué.

Figure 23 : Répartition des incidents par étape de survenue en 2024

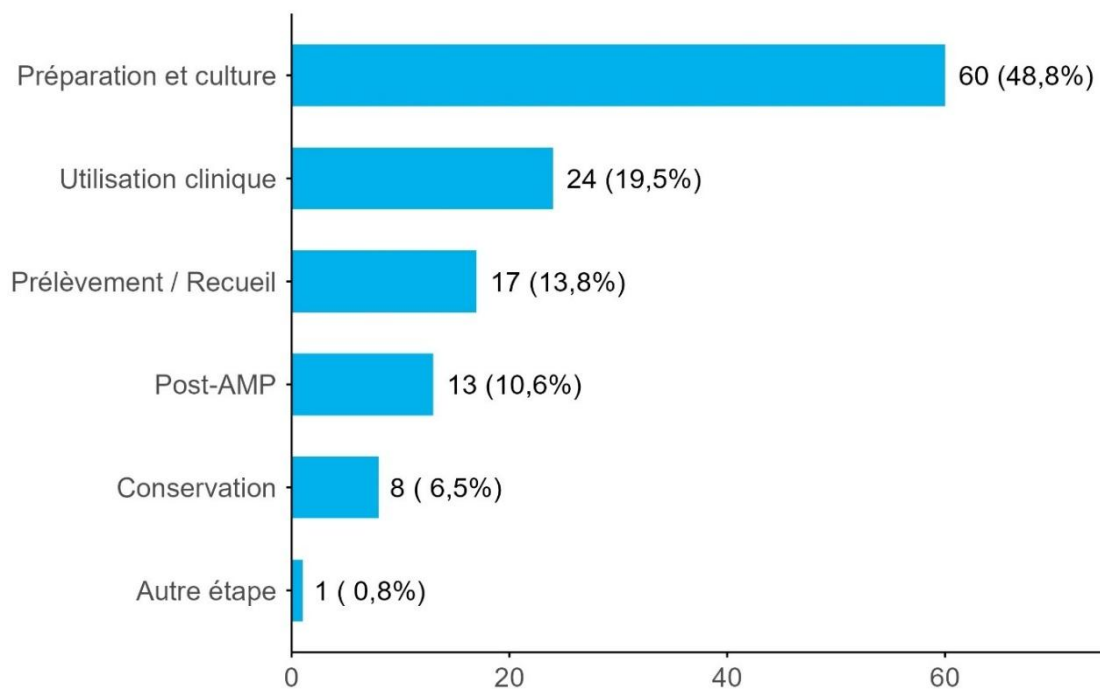
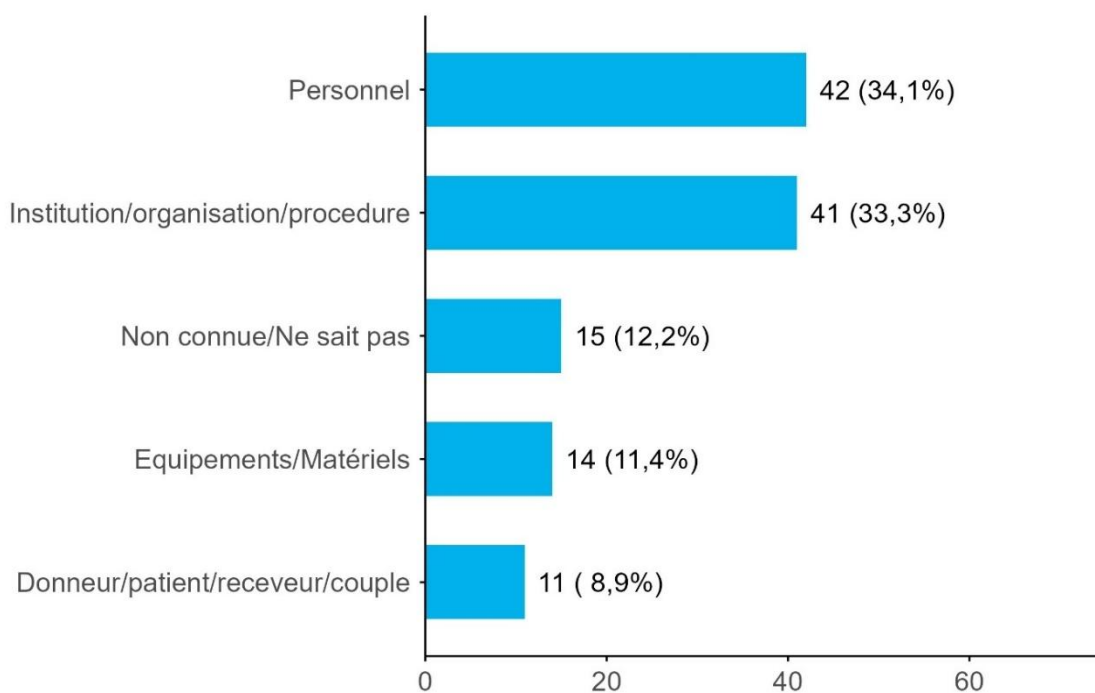


Tableau 22 : Répartition des incidents par sous-étape du processus d'AMP (2024)

Étape	Sous-étape	Nombre de déclarations (%)
Préparation et culture	Culture des gamètes, embryons, tissus germinaux	19
	Préparation des gamètes, embryons, tissus germinaux	17
	Décongélation	10
	Congélation	7
	Conditionnement final avant utilisation ou conservation	5
	Autre étape de préparation et de culture	1
	Réception au laboratoire des gamètes, embryons et tissus germinaux	1
	Total	60
Utilisation clinique	Acte d'AMP (transfert, insémination, greffe)	15
	Mise à disposition des gamètes, embryons ou tissus germinaux	7
	Vérification de l'identité au moment de l'utilisation	1
	Vérification du dossier patient (hors identité)	1
	Total	24
Prélèvement / Recueil	Recueil/prélèvement des gamètes ou tissus germinaux	7
	Stimulation	4
	Conditionnement après recueil/prélèvement	3
	Bilan clinique initial	1
	Tests de sécurité sanitaire et bilan biologique initial	1
	Vérification de l'identité au moment du prélèvement	1
	Total	17
Post-AMP	Étape post - AMP	13
	Total	13
Conservation	Conservation	8
	Total	8
Autre étape	Autre étape AMP	1
	Total	1

Figure 24 : Répartition des incidents selon la cause principale de survenue en 2024



Pour 60 déclarations, l'origine de l'incident était multifactorielle et plusieurs causes ont été identifiées. Le tableau ci-dessous présente le nombre de déclarations d'incident par cause primaire et cause secondaire, si plusieurs causes ont été identifiées.

Tableau 23 : Association des causes primaires et secondaires (2024)

Cause primaire	Cause secondaire	Nombre de déclarations (%)
Personnel	Aucune	32 (26%)
	Institution / Organisation / Procédure	9 (7.3%)
	Equipements / Matériels	1 (0.8%)
	Total	42 (34.1%)
Institution / Organisation / Procédure	Aucune	22 (17.9%)
	Personnel	18 (14.6%)
	Donneur / Patient / Receveur / Couple	1 (0.8%)
	Total	41 (33.3%)
Non Connue / Ne Sait Pas	Aucune	15 (12.2%)
	Total	15 (12.2%)
Equipements / Matériels	Aucune	10 (8.1%)
	Institution / Organisation / Procédure	3 (2.4%)
	Personnel	1 (0.8%)
	Total	14 (11.4%)
Donneur / Patient / Receveur / Couple	Aucune	9 (7.3%)
	Institution / Organisation / Procédure	2 (1.6%)
	Total	11 (8.9%)

2.2 Déclarations par familles d'incidents

Tableau 24 : Répartition des incidents par typologies d'incidents (2024)

Typologies d'incidents	Nombre de déclarations (%)
Erreur technique ou erreur de manipulation	50 (40,6%)
- Chutes de produits	19 (15,4%)
- Autres	31 (25,2%)
Anomalies lors du processus d'identification	21 (17,1%)
Défauts organisationnels	13 (10,6%)
- Prise en charge clinique donneur ou patient	4 (3,3%)
- Planning	3 (2,4%)
- Prescription du traitement de préparation	3 (2,4%)
- Prise en charge administrative donneur ou patient	1 (0,8%)
- Prise en charge du ou des produits	1 (0,8%)
- Prise en charge biologique donneur ou patient	1 (0,8%)
Information post don	11 (8,9%)
- Autres	7 (5,7%)
- Génétique	4 (3,0%)
Contamination - Du produit	10 (8,1%)
Anomalies de fonctionnement	7 (5,7%)
- Incubateur	2 (1,6%)
- Cuve de stockage	2 (1,6%)
- Autres	2 (1,6%)
- Embryoscope	1 (0,8%)
Autres	3 (2,4%)

Matériels défectueux	3 (2,4%)
Défauts qualité	3 (2,4%)
Perte de traçabilité produits	2 (1,6%)

2.2.1 Erreur technique ou erreur de manipulation

Pour l'année 2024, cette catégorie représente le premier motif de déclaration d'incidents en AMP. Cette catégorie inclut désormais la sous-catégorie « chutes de produits ».

Il s'agit le plus souvent d'incidents tels que des maladresses lors de la préparation des gamètes ou des embryons, d'oublis lors de certaines manipulations (pas d'ajout d'huile, ...), de difficultés d'utilisation de matériel (embryon coincé dans la pipette, ...) et de pertes d'embryons pendant le transfert.

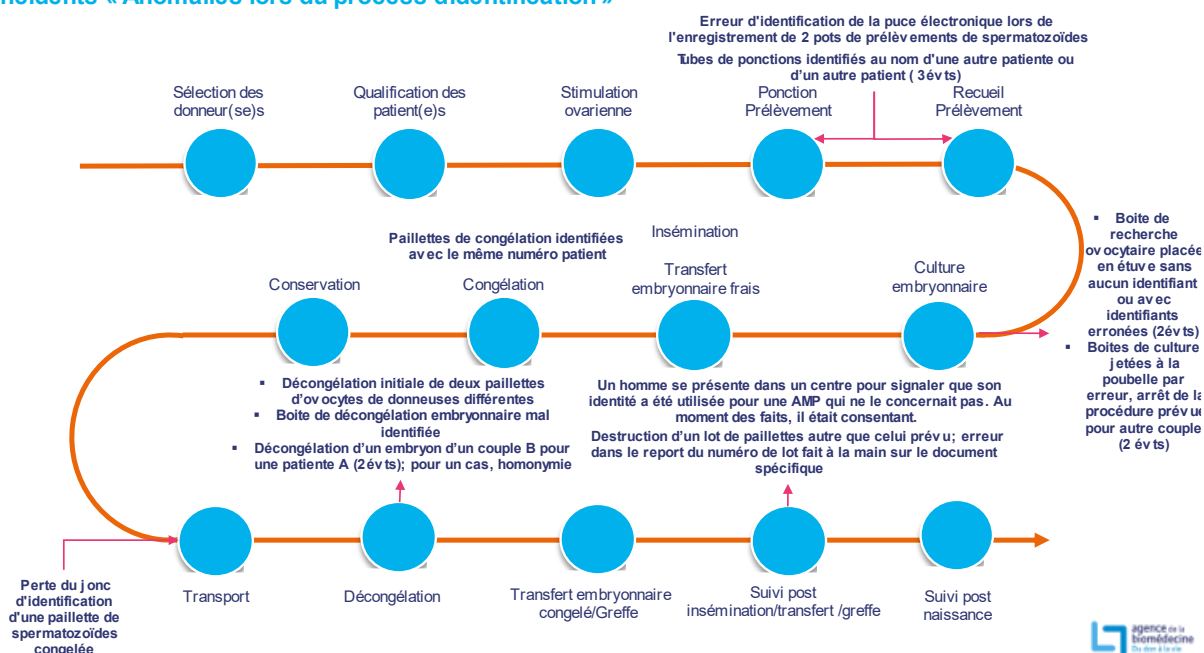
Pour les chutes de produits, les étapes de survenue sont variées : lors du recueil, lors de la mise à disposition des gamètes, lors du conditionnement initial, lors de la préparation, lors de la décongélation, lors du conditionnement avant transfert. La cause de survenue qui est alors le plus souvent identifiée est également la cause « personnel ». Cette constatation ne doit toutefois pas laisser sous-entendre que seule une action corrective individuelle est nécessaire. Si la fréquence de ce type d'incident est augmentée dans un établissement, il est important de revoir les procédures en place pour voir si elles sont toujours adaptées aux activités, aux lieux et aux effectifs. Il peut également être important de revoir alors les exigences d'ergonomie dans l'objectif d'éviter la survenue de ces incidents et d'adapter, le plus possible, la surface du laboratoire et le nombre de postes de travail aux volumes et à la nature des activités d'AMP autorisées et réalisées.

2.2.2 Anomalie(s) lors du processus d'identification

Le nombre de déclarations dans cette catégorie a augmenté en 2024 (21 déclarations) et cette catégorie représente désormais la 2^{ème} typologie la plus fréquente. Les causes de survenue identifiées sont le plus souvent la cause « personnel » et la cause « institution/organisation/procédure ». Les étapes de survenue sont variées : lors du prélèvement, lors de la préparation des gamètes, lors du conditionnement, lors de la décongélation. Cinq de ces incidents ont conduit à des erreurs d'attribution et sont décrits dans le chapitre suivant. Les autres incidents sont résumés sur la figure ci-dessous.

Figure 25 : Survenue des incidents « Anomalies du processus d'identification » par étape chronologique en 2024

Incidents « Anomalies lors du processus d'identification »



2.2.3 Défaits organisationnels

Cette catégorie représente la 3^{ème} typologie la plus fréquente en 2024 (13 déclarations) ; les causes identifiées sont essentiellement le fait de la cause « institution/organisation/procédure ».

Pour la sous-catégorie « planning », cela a concerné une erreur de saisie dans le logiciel informatique du planning (1 déclaration), une erreur dans la date de décongélation d'un embryon (1 déclaration), ou l'absence non prévue du gynécologue le jour de la ponction (1 déclaration).

Pour la sous-catégorie « prescription du traitement de préparation », cela a concerné des erreurs dans la prescription du traitement, du fait de l'équipe médicale ou lors de la prise du traitement du fait de la patiente. Ces incidents ont eu pour conséquences, un syndrome d'hyperstimulation (pour 1 déclaration), une embolie pulmonaire associée à un SHO (pour 1 déclaration) et une ponction blanche (pour 1 déclaration). A noter que toutes les ponctions blanches ne doivent pas être systématiquement déclarées. Toutefois, si elles sont la résultante d'un incident et qu'il répond à la définition d'un incident d'AMP vigilance alors celui-ci doit être déclaré.

Pour la sous-catégorie « prise en charge clinique donneur ou patient », cela a concerné la non prise en charge d'un antécédent hématologique de la patiente ayant entraîné la survenue d'un hémopéritoine (1 déclaration), un retard de prise en charge au bloc et la réalisation d'une ponction blanche (1 déclaration), la non détection d'une grossesse extra-utérine au moment de la ponction (1 déclaration) et enfin la réalisation d'un transfert frais alors que non prévu (1 déclaration).

Enfin, pour les autres sous catégories, cela a concerné la non réalisation d'un test de qualification Zika pour un patient exposé à ce risque (prise en charge biologique) (1 déclaration), la non coordination de l'envoi de paillettes entre deux centres (prise en charge produit) (1 déclaration) et enfin la non réalisation d'une consultation d'information avant une préservation de la fertilité (1 déclaration).

2.2.4 Information post don

Cette catégorie représente la 4^{ème} typologie la plus fréquente en 2024 (11 déclarations).

Dans le champ de l'AMP vigilance, les conséquences de ces informations peuvent affecter les personnes issues de cette activité.

Tableau 25 : Récapitulatif des déclarations « information post don »

Événement signalé	Technique	Suivi personne concernée	Informations autres personnes concernées	Donneur	Mesures immédiates paillettes	Mesures immédiates embryons
Information post don - Génétique						
Syndrome de Lynch	FIV avec donneur	AMP en 1989	15 enfants pour 12 couples, en bonne santé	Pas de nouvelle information	Plus de paillettes	ND
Syndrome d'Axenfeld-Riger (gène FOXC1)	ICSI avec donneur	IMG Analyse génétique Mutation de novo	ND	Donneur informé et transmission du résultat : pas de mutation	Arrêt distribution paillettes	ND
Hypoplasie rénale Duplication intercalaire hétérozygote homogène du bras long du chromosome 12	IUI avec donneur	IMG	3 enfants, en bonne santé 1 grossesse en cours	Donneur informé	Arrêt distribution paillettes	ND
Découverte d'une mutation impliquée dans les CMH chez le donneur	ICSI avec donneur	Dépistage dans la famille du donneur puis le donneur lui-même (père atteint de la pathologie)	6 enfants	NA	Arrêt distribution paillettes	
Hypospadias	Insémination intra-utérine (IUI) avec donneur	Prise en charge chirurgicale	Autres enfants nés du don, pas de pathologie rapportée A noter une IMG pour trisomie 21 (caryotype maternel 47 XX+mar)	Pas de nouvelles informations	Arrêt distribution paillettes	ND*
Atrésie des voies biliaires	IUI avec donneur	Prise en charge chirurgicale	11 enfants issus de 10 couples receveurs, tous en bonne santé.	Pas de nouvelles informations	Arrêt distribution paillettes	ND
Communication interauriculaire congénitale	IUI avec donneur	Prise en charge chirurgicale	5 enfants, tous en bonne santé	Pas de nouvelles informations	Destruction ou recherche à la demande donneur	ND
Syndrome polymalformatif	ICSI avec donneur	IMG	1 enfant, en bonne santé 1 grossesse en cours (au moment de la déclaration) A noter que nouveau TEC pour la même patiente avec embryon issu de la même cohorte, accouchement enfant en bonne santé	Pas de nouvelles informations	En attente investigations	1 utilisé

Coarctation de l'aorte	ICSI avec donneur	Prise en charge chirurgicale ACPA + panel ciblé chez l'enfant et sa mère	Autres enfants ok ; 1 enfant avec communication inter auriculaire et valve aortique bicuspide	Pas de nouvelles informations	Arrêt distribution paillettes	En attente
Dysplasie rénale	ICSI avec donneur	Suivi médical	Autres enfants ok	Pas de nouvelles informations	Arrêt distribution paillettes	ND
Absence de canal d'Arantius	IUI avec donneur	Suivi médical Cs génétique pas d'investigation complémentaire	10 enfants, en bonne santé	Donneur informé	Arrêt distribution paillettes	ND

*ND : Non disponible

2.2.5 Contaminations

Cette catégorie de déclarations concerne 10 déclarations en 2024, les causes identifiées sont variées, cause « couple/patient/donneur », cause « locaux/environnement », cause « institution/organisation/procédure » ou « cause inconnue ». Les étapes de survenue sont différentes selon les causes, plutôt au prélèvement pour la cause « couple/patient/donneur », plutôt pendant la préparation pour les causes « locaux/environnement » ou « institution/organisation/procédure ».

2.2.6 Anomalies de fonctionnement

Cette catégorie d'incidents représente 7 déclarations en 2024. Ce chiffre est peu élevé, néanmoins, ces événements concernent souvent un nombre important de patients (notamment pour les incidents des cuves de stockage). L'impact sur les produits est variable selon l'appareil affecté : pour les cuves, le plus souvent, il semble faible quoique difficile à évaluer, pour les incubateurs, il est souvent constaté une perte totale des produits.

- Pour les cuves de stockage (2 événements), il a été déclaré une baisse du niveau d'azote soit du fait de la cuve elle-même, soit du fait d'une mauvaise manipulation du fournisseur de liquide réfrigérant.
- Pour les incubateurs (2 événements), l'arrêt de l'appareil a été la conséquence de l'enregistrement d'une consigne erronée de température (1 déclaration) et d'une mauvaise manipulation (1 déclaration).
- Pour la catégorie autres (2 événements), l'arrêt des appareils a été causé par un dysfonctionnement de l'onduleur les alimentant (1 déclaration) et d'une panne générale électrique (1 déclaration).
- Pour l'embryoscope (1 événement), l'arrêt de l'appareil est la conséquence du dysfonctionnement du bloc d'alimentation électrique interne.

2.2.7 Défauts qualité

Cette catégorie d'incidents représente 3 déclarations en 2024.

Pour deux de ces événements (lyse embryonnaire dans le cathéter (1 déclaration) et désorganisation blastocytaire pendant la vitrification (1 déclaration)), il n'a pas été retrouvé de causes à ce constat. Pour un événement (perte embryonnaire), le centre a pu identifier des causes de survenue (défaut dans le suivi de la procédure de préparation) et mettre en œuvre les mesures correctives adaptées.

2.2.8 Autres

Cette catégorie d'incidents représente 3 déclarations en 2024.

Les événements rapportés sont hétérogènes et peu fréquents ; c'est pourquoi il est difficile de les classer dans une catégorie bien déterminée.

En effet, il a été signalé la constatation d'une augmentation de ponctions blanches dans un établissement, d'une diminution des résultats de FIV dans un autre établissement et enfin la transmission d'une réclamation patient concernant la constatation d'une fuite de produit lors de l'utilisation de seringues pré remplies pendant le traitement de stimulation.

2.2.9 Matériels défectueux

Cette catégorie d'incidents représente 3 déclarations en 2024.

Ces déclarations ont concerné les matériels suivants :

- Gouttière utilisée pour déposer un embryon à l'intérieur de la paillette ;
- Cathéter de transfert ;
- Jambière de la table gynécologique de ponction.

2.2.10 Perte de traçabilité produits

Cette catégorie d'incidents représente 2 déclarations en 2024 qui ont concerné une paillette d'embryon non retrouvée dans la cuve et un embryon non retrouvé dans la paillette de vitrification pendant son réchauffement.

2.3 Conséquences des incidents

Figure 26 : Conséquences des incidents (2024)

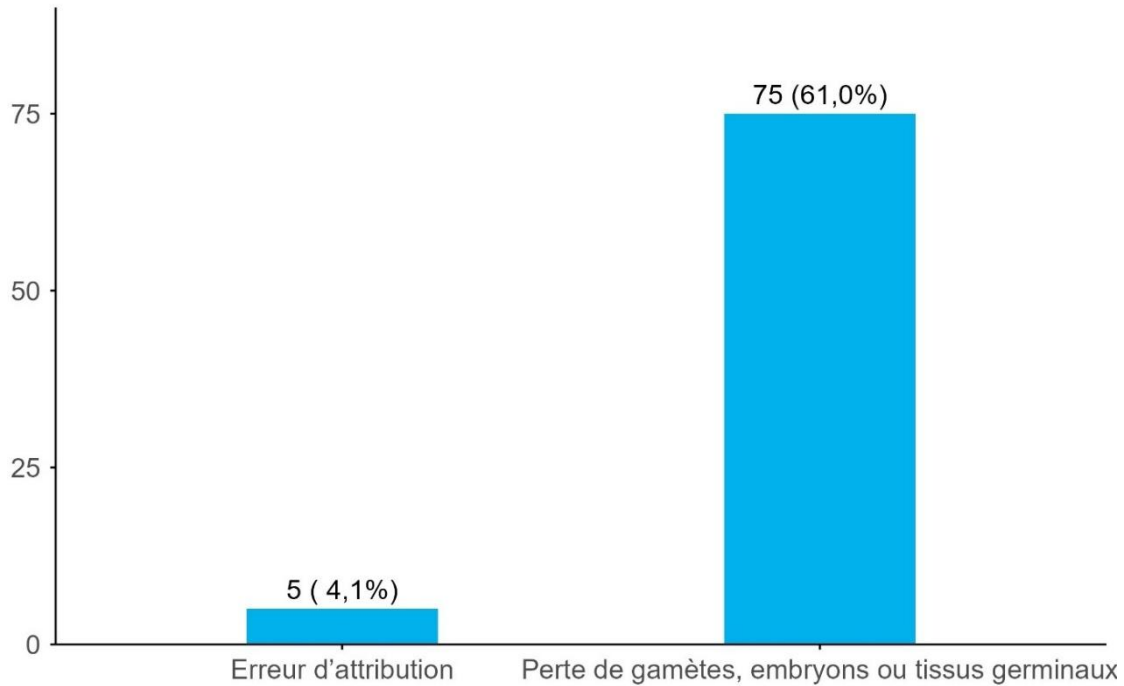


Figure 27 : Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux avérée en 2024

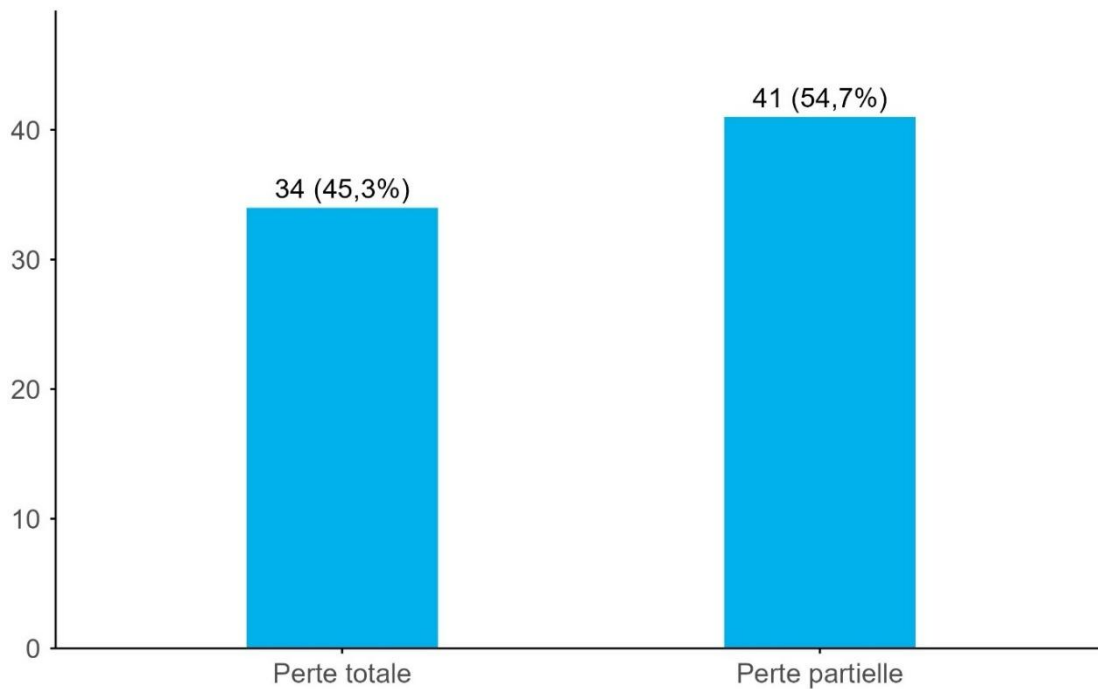
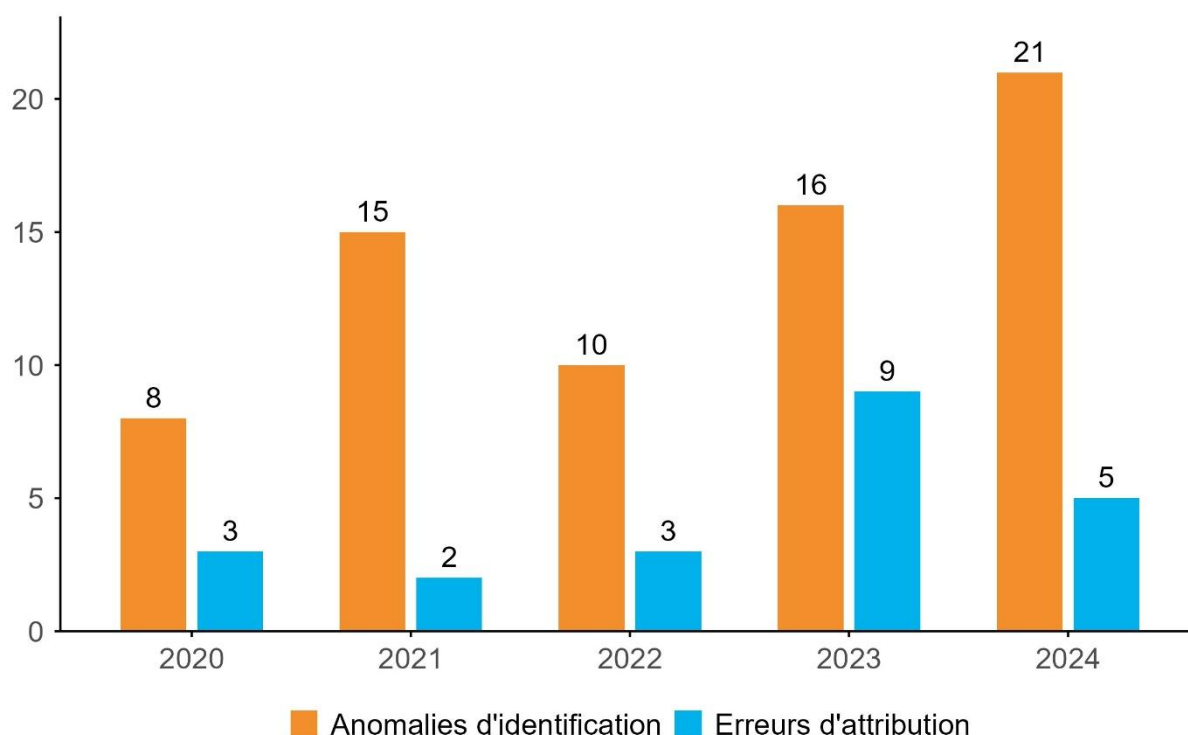


Figure 28 : Evolution des déclarations anomalies d'identification et erreurs d'attribution en 2024



Voici ci-dessous un résumé des incidents déclarés dans la typologie « anomalie(s) lors du processus d'identification » et pour lesquels il est considéré que la conséquence de l'événement est une erreur d'attribution : c'est-à-dire, soit lors de l'utilisation clinique des gamètes (insémination, transfert), soit lors de l'utilisation biologique (FIV, ICSI).

Tableau 26 : Récapitulatif des déclarations avec erreur d'attribution (2024)

Erreurs d'attribution
<p>Naissance d'un enfant présentant une discordance phénotypique avec ses parents.</p> <p>Le centre clinico biologique, contacté par les parents, a mené une enquête afin d'établir une chronologie précise du jour de l'ICSI pour ce couple. L'étape de survenue de l'inversion de gamètes la plus probable est celle de la préparation spermatique (deux centrifugeuses utilisées en même temps). Une déclaration d'EIGS auprès de l'ARS a été réalisée concomitamment de la déclaration d'AMP vigilance et une inspection de l'établissement a également été menée par l'ARS. Des mesures correctives ont été identifiées.</p>
<p>Erreur d'attribution lors d'un transfert embryonnaire d'un couple A : transfert de l'embryon d'un couple B</p> <p>Pour cet événement, plusieurs techniciens sont intervenus et la procédure d'identitovigilance n'a pas été respectée lors des changements d'intervenants. Par ailleurs, un technicien en formation assistait ce jour-là aux procédures d'AMP. Il n'y a pas eu de grossesse chez la patiente. Une déclaration d'EIGS auprès de l'ARS a été réalisée concomitamment de la déclaration d'AMP vigilance. Une RMM a été mise en place et des mesures correctives ont été identifiées.</p>
<p>Erreur d'attribution lors d'un transfert embryonnaire d'un couple A : transfert de l'embryon d'un couple B</p> <p>Pour cet événement, différentes causes ont été mises en évidence : un retard dans le programme du jour, un manque de communications entre les deux équipes, clinique et biologique. A noter que le nom de l'autre couple à qui appartient l'embryon transféré est énoncé à voix haute, mais que personne (ni les patients, ni aucun membre de l'équipe) ne relève l'erreur. Il n'y a pas eu de grossesse chez la patiente. Une déclaration d'EIGS auprès de l'ARS a été réalisée concomitamment de la déclaration d'AMP vigilance.</p>

Une RMM a été mise en place et des mesures correctives ont été identifiées.
Erreur d'attribution lors d'une insémination intra-utérine d'un couple A (AMP avec don de sperme) : insémination de la préparation de sperme d'un couple B
Pour cet événement, différentes causes ont été mises en évidence : personnel absent, pas de double contrôle effectif, utilisation non effective du système de surveillance électronique qui n'a pas déclenché d'alerte. Il n'y a pas eu de grossesse chez la patiente. Une déclaration d'EIGS auprès de l'ARS a été réalisée concomitamment de la déclaration d'AMP vigilance. Un comité de retour d'expérience (CREX) a été mis en place et des mesures correctives ont été identifiées : mise en place d'une formation pour l'utilisation du système d'identification électronique, modification de la procédure de préparation, utilisation de porte tubes différents.
Erreur d'attribution lors de la préparation d'ovocytes pour AMP avec don d'ovocytes d'un couple : utilisation d'une autre préparation de sperme d'un couple B
L'erreur est mise en évidence avant la culture et de ce fait, il n'y a pas de transfert. Pour cet événement, différentes causes ont été mises en évidence : opérateur ayant eu une longue journée de travail, présence d'un stagiaire, présence de plusieurs contenants, vides et utilisés. Une réunion de service a été mise en place et des mesures correctives ont été identifiées : modification de la procédure d'identitovigilance, ajout d'étiquettes sur les boîtes de microinjection, ajout d'une étape de double vérification concernant ces boîtes.

2.4 Mesures correctives et préventives mises en place

Tableau 27 : Mesures correctives entreprises par le centre concernant les incidents (2024)

Type de mesure	N	%
Mesures concernant les personnes	54	36.0
Mise en place ou modification de procédure(s)	37	24.7
Mesures concernant l'équipement, le matériel	28	18.7
Mesures concernant les locaux	4	2.7
Mesures concernant le système d'information	5	3.3
Autres	22	14.7
Total	150	100.0
Nombre de centres	43	
Nombre de déclarations	98	

Des mesures correctives ont été mises en place par 43 centres d'AMP sur les 51 centres ayant déclaré un effet indésirable, ce qui représente 84% (43/51) des centres.

Ces mesures sont des mesures concernant les personnes (36% (54/150)), des mesures de type organisationnelle concernant le processus (25%) et des mesures concernant l'équipement ou le matériel (19%).

A la lecture des déclarations, on constate qu'il y a parfois une confusion entre la prise en charge immédiate et les mesures correctives.

IV. Rapport annuel des correspondants locaux d'AMP vigilance

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à l'AMP vigilance en novembre 2016, chaque correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année N+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47.

Ce rapport comporte deux parties. La première partie, préremplie par l'Agence de la biomédecine, comporte la liste des déclarations effectuées par l'équipe de vigilance de l'établissement, établie à partir des données enregistrées dans l'application Horus. Ce document est adressé au CLA par la messagerie sécurisée du portail de l'Agence de la biomédecine.

La seconde partie comporte d'une part, la vérification et le cas échéant la mise à jour les informations générales concernant les correspondants d'AMP vigilance dans l'établissement. D'autre part, les CLA sont interrogés sur les incidents et les effets indésirables surveillés au sein de leur établissement et les mesures préventives / correctives mises en place pour tendre à limiter tout risque de récurrence d'événements indésirables ou d'en diminuer les conséquences.

Tableau 28 : Exemples d'effets indésirables surveillés dans les centres

Syndromes d'hyperstimulation ovarienne avec ou sans hospitalisation
Hémopéritoine post-ponction ovocytaire
Infections génitales hautes post-ponctions
Hématuries post-ponction ovocytaire
Thromboses
Torsions de l'ovaire
Malformations chez les enfants issus d'AMP

Tableau 29 : Exemples d'incidents surveillés dans les centres

Pertes embryonnaires à la suite d'un transfert difficile
Ponctions blanches
Chutes de matériel
Erreurs d'adressage des relances annuelles pour la conservation des paillettes congelées
Contaminations des milieux de culture
Coupures de l'alimentation électrique
Erreurs d'identitovigilance
Annulation de la ponction le jour même
Taux de survie des blastocytes après réchauffement
Echecs de culture et de fécondation
Pertes ovocytaires lors de la décoronisation

Tableau 30 : Exemples d'outils de surveillance utilisés par les établissements.

Tableurs Excel
Logiciels métier internes
Logiciel de télédéclaration Horus
Logiciels qualité des établissements
Revue des procédures
Réunions internes avec revue de dossiers

Concernant les mesures prises localement pour tendre à diminuer la fréquence de survenue des effets indésirables et des incidents, voici ci-dessous ce qui a été transmis dans ces rapports concernant un exemple d'événements, l'hémopéritoine.

Hémopéritoines

Tableau 31 : Exemples de mesures mises en place par les établissements

Mesures concernant la mise en place ou modification de procédure(s)
<ul style="list-style-type: none">- Conservation des aiguilles de ponction étiquetées avec le nom de la patiente pendant 8 jours- Changement des modalités d'anesthésie- Surveillance post-ponction renforcée
Mesures concernant le(s) donneur(s) vivant(s), les receveur(s) ou le(s) patient(s) autologue(s)
<ul style="list-style-type: none">- Vérifier l'absence de trouble de la coagulation chez la patiente
Mesures concernant l'équipement, le matériel
<ul style="list-style-type: none">- Mise en quarantaine du matériel incriminé et changement de fournisseur le cas échéant- Vérification des aiguilles et de la pompe d'aspiration avant l'acte- Vérification des lots et corrélation avec les dates des hémopéritoines- Vigilance sur le changement de fournisseurs d'aiguilles de ponction en cas de rupture de stock
Mesures concernant la sensibilisation / formation du personnel
<ul style="list-style-type: none">- Faire vider la vessie avant ponction et bien la repérer lors du geste- Surveillance spécifique dans le cas d'une récurrence liée à un opérateur- Formation à l'utilisation du matériel avec le fournisseur- Formation des nouveaux arrivants (notamment les internes) aux techniques de ponctions

Vigilance des organes

I. Généralités

En 2024, 304 déclarations de biovigilance « organes » (209 déclarations d'effets indésirables, 70 déclarations d'incidents, 3 déclarations d'incident et effet indésirable liés, et 22 déclarations hors champ) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Figure 29 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance tous organes confondus de 2020 à 2024

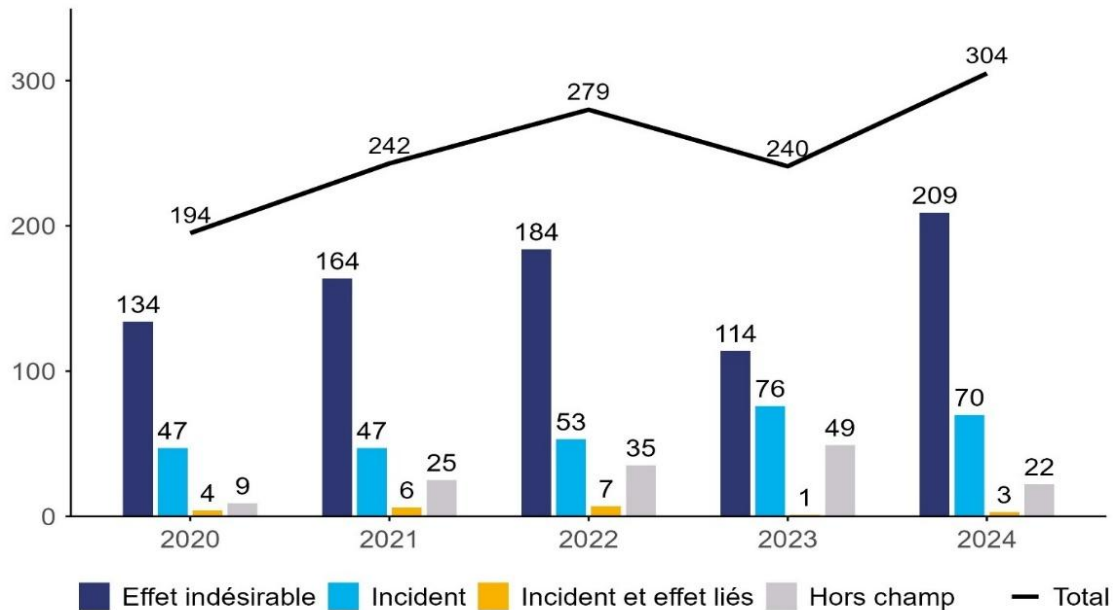
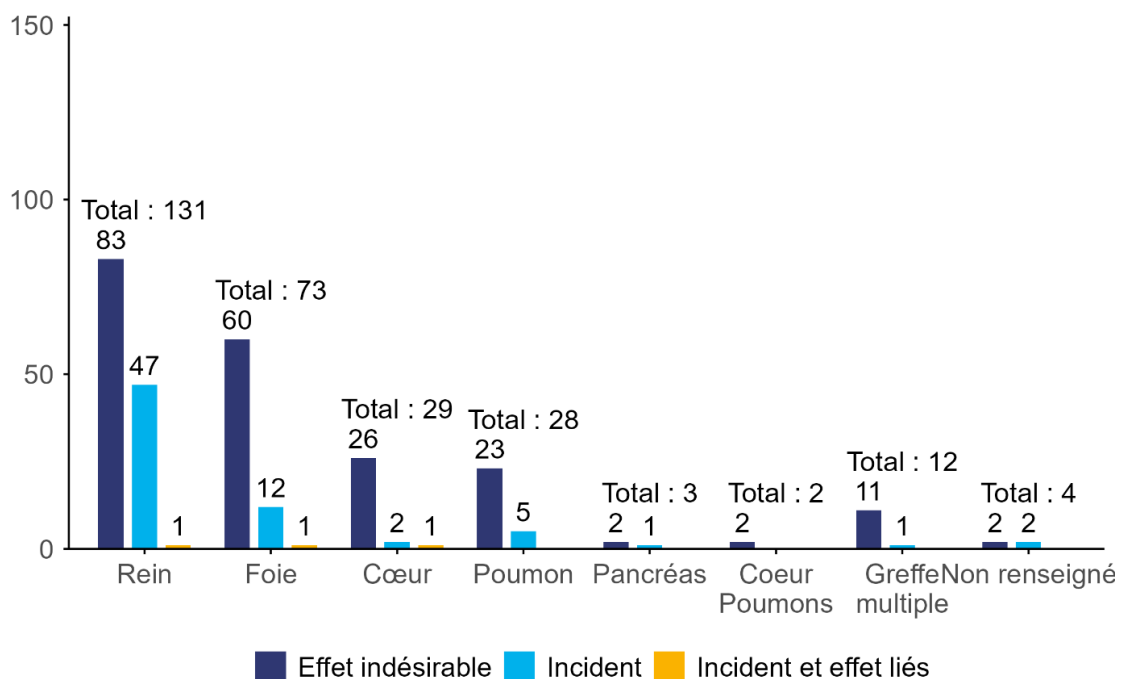


Figure 30 : Nombre de déclarations organes par type d'événement et par organe en 2024



II. Effets indésirables

1. Surveillance

L'Agence de la biomédecine a pour mission de suivre, d'évaluer et de contrôler les activités de prélèvement, de greffe et d'assistance médicale à la procréation, mettant l'accent sur la promotion de la qualité et de la sécurité sanitaire auprès des équipes.

Ainsi, 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 des interactions constantes entre les acteurs de la biovigilance (CLB) des établissements, les évaluateurs en vigilance (PSQ¹⁴) 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.

Des outils tels que le 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 DPGOT¹⁵ 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. »¹⁶

2. Déclarations

2.1 Chiffres clés

2.1.1 Taux d'effets indésirables receveurs déclarés par type d'organe greffé

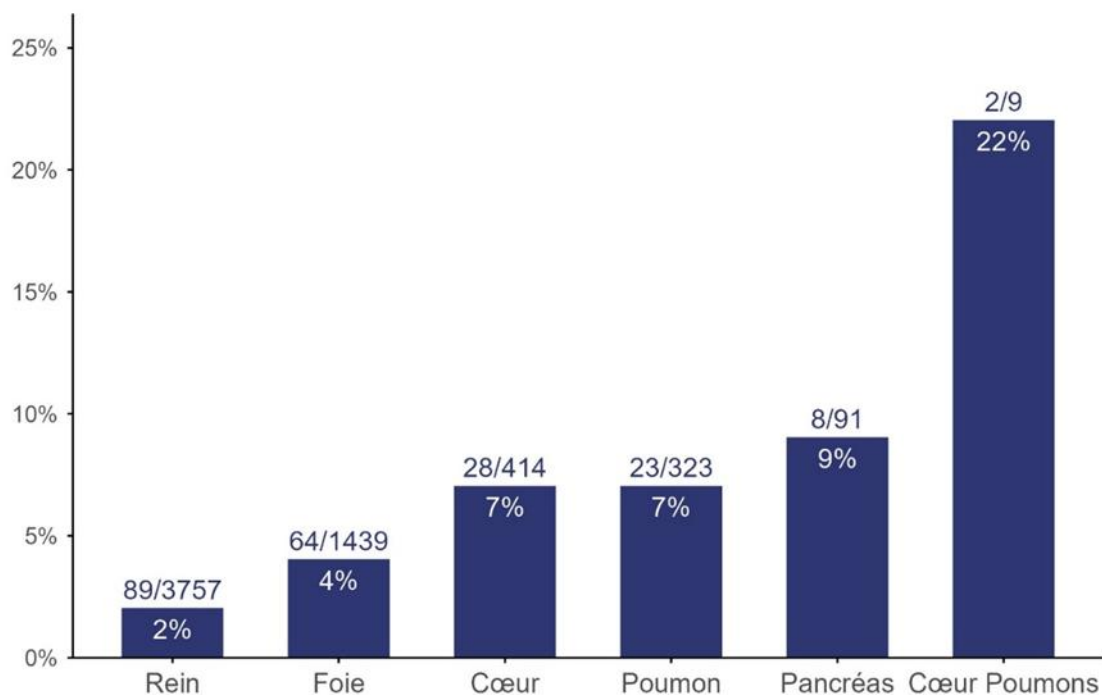
Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total de greffes réalisées en 2024 est de 3,5% (soit 1 effet indésirable toutes les 29 greffes). NB : une déclaration d'effet indésirable peut concerner plusieurs organes (greffes multiples).

¹⁴ Pôle sécurité qualité

¹⁵ Direction prélèvement greffe organes tissus

¹⁶ Rapport annuel de l'Agence de la biomédecine 2023

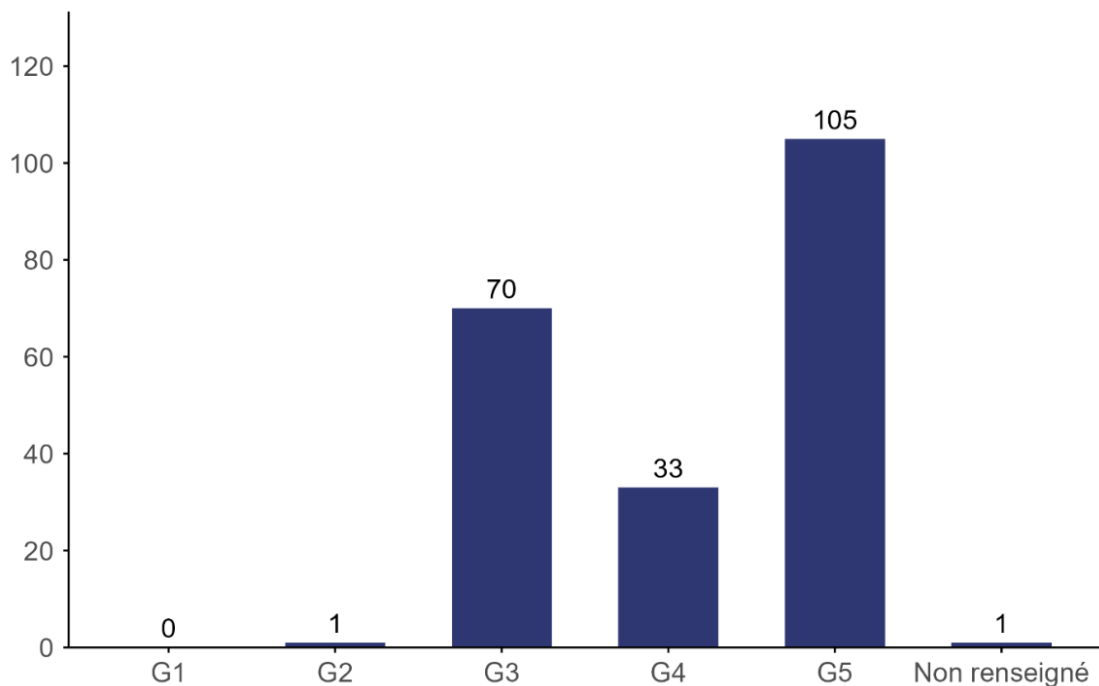
Figure 31 : Nombre d'effets indésirables déclarés par type d'organes greffés en 2024



2.1.2 Gravité des effets indésirables

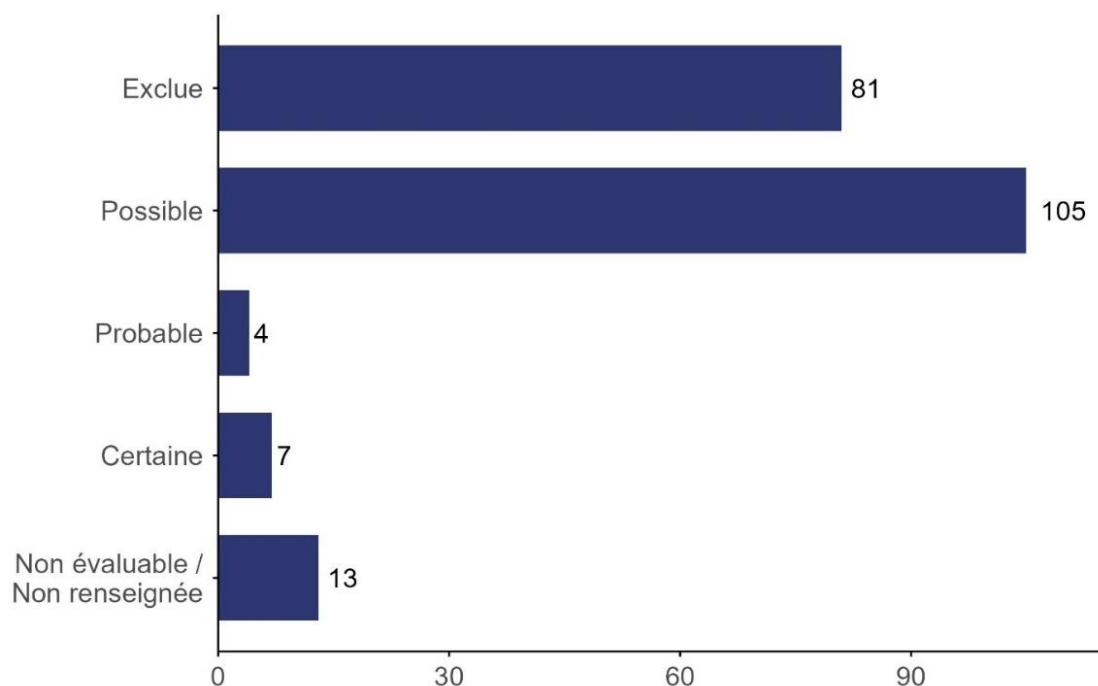
Les niveaux de gravité des effets indésirables (G1–G5) sont détaillés au chapitre 2.4 Gravité des effets indésirables.

Figure 32 : Nombre de déclarations d'effets indésirables receveurs d'organes déclarés par niveau de gravité en 2024



2.1.3 Imputabilité liée au greffon des effets indésirables

Figure 33 : Nombre de déclarations d'effets indésirables receveurs d'organes déclarés par niveau d'imputabilité au greffon en 2024



Pour 11 déclarations, l'imputabilité de survenue au greffon a été cotée « probable » ou « certaine ».

Imputabilité certaine

- Deux déclarations ont été effectuées pour deux receveurs de rein dont les greffons sont issus du même donneur. Ces deux receveurs ont présenté un anévrisme de l'artère du greffon d'origine infectieuse, pour un de ces receveurs, la rupture de l'anévrisme est responsable d'un choc hémorragique ; finalement, les deux greffons ont été détransplantés. Les examens complémentaires pratiqués lors du bilan de qualification du donneur montrent que le liquide péritonéal prélevé en fin de la procédure était positif à *Pseudomonas aeruginosa*. Les analyses des liquides de conservation des deux greffons montrent également des résultats positifs à *Pseudomonas aeruginosa*. À noter qu'un traitement antibiotique a été prescrit aux deux receveurs en post greffe immédiat et adapté à la réception des résultats définitifs infectieux. Malgré cela, les receveurs ont présenté cette complication infectieuse.
- Une déclaration a été effectuée dans les suites de la survenue d'une détransplantation du greffon rénal à 2,5 mois dans un contexte de faux anévrisme mycotique au niveau de l'anastomose de l'artère du greffon ; le liquide de transport du greffon rénal était positif à *Candida albicans*. À noter qu'aucun traitement spécifique n'a été mis en place dans les suites de cette information. Une RMM a été programmée dans les suites de cet événement et des mesures correctives identifiées, notamment sur le circuit de validation par les médecins de l'équipe de greffe des messages d'alertes infectieuses.
- Une déclaration a été effectuée concernant la survenue chez un receveur monopulmonaire gauche d'une mucormycose invasive à *Rhizopus* en post opératoire précoce. Les prélèvements réalisés sur la bronche du donneur au bloc opératoire avant implantation du greffon ont été retrouvés positifs en culture mycologique à *Mucorales*. Le lavage broncho-alvéolaire réalisé chez le receveur à J1 de la greffe est également positif en culture mycologique à *Mucorales*.

Malgré un traitement antifongique prolongé et une reprise au bloc opératoire pour parage, l'évolution clinique du receveur est défavorable. Le patient décède à 5 mois post greffe dans un contexte de complications multiples de cette infection initiale.

- Une déclaration a été effectuée concernant la découverte à 18 ans post greffe d'une cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique chez une receveuse de cœur poumons.
- Une déclaration a été effectuée concernant la survenue d'un pic de troponine post greffe cardiaque dont l'imputabilité de survenue est attribuée à l'utilisation d'un liquide de conservation pour le foie à la place d'un liquide de conservation pour le cœur.
- Une déclaration a été effectuée pour un receveur cardiaque. Elle concerne la survenue d'un choc hémorragique et d'un arrêt cardiaque peropératoire de 3 minutes dans les suites de l'implantation du greffon ; l'intervention est marquée par la déchirure de l'artère pulmonaire droite à la face postérieure jusqu'au tronc de l'artère pulmonaire. Par ailleurs, une infection du greffon à *Pseudomonas aeruginosa* est retrouvée lors du bilan donneur dont la transmission au receveur est documentée bien qu'une antibiothérapie ait été mise en place. L'évolution du receveur est défavorable dans un contexte de défaillance multiviscérale.

Imputabilité probable

- Une déclaration a été effectuée dans les suites de la survenue d'une dysfonction secondaire du greffon cardiaque dont l'imputabilité est attribuée à la présence d'un foramen ovale persistant qui n'avait pas été identifié lors du bilan donneur.
- Une déclaration a été effectuée dans les suites de la détransplantation à 1 mois post greffe d'un greffon rénal du fait d'un rejet humoral compliqué d'une MAT intra-rénale puis d'une thrombose de l'artère du greffon. Cet effet s'inscrit dans un contexte de transplantation ABO incompatible à haut risque immunologique.
- Une déclaration a été effectuée dans les suites de la survenue d'une non fonction du greffon hépatique et d'un choc ; le greffon présentait, après le prélèvement, une dissection complète de l'artère hépatique compliquée d'une thrombose complète. Le greffon a été utilisé, car ces lésions ont été mises en évidence peu après l'explantation du receveur. Devant cet échec de greffe, le patient a été réinscrit en super urgence pour une seconde greffe. Le temps opératoire s'est déroulé sans complication, puis le patient s'est dégradé avec aggravation du choc, défaillance multiviscérale et décès.
- Une déclaration a été effectuée dans les suites de la survenue d'une non fonction du greffon rénal ; un incident est survenu antérieurement à la greffe : l'équipe avait demandé le greffon gauche pour raisons anatomiques, il existait une discordance de gabarit donneur/receveur et la réception du rein gauche permettait de diminuer l'impact de cette discordance. Cependant, à la réception du greffon, il a été constaté que c'était le greffon rénal droit qui avait été adressé. La greffe a tout de même été réalisée. Des complications ont été constatées et une reprise opératoire a été nécessaire.

Pour d'autres événements, l'imputabilité au greffon a pu être écartée après la réalisation d'une enquête. Par exemple, une déclaration a été adressée à l'Agence de la biomédecine devant la suspicion de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez un greffé hépatique en raison de la survenue d'une encéphalopathie à 5 ans post greffe. La cellule nationale de référence des maladies de Creutzfeldt-Jakob a été consultée. Après avoir pris connaissance de l'évolution clinique des autres receveurs et du dossier du receveur concerné, il a été jugé qu'il était peu probable que l'apparition de cette pathologie puisse être attribuée au greffon.

Pour les déclarations décrites ci-dessus, il a été possible de statuer sur l'imputabilité ; pour d'autres déclarations, notamment concernant la survenue de pathologie infectieuse (tuberculose, etc.) ou cancéreuse, il n'a pas été toujours possible de conclure : par manque d'informations de la part des CLB impliqués, du fait de l'absence d'échantillons biologiques ou anatomopathologiques ad hoc ou du fait de l'absence d'examens le permettant. Lors des rencontres avec les CLB (formations, etc.), il est régulièrement rappelé l'intérêt de la participation collégiale à l'analyse des événements de vigilance. D'autre part, des questionnaires types pour ce type d'événement sont en cours d'élaboration afin de permettre une évaluation systématisée.

2.1.4 Conséquences des effets indésirables

Tableau 32 : Conséquences des effets indésirables receveurs selon l'organe greffé en 2024

Conséquence	Cœur	Foie	Poumon	Rein	Pancréas	Grefte multiple	Total
Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	0	9	5	22	0	1	37
Détransplantation	0	10	0	46	2	6	64
Autre intervention que greffe	1	1	1	5	0	0	8
Décès	23	42	16	21	0	3	105

NB : plusieurs conséquences possibles pour une même déclaration.

2.2 Déclarations par type de receveurs

Dans ce chapitre, l'imputabilité de survenue aux greffons ne sera pas détaillée. Cet item a été analysé dans le chapitre « 2.1 Chiffres clés ».

2.2.1 Receveurs reins

En 2024, 84 déclarations d'effets indésirables en post greffe rénale ont été signalées ; pour 47 déclarations, il a été indiqué qu'une détransplantation avait eu lieu.

Tableau 33 : Effets indésirables receveurs rein(s) déclarés en 2024

El par SOC ¹⁷ (MedDra)	El par PT ¹⁸ (MedDra)	Nombre d'événements
Les * correspondent aux événements pour lesquels l'imputabilité aux greffons a été évaluée comme « probable » ou « certaine »		
Affections vasculaires	Thrombose du greffon	39
	- Artérielle	10
	- Veineuse	28
	- Non précisée	1
	Choc hémorragique	12
	Embolie pulmonaire	4
	Hématome du rein	3
	Hémorragie	3
	Nécrose corticale du rein	3
	Choc	1
Dissection artérielle	1	
Hématome	1	
Ischémie intestinale	1	

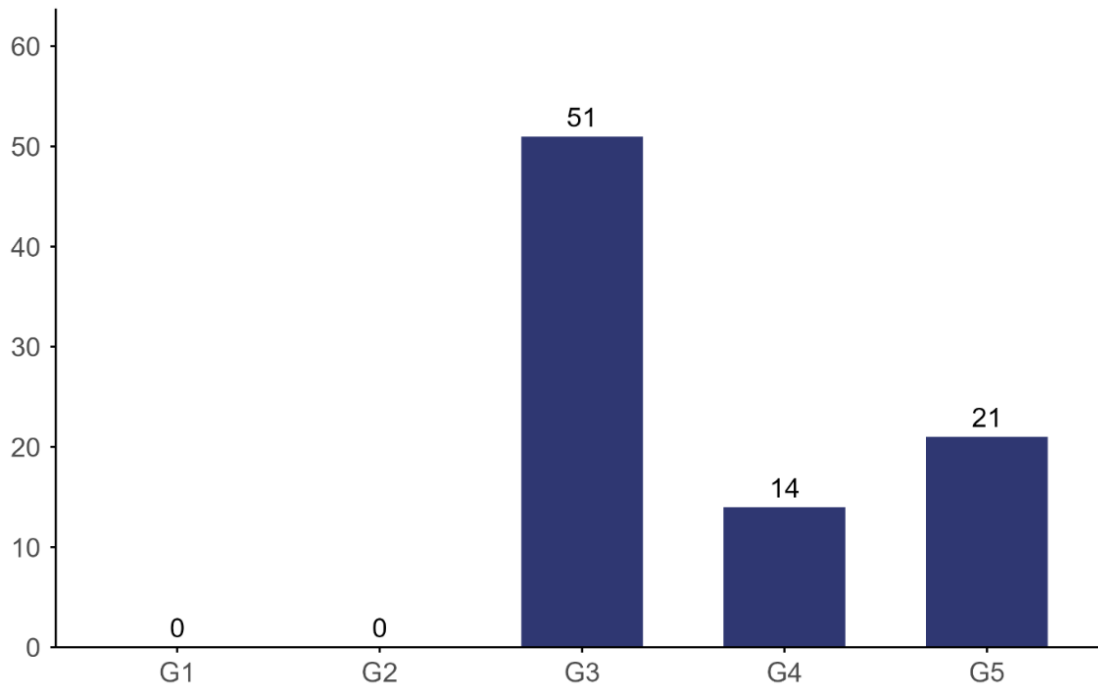
¹⁷ SOC : System organ class (MedDRA)

¹⁸ PT : Preferred term (MedDRA)

El par SOC ¹⁷ (MedDra)	El par PT ¹⁸ (MedDra)	Nombre d'événements
	Ischémie mésentérique	1
	Microangiopathie thrombotique	1
	Thrombose veineuse profonde fémorale	1
	Sous-total	71
Infections et infestations	Choc septique	8
	Anévrisme mycotique (* pour 3 déclarations)	5
	Septicémie	5
	Pneumopathie d'inhalation	2
	Tuberculose aggravée	2
	Fasciite nécrosante	1
	Grippe	1
	Hépatite virale A	1
	Infection à Aspergillus	1
	Infection à parvovirus	1
	Pneumonie bactérienne	1
	Pneumopathie acquise sous ventilation	1
	Péritonite	1
	Sous-total	30
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement primaire du greffon (* pour une déclaration)	3
	Faux anévrisme	2
	Lymphocèle rénale	2
	Lésion vasculaire	2
	Urinome	2
	Infection au site de la plaie postopératoire	1
	Échec de greffe	1
	Sous-total	13
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Adénocarcinome	1
	Cancer du pancréas	1
	Carcinome urothélial	1
	Carcinome épidermoïde cutané	1
	Lymphome cérébral	1
	Sous-total	5
Affections du rein et des voies urinaires	Fistule urinaire	1
	Insuffisance rénale aiguë	1
	Nécrose tubulaire rénale	1
	Néphropathie obstructive	1
	Sous-total	4
Affections cardiaques	Arythmie cardiaque	1
	Oedème pulmonaire aigu	1
	Syndrome coronaire aigu	1
	Sous-total	3
Affections du système immunitaire	Rejet humoral*	1
	Sous-total	1
Affections du système nerveux	Encéphalopathie	1
	Sous-total	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Récurrence de la maladie	1
	Sous-total	1

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

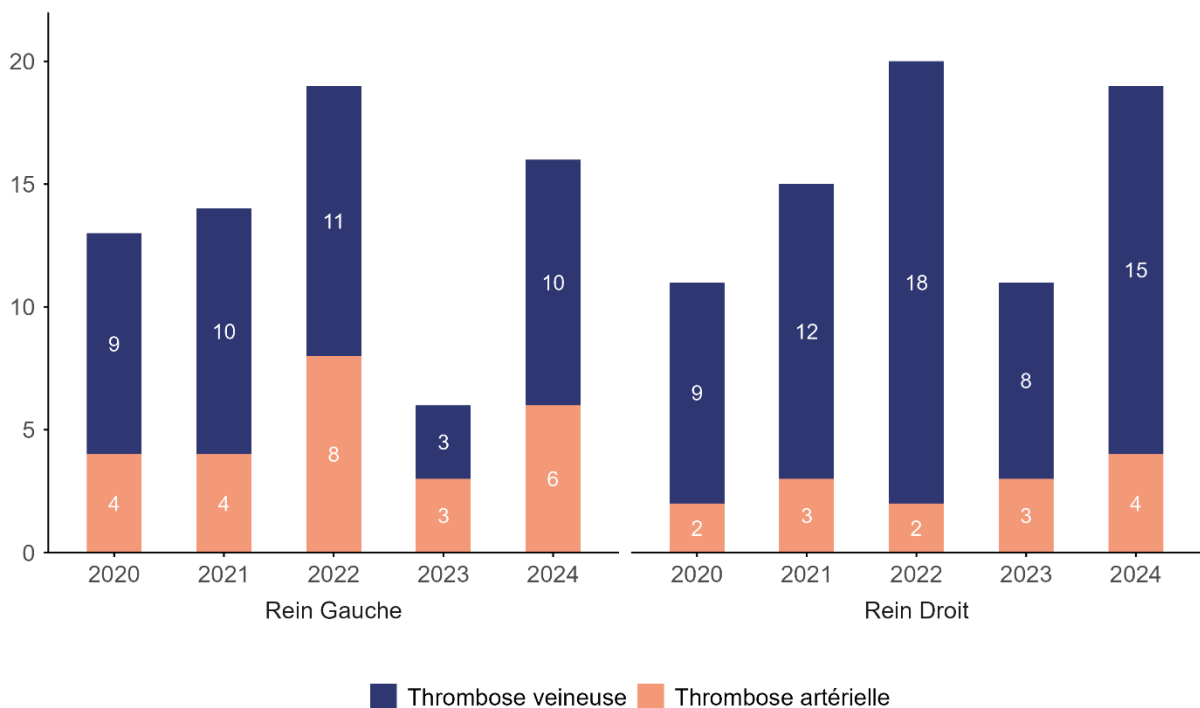
Figure 34 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « reins » selon le niveau de gravité en 2024



Les niveaux de gravité des effets indésirables (G1–G5) sont détaillés au chapitre 2.4 Gravité des effets indésirables.

Focus thromboses des greffons rénaux

Figure 35 : Evolution du nombre de déclarations de thromboses artérielles et veineuses, rein droit et rein gauche, entre 2020 et 2024



2.2.2 Receveurs foie

En 2024, 61 déclarations d'effets indésirables en post greffe hépatique ont été déclarées ; pour 10 déclarations, il a été indiqué qu'une détransplantation avait eu lieu.

Tableau 34 : Effets indésirables receveurs foie déclarés en 2024

El par SOC ¹⁹ (MedDra)	El par PT ²⁰ (MedDra)	Nombre d'événements
Les * correspondent aux événements pour lesquels l'imputabilité aux greffons a été évaluée comme « probable » ou « certaine »		
Affections vasculaires	Choc hémorragique	22
	Thrombose du greffon	14
	- Artérielle	9
	- Veineuse	1
	- Non précisée	4
	Coagulation intravasculaire disséminée	3
	Choc	2
	Ischémie intestinale	2
	Colite ischémique	1
	Hémopéritoine	1
	Hémorragie	1
	Hémorragie cérébrale	1
	Ischémie aiguë d'un membre	1
	Thrombose porte	1
Sous-total	49	
Infections et infestations	Choc septique	15
	Péritonite	4
	Abcès biliaire	1
	Affection lymphoproliférative liée au virus d'Epstein-Barr	1
	Anévrisme mycotique	1
	Bactériémie	1
	Infection par CMV	1
	Infection à virus JC	1
	Méningoencéphalite zostérienne	1
	Pneumonie bactérienne	1
	Pneumopathie acquise sous ventilation	1
	Septicémie	1
	Échinococcose	1
	Sous-total	30
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement primaire du greffon (* pour 1 déclaration)	8
	Nécrose de greffon par lésion de préservation	4
	Faux anévrisme	2
	Défaillance d'une anastomose	1
	Embolie gazeuse	1
	Hémothorax	1
	Lésion vasculaire	1
	Échec de greffe	1
	Échec de prise de greffe	1
Sous-total	20	
Affections cardiaques	Choc cardiogénique	2

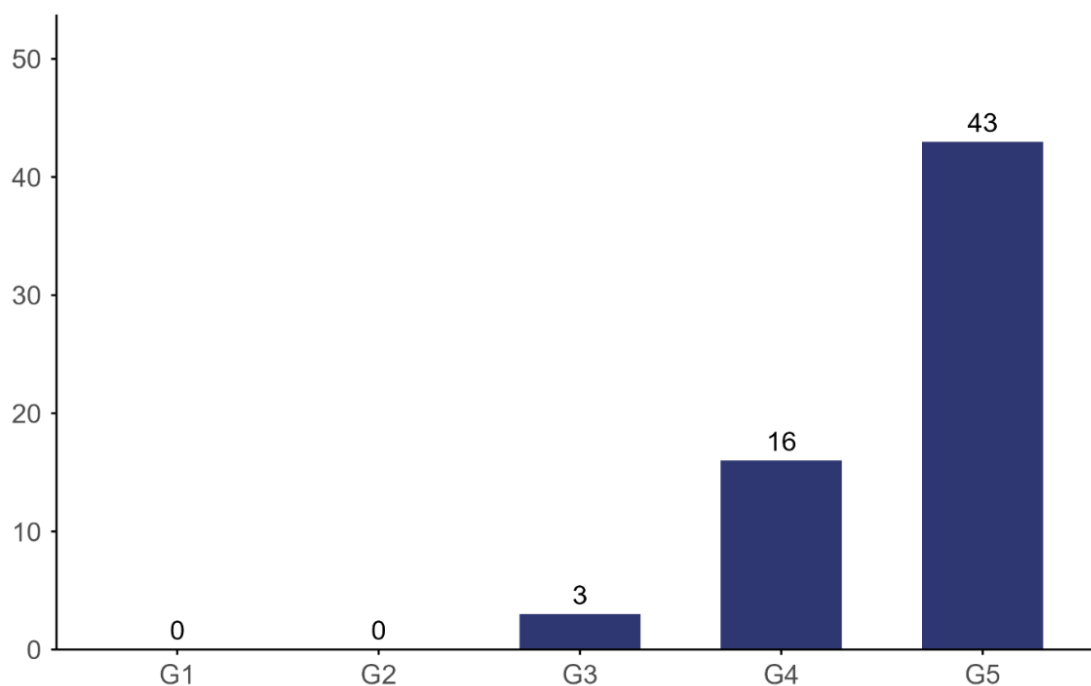
¹⁹ SOC : System organ class (MedDRA)

²⁰ PT : Preferred term (MedDRA)

El par SOC ¹⁹ (MedDra)	El par PT ²⁰ (MedDra)	Nombre d'événements
	Dissociation électromécanique	1
	Fibrillation atriale	1
	Sous-total	4
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	3
	Sous-total	3
Affections hépatobiliaires	Fistule du canal biliaire	2
	Angiocholite	1
	Sous-total	3
Affections du système nerveux	Encéphalopathie	1
	Hypertension intracrânienne	1
	Sous-total	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Inhalation	1
	Insuffisance respiratoire aiguë	1
	Sous-total	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique aggravée	2
	Sous-total	2
Affections du système immunitaire	Rejet de greffe	1
	Sous-total	1
Affections gastro-intestinales	Pancréatite nécrosante	1
	Sous-total	1
Investigations selon MedDRA (SOC)	Test VIH-2 positif	1
	Sous-total	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Récurrence de la maladie	1
	Sous-total	1

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

Figure 36 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « foie » selon le niveau de gravité en 2024



Les niveaux de gravité des effets indésirables (G1–G5) sont détaillés au chapitre 2.4 Gravité des effets indésirables.

2.2.3 Receveurs cœur

En 2024, 30 déclarations d'effets indésirables en post greffe cardiaque ont été signalées.

Tableau 35 : Effets indésirables receveurs cœur déclarés en 2024

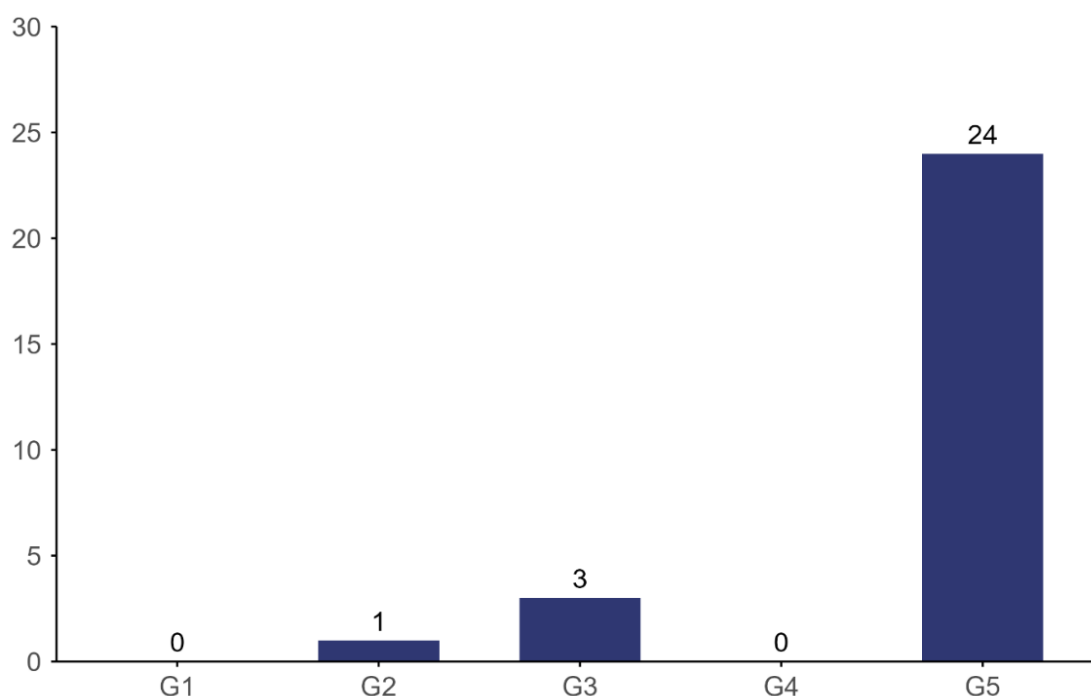
El par SOC ²¹ (MedDra)	El par PT ²² (MedDra)	Nombre d'événements
Les * correspondent aux événements pour lesquels l'imputabilité aux greffons a été évaluée comme « probable » ou « certaine »		
Infections et infestations	Choc septique	7
	Pneumopathie acquise sous ventilation	4
	Hépatite virale E	1
	Infection à coronavirus	1
	Infection à parvovirus	1
	Médiastinite	1
	Pneumonie bactérienne	1
	Septicémie	1
	Sous-total	17
Affections vasculaires	Choc hémorragique (* pour 1 déclaration)	4
	Choc	3
	Coagulation intravasculaire disséminée	2
	Accident vasculaire cérébral ischémique	1
	Ischémie mésentérique	1
	Thrombose artérielle	1
	Sous-total	12
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement primaire du greffon (* pour 1 déclaration)	9
	Lésion vasculaire	1
	Échec de greffe	1
	Sous-total	11
Affections cardiaques	Choc cardiogénique	1
	Fibrillation ventriculaire	1
	Insuffisance mitrale	1
	Insuffisance tricuspide	1
	Sous-total	4
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	3
	Insuffisance rénale chronique	1
	Sous-total	4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Adénocarcinome du poumon	2
	Sous-total	2
Investigations selon MedDRA (SOC)	Troponine augmentée (* pour 1 déclaration)	1

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

²¹ SOC : System organ class (MedDRA)

²² PT : Preferred term (MedDRA)

Figure 37 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « cœur » selon le niveau de gravité en 2024



Les niveaux de gravité des effets indésirables (G1–G5) sont détaillés au chapitre 2.4 Gravité des effets indésirables.

2.2.4 Receveurs poumons

En 2024, 28 déclarations d'effets indésirables en post greffe pulmonaire ont été signalées.

Tableau 36 : Effets indésirables receveurs poumons déclarés en 2024

El par SOC ²³ (MedDra)	El par PT ²⁴ (MedDra)	Nombre d'événements
Les * correspondent aux événements pour lesquels l'imputabilité aux greffons a été évaluée comme « probable » ou « certaine »		
Infections et infestations	Tuberculose aiguë	3
	Choc septique	2
	Infection à Aspergillus	1
	Infection à Pseudomonas	1
	Infection à Scédo sporium	1
	Infection à Trichosporon	1
	Infection à entérocoque	1
	Infection à parvovirus	1
	Mucormycose (* pour 1 déclaration)	1
	Pneumonie bactérienne	1
	Pneumonie à cytomégalovirus	1
	Pneumopathie acquise sous ventilation	1
	Septicémie	1
	Sous-total	16

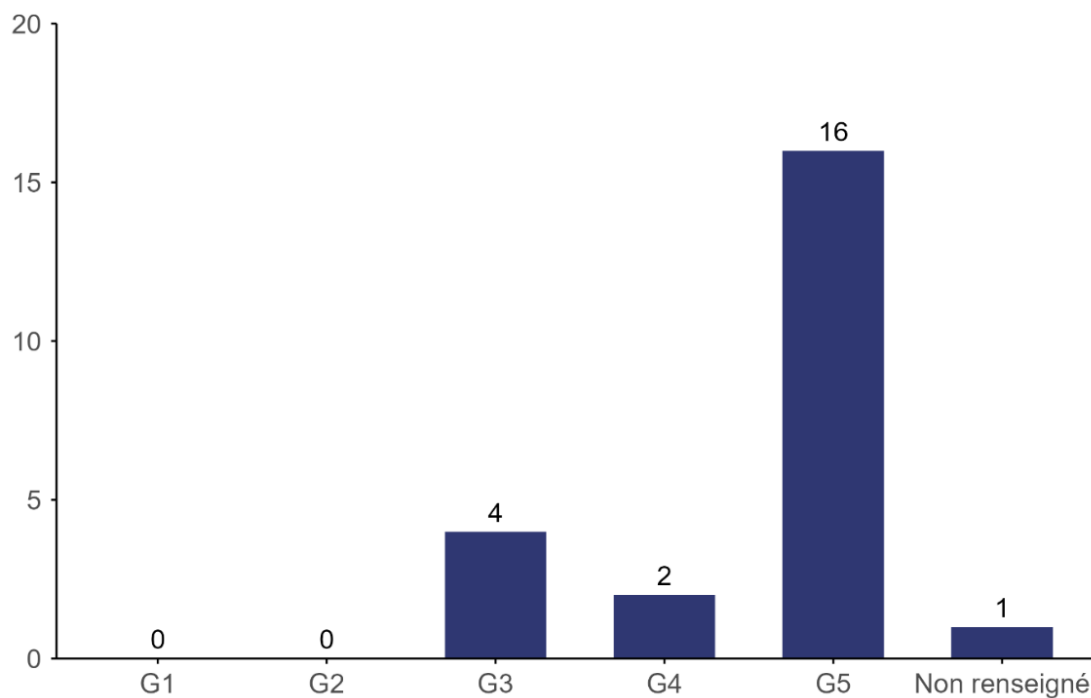
²³ SOC : System organ class (MedDRA)

²⁴ PT : Preferred term (MedDRA)

El par SOC ²³ (MedDra)	El par PT ²⁴ (MedDra)	Nombre d'événements
Affections vasculaires	Choc hémorragique	5
	Coagulation intravasculaire disséminée	1
	Ischémie intestinale	1
	Syndrome de réponse systémique inflammatoire	1
	Sous-total	8
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Dysfonctionnement primaire du greffon	4
	Embolie gazeuse	1
	Erreur d'administration médicamenteuse	1
	Nécrose de greffon par lésion de préservation	1
	Sous-total	7
Affections cardiaques	Choc cardiogénique	2
	ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire)	1
	Sous-total	3
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	1
	Sous-total	1
Affections du système immunitaire	Rejet humoral	1
	Sous-total	1
Affections du système nerveux	Coma	1
	Sous-total	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Insuffisance respiratoire aiguë	1
	Sous-total	1

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

Figure 38 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « poumons » selon le niveau de gravité en 2024



Les niveaux de gravité des effets indésirables (G1–G5) sont détaillés au chapitre 2.4 Gravité des effets indésirables.

2.2.5 Receveurs pancréas

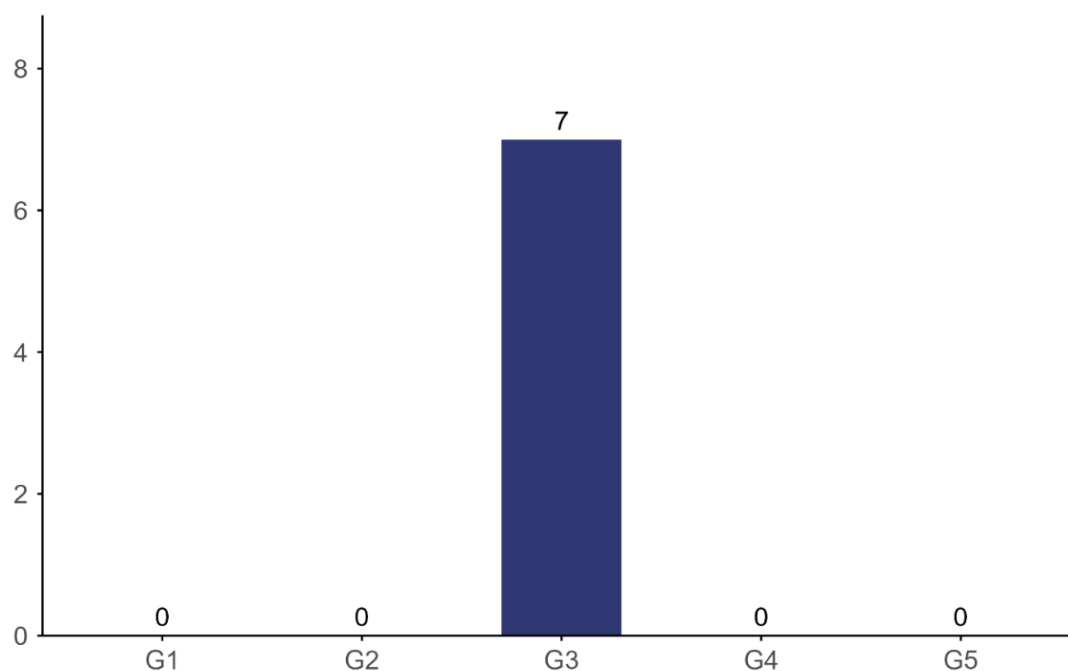
En 2024, 8 déclarations d'effets indésirables en post greffe pancréatique ont été signalées ; pour 6 déclarations, il a été indiqué qu'une détransplantation avait eu lieu.

Tableau 37 : Effets indésirables receveurs pancréas déclarés en 2024

El par SOC ²⁵ (MedDra)	El par PT ²⁶ (MedDra)	Nombre d'événements
Affections vasculaires	Thrombose du greffon	7
	- Veineuse	4
	- Artérielle	2
	- Non précisée	1
	Hématome du greffon	1
	Sous-total	8

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

Figure 39 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « pancréas » selon le niveau de gravité en 2024



Les niveaux de gravité des effets indésirables (G1–G5) sont détaillés au chapitre 2.4 Gravité des effets indésirables.

2.2.6 Receveurs cœur poumons

En 2024, 2 déclarations d'effets indésirables (gravité G3) en post greffe cœur poumons ont été signalées.

²⁵ SOC : System organ class (MedDRA)

²⁶ PT : Preferred term (MedDRA)

Tableau 38 : Effets indésirables receveurs cœur poumons déclarés en 2024

El par SOC ²⁷ (MedDra)	El par PT ²⁸ (MedDra)	Nombre d'événements	Gravité
Les * correspondent aux événements pour lesquels l'imputabilité aux greffons a été évaluée comme « probable » ou « certaine »			
Affections cardiaques	Cardiomyopathie hypertrophique*	1	G3
	Sous-total	1	
Infections et infestations	Hépatite virale E	1	G3
	Sous-total	1	

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

²⁷ SOC : System organ class (MedDRA)

²⁸ PT : Preferred term (MedDRA)

2.2.7 Receveurs multigreffes

En 2024, 3 déclarations d'effets indésirables en post greffe multiple ont été signalées.

Tableau 39 : Effets indésirables receveurs multigreffes déclarés en 2024

El par SOC ²⁹ (MedDra)	El par PT ³⁰ (MedDra)	Organe greffé Foie	Organe greffé Pancréas
Affections vasculaires	Choc hémorragique	1	1
	Sous-total	1	1
Infections et infestations	Choc septique	0	1
	Infection à Aspergillus	1	0
	Sous-total	1	1

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

2.2.8 Receveurs autres greffes

Il n'y a pas eu de déclaration d'effets indésirables concernant d'autres greffes.

2.3 Déclarations donneurs vivants

En 2024, deux déclarations ont été effectuées concernant la survenue d'effets indésirables chez des donneurs vivants de rein.

Une femme de 46 ans a présenté une hyperthermie maligne au bloc opératoire immédiatement à la suite de l'induction anesthésique. La donneuse est prise en charge immédiatement et devant le risque de complication néphrologique pour elle-même, l'équipe décide de ne pas prélever le rein qui est repositionné dans sa loge. À la fin de l'intervention, le statut clinique de la patiente est bon, elle est surveillée en réanimation pendant 3 jours. Devant l'absence de contre-indication à la chirurgie et la volonté de la patiente de donner son rein, l'intervention chirurgicale a finalement lieu et se déroule sans complication ; les suites opératoires sont satisfaisantes. Une consultation en service spécialisé hyperthermie maligne est programmée à distance.

Une femme de 45 ans a présenté un choc hémorragique dans les heures qui ont suivi le prélèvement de rein. L'intervention s'est déroulée sans incident et à la sortie du bloc le statut de la patiente est satisfaisant. Après une vingtaine de minutes en service d'hospitalisation, la patiente fait un arrêt sur choc hémorragique. Après la reprise d'un rythme, la patiente est reprise au bloc où il est constaté la présence d'un volumineux hémorétropéritoine. Cet événement a été analysé par les équipes médicales et chirurgicales : la procédure chirurgicale a été revue par les chirurgiens, renforçant la surveillance post opératoire ; il est prévu un séjour plus long en salle de réveil et une numération de contrôle avant le transfert en urologie. Par ailleurs, un signalement a été effectué en matériovigilance concernant les clips utilisés pendant l'intervention. Il n'a pas été retrouvé de défauts les concernant. L'évolution clinique de la donneuse est favorable.

²⁹ SOC : System organ class (MedDRA)

³⁰ PT : Preferred term (MedDRA)

III. Incidents

1. Surveillance

Perte de greffon

Le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation a reprécisé les définitions des incidents de biovigilance et a introduit la notion de perte de greffon.

L'analyse des rapports de vigilance depuis 2016 a mis en évidence que de nombreux incidents de biovigilance concernaient cette typologie d'événements, principalement pour les greffons rénaux. Il a également été mis en évidence que les correspondants locaux de biovigilance (CLB) rencontraient des difficultés pour l'identification de ces événements relevant du champ de la biovigilance.

C'est pourquoi, en 2021, une enquête nationale concernant les greffons prélevés non greffés (greffons rénaux uniquement) a été adressée aux CLB et les résultats leur ont été transmis en 2022. L'enquête a mis en évidence une sous-notification des incidents de biovigilance conduisant à une perte de greffon et a objectivé les difficultés rencontrées par les CLB.

En effet, il existe aussi des raisons qui peuvent entraîner la non-utilisation d'un greffon rénal prélevé et qui ne relèvent pas du champ de la biovigilance : par exemple, en post-prélèvement, la constatation de lésions athéromateuses ou de calcifications trop importantes, l'existence d'anomalies vasculaires, etc.

Ces informations doivent être enregistrées pour une analyse ultérieure éventuelle et pour en assurer la traçabilité. Elles sont également notifiées dans les applications opérationnelles de prélèvement et de greffe d'organes de l'Agence de la biomédecine (CRISTAL Donneur, CRISTAL Green).

Afin d'améliorer la surveillance et l'analyse de ces événements, l'Agence de la biomédecine a décidé de mettre en place une nouvelle gestion de ce type d'incidents, qui s'inscrit par ailleurs dans la démarche de bio-surveillance mise en place dans le décret de biovigilance.

Le Pôle Sécurité Qualité va établir un rapport annuel³¹ qui comportera les données suivantes concernant les greffons rénaux prélevés non utilisés, telles que :

- Le nombre de greffons rénaux prélevés non utilisés des équipes de prélèvement au cours des trois dernières années ;
- Une analyse de cet indicateur avec la méthode du funnel plot ; cette analyse permettra aux équipes de prélèvement de se positionner par rapport aux données nationales anonymisées ;
- Le nombre de déclarations de biovigilance « perte de greffon ».

Ce rapport sera envoyé chaque année aux CLB « organes prélèvement » et aux médecins coordinateurs des coordinations hospitalières des prélèvements d'organes et de tissus (CHPOT).

L'intérêt de ce retour vers les équipes est multiple :

- Sensibiliser les équipes à la déclaration des incidents graves de biovigilance entraînant une perte de greffon ;
- Donner aux équipes de prélèvement accès à leurs résultats année par année ;
- Permettre à chaque équipe de prélèvement d'analyser ses résultats par rapport au bilan national de ces pertes de greffon et d'identifier, le cas échéant, des mesures correctives.

³¹ Ces données sont issues des bases de données de l'Agence de la biomédecine (application CRISTAL et application Horus).

En fonction des résultats constatés et des retours des équipes, des groupes de travail pourront éventuellement être mis en place pour l'identification de mesures correctives. Le premier envoi de ces rapports est prévu pour 2026.

2. Déclarations

2.1 Chiffres clés

Le nombre total d'incidents et d'incidents et effets liés « organes » déclarés au cours de l'année 2024 est de 73.

Figure 40 : Nombre de déclarations d'incidents « organe » par étape de survenue en 2024

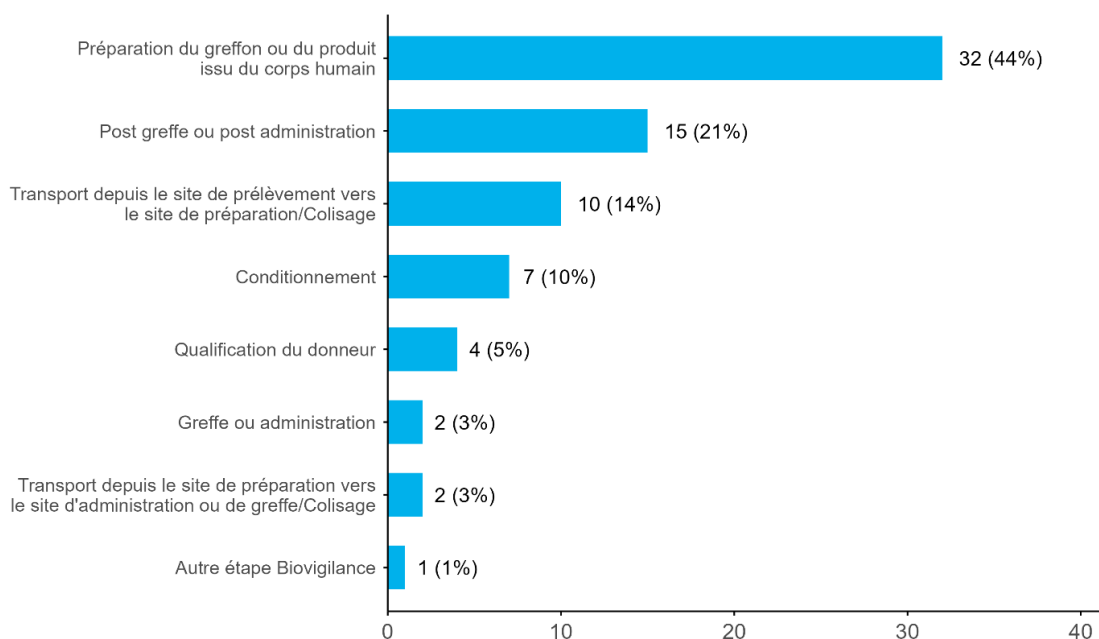


Figure 41 : Nombre de déclarations d'incidents « organe » par cause principale en 2024

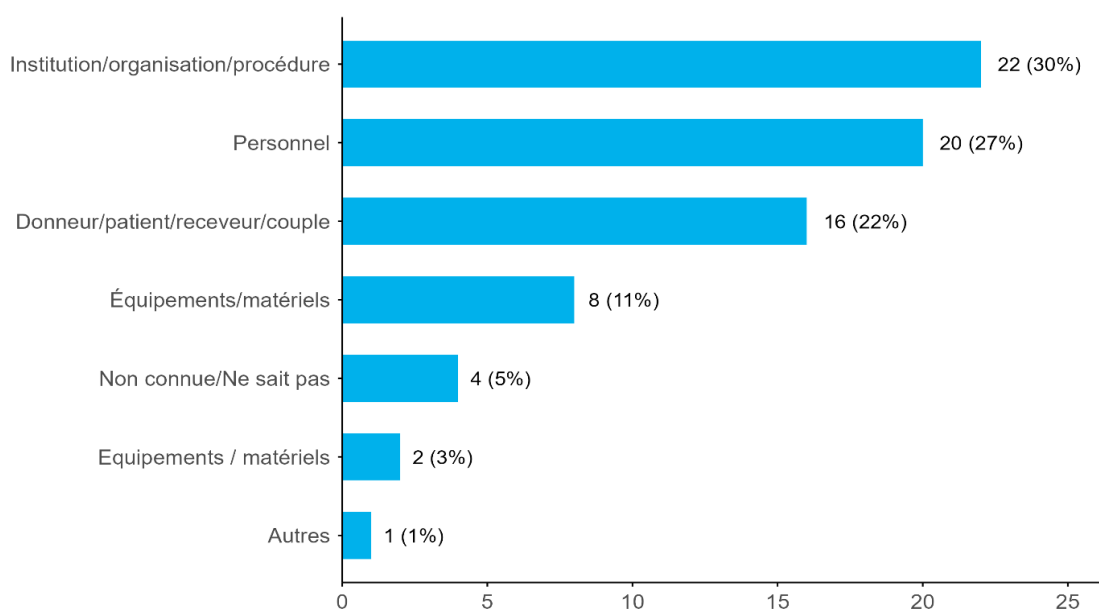
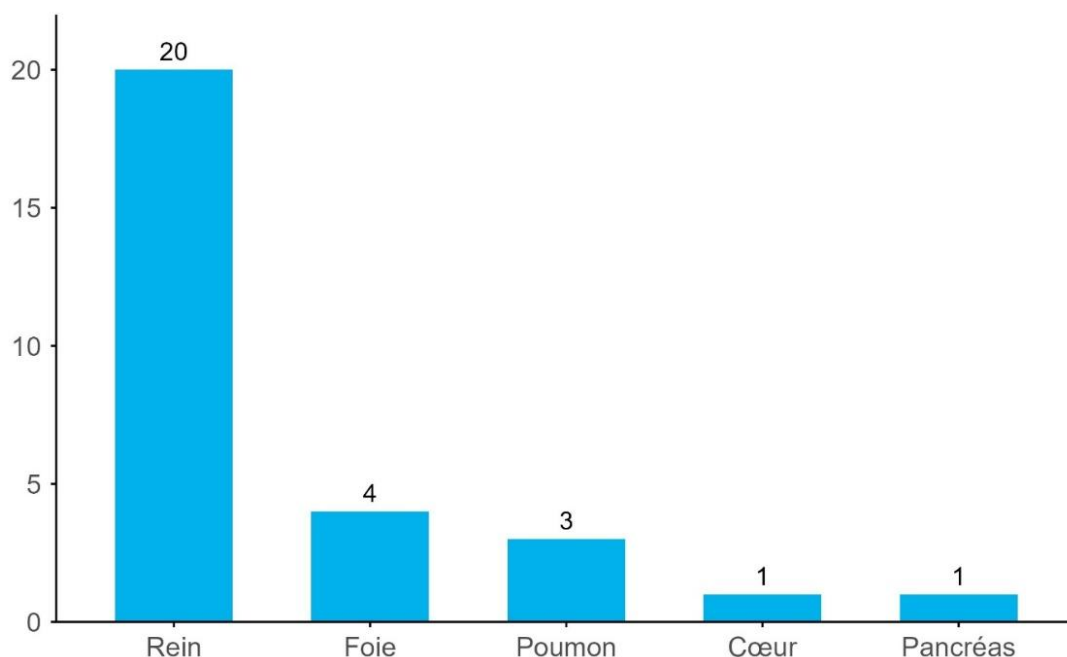


Figure 42 : Nombre de déclarations incidents ayant entraîné une perte de greffons par type de greffon concerné en 2024



2.2 Répartition des incidents organes par typologies d'événements

Tableau 40 : Nombre de déclarations d'incidents « organe » par typologies d'incidents en 2024

Typologies d'incidents organes	Nombre (%)
Lésions du greffon	18 (24%)
- Vasculaires	14
- Autres que vasculaires	4
Information post don	15 (21%)
- Cancer	9
- Autres	4
- Génétique	1
- Infection	1
Défauts organisationnels	14 (19%)
- Prise en charge biologique donneur ou patient	6
- Planning	3
- Prise en charge clinique donneur ou patient	2
- Prise en charge du ou des produits	3
Anomalies de fonctionnement de la machine de perfusion rénale	8 (11%)
Erreur technique ou erreur de manipulation	5 (7%)
Anomalies lors du processus d'identification	3 (4%)
Perturbations environnementales	2 (3%)
Défaut qualité	2 (3%)
Autres lésions chirurgicales	2 (3%)
- D'un autre organe ou d'un autre vaisseau lors du prélèvement	1
- Lors de la mise en place de la CRN	1
Autres	2 (3%)
Matériel défectueux	1 (1%)
Contamination d'un milieu en contact avec le produit	1 (1%)
Total	73

2.2.1 Contaminations 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.

Une seule déclaration a été effectuée via Horus pour cette catégorie d'événements, sans retentissement receveur.

Tableau 41 : 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	58	3	1	62
Cœur poumons		0	0	
Foie	514	13	25	552
Intestin	1	0	0	1
Pancréas	51	1	4	56
Poumon	117	19	17	153
Rein	689	18	17	724
Tous organes confondus	1430	54	64	1548

2.2.2 Information post don

Cette typologie d'incident représente 15 déclarations en 2024. 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.

Tableau 42 : Récapitulatif des incidents « information post don » organes (2024)

Description	Informations receveurs
Cancer	
Lors de la biopsie systématique d'un greffon à 2 mois post greffe, il est découvert un carcinome à cellules claires.	Receveur rein concerné (droit) → Contrôle à 6 mois, 12 mois puis surveillance annuelle. Receveur rein adelphe (gauche) → Surveillance annuelle échographique Autre(s) receveur(s) : cœur, foie → Pas d'information
Suite à une lésion vasculaire du greffon pendant le prélèvement, celui-ci n'est pas retenu pour le greffe. Lors de l'examen anatomopathologique fait avant destruction, il est retrouvé un petit foyer de prolifération à cellules éosinophiles (3 mm de grand axe) dont l'aspect morphologique est plutôt en faveur d'un carcinome rénal à cellules chromophobes.	Receveur rein adelphe gauche → Imagerie immédiate après information et en fonction des résultats, surveillance annuelle par imagerie. A 7 mois post greffe, IRM ok et bonne évolution clinique. Receveur foie → Pas d'information Receveur cœur → Décédé (rejet aigu du greffon du fait de l'arrêt du traitement immunosuppresseur par le patient)
Pendant le prélèvement, il est découvert sur le greffon rénal droit (non greffé) une lésion dont l'analyse anatomopathologique met en évidence soit un carcinome papillaire anciennement de type 1, de grade 1 nucléolaire de l'ISUP, soit un adénome papillaire.	Receveur rein adelphe (gauche) → Décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un suivi annuel par échographie du greffon. L'échographie à 10 mois post greffe était normale. Receveur foie → Surveillance post greffe habituelle
Le greffon rénal droit n'a pas été retenu pour la greffe du fait de la présence d'une lésion considérée comme suspecte. L'examen anatomopathologique met en évidence un carcinome rénal à cellules claires.	Receveur rein adelphe (gauche) → Détransplantation dans un contexte de choc hémorragique puis thrombose
Il est découvert juste avant la greffe un nodule sur le greffon rénal gauche dont l'analyse anatomopathologique met en évidence un carcinome papillaire de type 1 et de degré de malignité faible.	Receveur rein gauche → Surveillance échographique régulière et scanner thoraco-abdomino-pelvien à un an Receveur rein adelphe (droit) → Pas de réponse du CLB Autre(s) receveur(s), foie, bi-poumon → Poumons surveillance, habituelle, foie, pas de réponse du CLB
Il est mis en évidence sur le bilan d'imagerie du donneur une lésion ; l'analyse extemporanée réalisée lors du prélèvement conclut à une tumeur à cellules fusiformes dont la malignité ne peut pas être précisée dans la limite de l'examen. Le compte-rendu définitif transmis après la greffe met en évidence une tumeur à cellules fusiformes de localisation sous muqueuse, dont les aspects histologiques et immunohistochimiques sont en faveur d'une tumeur stromale gastro intestinale (GIST).	Receveur foie → Surveillance post greffe habituelle

<p>L'analyse anatomopathologique d'un greffon rénal (gauche) adressé pour destruction met en évidence un carcinome rénal à cellules claires. Ces résultats ont été transmis tardivement aux autres équipes.</p>	<p>Receveur foie → Surveillance par imagerie à 6 mois puis tous les ans pendant 3 ans puis un ultime examen à 5 ans. L'évolution clinique du receveur est favorable. Receveur rein adelphe (droit) → Pas de réponse du CLB.</p>
<p>Il est découvert juste avant la greffe un nodule sur le greffon pulmonaire dont l'analyse anatomopathologique met en évidence des tumeurs carcinoïdes multiples (DIPNECH); le caractère neuroendocrine est confirmé par les immunomarquages.</p>	<p>Receveur bi-poumon → Evolution clinique favorable ; surveillance de l'imagerie habituelle, ajout du suivi biologique des marqueurs de carcinoïdes. Receveur rein droit→ Surveillance par imagerie PET DOTATOC ; évolution clinique favorable. Receveur rein gauche et foie → Surveillance par imagerie PET DOTATOC ; évolution clinique favorable. Receveur cœur → Il est signalé la constatation d'une insuffisance tricuspide d'allure sévère. Pas de retour du CLB sur la conclusion de l'imputabilité de survenue à la mise en évidence des lésions chez le receveur pulmonaire.</p>
<p>Il est découvert juste avant la greffe une lésion sur le greffon rénal gauche dont l'analyse anatomopathologique met en évidence une néoplasie kystique multiloculaire de faible potentiel de malignité. Le rein est greffé.</p>	<p>Receveur rein gauche → Après discussion en RCP onco-urologique, surveillance par IRM tous les 6 mois. Autre(s) receveur(s) : rein adelphe (droit) et foie→ Surveillance par imagerie tous les 6 mois.</p>
<p>Autres</p>	
<p>Le greffon rénal droit n'a pas été retenu pour la greffe du fait de la présence d'une lésion considérée comme suspecte (doute sur un liposarcome). L'examen anatomopathologique final conclut à un hémangiome de type caverneux sans critère histologique de malignité (tumeur non maligne).</p>	<p>Receveur rein gauche → Pas de prise en charge particulière Receveur foie → Pas d'information</p>
<p>La biopsie d'un des greffons (rein gauche), réalisée lors du déclampage, met en évidence un aspect de glomérulonéphrite principalement extra capillaire nécrosante avec des croissants fibrocellulaires.</p>	<p>Receveur rein gauche → La biopsie du greffon réalisée à un mois montre des croissants fibreux sans lésion active. Le suivi à un an post greffe est satisfaisant. Receveur rein adelphe (droit) → La biopsie à 2 mois post greffe montre 5 glomérules perméables, dont 1 siège d'une prolifération extra capillaire récente circonférentielle avec rupture de la capsule. La biopsie à 6 mois post greffe montre seulement une séquelle de croissant.</p>
<p>Il est mis en évidence un aspect macroscopique per -prélèvement litigieux sur le greffon hépatique qui motive l'envoi d'un nodule et seconde biopsie. Le résultat est le suivant : fibrose avec ébauche de septa F2 à F3.</p>	<p>Il est décidé de ne pas utiliser le greffon, cependant la laparotomie du receveur avait déjà été pratiquée.</p>
<p>Pour la seconde greffe d'un patient, il est prévu de n'utiliser que le greffon monopulmonaire gauche. Le greffon monopulmonaire droit est alors envoyé pour examen anatomopathologique qui met en évidence une importante hyperplasie neuroendocrine sur l'ensemble des lames examinées. Il n'est pas mis en évidence de signe de malignité.</p>	<p>Receveur poumon→ Evolution clinique favorable, surveillance habituelle par imagerie. Receveur rein droit→ Surveillance habituelle par imagerie à 6 mois puis tous les ans. Receveur rein gauche→ Pas de décision spécifique de suivi en rapport avec ce signalement. Receveur foie→ Décès dans un contexte de choc septique sur péritonite et de syndrome de défaillance multiviscérale.</p>

Infectieux	
<p>Une recherche d'arbovirus est réalisée à titre systématique chez un donneur. Il est mis en évidence une sérologie positive à l'encéphalite à tiques (IgM +) alors que tous les organes ont été greffés.</p> <p>Les échantillons du donneur sont envoyés au Centre National de Référence (CNR) arboviroses pour recontrôle dont voici les conclusions : absence de séroconversion entre les différents prélèvements réalisés sur 10 jours, est en faveur d'une réaction non spécifique.</p>	<p>Receveurs foie, cœur, reins droit et gauche → Evolution clinique satisfaisante.</p>
Génétique	
<p>Dix ans après le prélèvement d'un donneur, la famille contacte l'équipe de coordination pour les informer que le donneur était porteur d'un déficit en ornithine carbamyl transférase (OTC) ainsi que d'autres membres de la famille sont également porteurs de cette altération génétique.</p>	<p>Receveur bi-poumon → Evolution clinique favorable, pas de suivi est mis en place. Receveur cœur → Evolution clinique favorable, pas de suivi est mis en place. Receveur rein gauche, receveur rein droit, receveur foie → Pas de réponse du CLB.</p>

2.2.3 Lésions du greffon

Cette typologie d'incident représente 18 déclarations en 2024.

Lésions vasculaires du greffon en charge clinique donneur ou patient

Cette typologie d'incident représente 14 déclarations en 2024. La plupart de ces incidents concernent des lésions sur les greffons rénaux (11 événements) et aboutissent à la non-utilisation des greffons concernés (8 événements). Une déclaration a concerné un greffon hépatique, dont il a été décidé la greffe avec réserves, il n'y a pas de reprise fonctionnelle du greffon et le patient est réinscrit en super urgence ; après la seconde greffe, l'évolution du patient est défavorable. Une déclaration a concerné un greffon cardiaque qui n'a pas été utilisé pour la greffe. Enfin, une déclaration a concerné un greffon pulmonaire, après le clampage de la veine cave inférieure (VCI), de la veine cave supérieure (VCS) et de l'aorte, une embolie gazeuse est survenue et un choc hémorragique chez le donneur l'identification de la cause est difficile mais retrouvée, la VCI est mal ligaturée. Bien que mis sous machines, le greffon pulmonaire n'est pas retenu pour la répartition.

La mise en place d'une enquête et l'identification de mesures correctives dans les suites de ces incidents ne sont pas toujours faciles, car cela 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 autour par exemple de l'organisation d'une RMM multidisciplinaire et multisites.

Lésions chirurgicales du greffon (autres que vasculaires)

Cette typologie d'incident représente 4 déclarations en 2024 : 3 événements ont concerné des greffons rénaux et deux ont entraîné une perte de greffon ; 1 événement a concerné un greffon pancréatique qui n'a pas été utilisé pour la greffe. Les lésions décrites sont deux décapsulations, une lésion urétérale et un greffon sectionné en deux (pancréas).

2.2.4 Défauts organisationnels

Cette typologie d'incident représente 14 déclarations en 2024.

Prise en charge clinique donneur ou patient

Cette typologie d'incident représente 2 déclarations en 2024. Pour un événement, le receveur potentiel a été préparé alors que le greffon n'était pas disponible (défaut d'échanges entre équipes) ; pour l'autre événement, le donneur décédé a présenté une instabilité dynamique (choc) pendant le bloc : les deux greffons rénaux sont prélevés, le foie est refusé par les équipes.

Prise en charge biologique ou imagerie donneur ou patient

Cette typologie d'incident représente 6 déclarations en 2024.

Ces événements sont le fait par exemple, de rendus erronés de résultats d'imagerie (pour cet événement, les greffons n'ont pas été prélevés), de la saisie erronée de résultats donneurs (pour ces deux événements, il n'y a pas eu d'effet receveur), de la saisie incomplète de résultats donneur (pour cet événement concernant des résultats EBV et CMV, il a été décidé un changement de receveur au dernier moment pour éviter la discordance virale) ; de l'absence des ganglions utilisés pour réaliser le cross match donneurs (pour ces deux événements, il n'y a pas eu d'effet receveur).

Planning

Cette typologie d'incident représente 3 déclarations en 2024. Pour deux de ces événements, il s'agit de problématiques liées à l'accès aux salles de bloc. Le 3ème événement s'est déroulé pendant le

transport, au cours duquel des modifications de destination ont été faites, mais non transmises à l'ensemble des personnes concernées.

Prise en charge du ou des produits

Cette typologie d'incident représente 3 déclarations en 2024. Une déclaration concerne un greffon cardiaque et fait état de l'absence du liquide de transport prévu initialement pour le transport du greffon. Il n'y a pas eu de retentissement clinique sur le receveur. Une autre déclaration concerne la constatation d'une discordance de description sur le bordereau rein (1 seule artère annoncée alors qu'il y en a 3) ; la reprise de fonction du greffon est lente sans que cela puisse être formellement imputé à l'incident. Enfin, la dernière déclaration est le fait de la constatation d'une inadéquation de taille entre le greffon hépatique et le receveur, cette discordance n'a pas été correctement évaluée lors du processus de qualification et d'acceptation du greffon, le greffon n'est finalement pas utilisé.

2.2.5 Anomalies de fonctionnement-Machine de perfusion rénale

Cette typologie d'incident représente 8 déclarations en 2024. Il s'agit d'une augmentation importante par rapport à l'année 2023, pendant laquelle 1 seule déclaration a été faite pour ce type de problématique.

Les types de dysfonctionnements sont divers : remontée de la température (du fait de la machine ou d'un non-respect de la procédure de glaçage) ; défaillance des cassettes, pressions non conformes (trop hautes sans raison spécifique, trop basse du fait d'une fuite).

Le plus souvent, dans les suites de ces événements, les machines sont adressées au fabricant pour faire le diagnostic du dysfonctionnement, il n'est pas toujours possible d'identifier une cause évidente à leur survenue.

Pour ces 8 événements, il y a eu 4 pertes de greffon (greffons non utilisés) ; pour les autres, l'évolution du receveur est favorable.

2.2.6 Erreur technique ou erreur de manipulation

Cette typologie d'incident représente 5 déclarations en 2024. Ces événements ont concerné :

- Un greffon rénal : pendant le bloc, un des greffons rénaux est posé sur une table annexe et est débarrassé avec l'ensemble du matériel présent sur cette table dans un DASRI. Ce greffon n'est ni attribué ni greffé ;
- Un autre greffon rénal : le rein local n'est pas mis sous machine au prétexte qu'il est prévu pour une greffe rapide, et ce, malgré les recommandations de l'IDE et du médecin de coordination. L'intervention chez le receveur est complexe et longue, le greffon rénal n'est finalement pas jugé greffable ;
- Un greffon pulmonaire : pendant le bloc, échec de la percussio des poches de la solution de perfusion pulmonaire et écoulement du liquide au sol. L'équipe de chirurgie thoracique n'est pas venue avec des back up pour ce produit, le greffon n'est pas attribué ;
- Un greffon cardiaque : le greffon est placé dans du liquide de conservation hépatique qui a été délivré à la place du liquide habituellement utilisé pour le cœur ; cette erreur n'est pas identifiée avant utilisation. En post greffe, le receveur présente un pic de troponine important ;
- Un autre greffon cardiaque : il est constaté l'absence du liquide de transport prévu initialement pour le transport du greffon cardiaque, une solution dégradée est trouvée en urgence. Cet incident n'a pas d'effet sur le receveur.

Un autre événement a concerné l'ensemble d'un prélèvement du fait de la rupture de l'asepsie au moment de l'ouverture de la poche pour réfrigération.

2.2.7 Anomalies lors du processus d'identification

Cette typologie d'incident représente 3 déclarations en 2024. Pour deux de ces événements, le numéro d'identification du donneur n'était pas présent sur les documents accompagnant les greffons rénaux ; ces anomalies ont entraîné un allongement du délai jusqu'à la greffe ; les deux receveurs ont eu une évolution favorable. Pour le 3^{ème} événement, il est survenu une inversion des greffons droit/gauche, l'équipe receveuse avait spécifiquement demandé le greffon gauche du fait des caractéristiques morphologiques de leur receveur ; la greffe a tout de même eu lieu avec un temps opératoire jugé augmenté du fait des spécificités anatomiques du greffon.

2.2.8 Autres typologies d'événements

Perturbations environnementales

Cette typologie d'incident représente 2 déclarations en 2024. Il s'agit, pour les deux événements, de la chute de la poignée du scialytique dans le champ opératoire pendant le prélèvement, les receveurs n'ont pas présenté de complications en lien avec cet incident.

Défauts qualité

Cette typologie représente 2 déclarations en 2024. Pour une déclaration, il s'agit de la découverte de thrombus dans les artères rénales des deux greffons rénaux. Il a été décidé de ne pas greffer les reins. Le receveur foie issu du même donneur, a présenté une évolution clinique favorable. Pour l'autre déclaration, il s'agit de l'échec de perfusion des poumons sur machine constaté à l'arrivée au site de greffe. L'évaluation montre un œdème pulmonaire avec un aspect macroscopique défavorable et une gazométrie inférieure à 300. Le greffon est envoyé en anatomopathologie pour traçabilité de la destruction.

Autres

Pour 2 déclarations, il n'a pas été retrouvé de catégorie spécifique pour les typer ; il s'agit d'événements assez rarement déclarés.

Ces incidents ont concerné l'allongement du délai de transport de greffons rénaux (2 événements) : pour l'un, du fait d'un problème de stationnement à la gare lors de la récupération du greffon, pour l'autre, plusieurs facteurs sont intervenus avec une augmentation très relative du délai effectif de greffe.

Autres lésions chirurgicales - Lors de la mise en place de la CRN

Cette typologie représente 1 déclaration en 2024. Cet événement a entraîné la perte du greffon rénal concerné du fait de la plaie veineuse survenue lors de la pose.

Autres lésions chirurgicales

Cette typologie d'incident représente 1 déclaration en 2024. Il s'agit d'une plaie digestive, aucun effet n'a été reporté sur les receveurs ayant bénéficié des greffons.

Matériels défectueux

Cette typologie d'incident représente 1 déclaration en 2024. Elle concerne un dysfonctionnement du mélangeur O2/Air de la machine de circulation régionale normothermique qui a conduit à l'annulation du prélèvement.

IV. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance organes

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à la biovigilance en novembre 2016, chaque correspondant local de biovigilance doit renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année N+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin de faciliter le remplissage de ce rapport, l'Agence de la biomédecine a établi un pré-rapport, pour la partie quantitative des déclarations, à partir des données enregistrées dans l'application Horus. Ce document est adressé aux CLB par la messagerie sécurisée du portail de l'Agence de la biomédecine.

Ce pré-rapport comporte deux parties dont la première permet de vérifier et le cas échéant de mettre à jour les informations générales concernant les correspondants de biovigilance dans chaque établissement. L'autre partie permet d'identifier les incidents et les effets indésirables surveillés au sein de chaque établissement et de préciser les mesures correctives mises en place pour tendre à limiter tout risque de récurrence d'événements indésirables préalablement identifiés ou d'en diminuer les conséquences.

Ces informations peuvent concerner des événements ayant fait l'objet de déclarations ou non.

Ce rapport permet également de collecter, le cas échéant, des informations concernant les mesures correctives mises en place dans les suites de la survenue récurrente d'événements indésirables dans les suites d'une analyse approfondie rétrospective.

1. Les rapports de biovigilance organes prélèvement

Le Pôle Sécurité Qualité a recueilli 119 rapports sur 199 rapports envoyés.

Quarante-trois centres ont indiqué surveiller au moins un type d'événement. Par exemple, les greffons prélevés non utilisés, les événements en lien avec des procédures Maastricht III³², les événements d'identitovigilance concernant les donneurs, la non réalisation de tests lors du bilan donneur, les anomalies de fonctionnement machines,

Les outils de surveillance utilisés sont variés : fichiers Excel, applications de signalement internes à l'établissement, application de télédéclarations Horus ;

Concernant les méthodes d'analyse³³, les CLB répondants ont indiqué la réalisation dans l'année 2023-2024 de :

- 17 RMM ;
- 33 auto inspections ;
- 2 audits ;
- 17 CREX ;
- 19 autres types d'analyse.

Concernant les mesures mises en place dans les suites d'événements, les CLB répondants ont indiqué la réalisation pour les années 2023-2024 de :

- Mesures concernant le donneur vivant ou le receveur : 3 fois ;
- Mise en place ou modification de procédures : 26 fois ;
- Mesures concernant l'équipement, le matériel : 20 fois ;
- Mesures concernant les locaux : 5 fois ;

³² Prélèvement d'organes sur donneurs décédés après un arrêt cardiaque à la suite d'une décision d'arrêt des traitements.

³³ Une méthode peut être utilisée pour analyser un ou plusieurs événements et plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour analyser un événement

- Sensibilisation / formation du personnel : 39 fois ;
- Mesures concernant le système d'information : 3 fois.

Les pertes de greffons

Tableau 43 : Exemples de mesures mises en place dans les établissements dans les suites d'événements ayant entraîné des pertes des greffons

Mesures concernant la mise en place ou modification de procédure(s)
<ul style="list-style-type: none"> - Création de fiches d'homéostasie du donneur - Mise en place d'une check liste de matériel avec équipe du bloc opératoire - Limitation de la surpopulation au bloc : préparation du greffon sur le lieu de greffe ; intervention des équipes de tissus après les équipes d'organes
Mesures concernant l'équipement, le matériel
<ul style="list-style-type: none"> - Révision de la composition du chariot de prélèvement pour limiter la sortie de salle des IBODE - Acquisition d'une table supplémentaire de vérification pour les urologues leur permettant d'y préparer leur 2 greffons - Limiter la surpopulation en salle (préparation du greffon sur le lieu de greffe ; intervention des équipes de tissus après les équipes d'organes)
Mesures concernant la sensibilisation / formation du personnel
<ul style="list-style-type: none"> - Inscription des chirurgiens aux formations sur cadavres - Sensibilisation des perfusionnistes et formations régulières auprès des infirmières pour la gestion des machines - Création d'un temps de formation institutionnelle d'une journée dédiée à l'organisation d'une procédure de PMO
Mesures concernant le système d'information
<ul style="list-style-type: none"> - Diffusion des comptes-rendus de RMM et REX
Autres
<ul style="list-style-type: none"> - Mise en place de sessions de relecture des scanners donneur et debriefing avec les chirurgiens et les réanimateurs - Révision de la cartographie des risques

2. Les rapports de biovigilance organes greffe

Le Pôle Sécurité Qualité a recueilli 43 rapports sur 63 rapports envoyés.

Vingt-cinq centres ont indiqué surveiller au moins un type d'événement. Par exemple, les décès précoces, les dysfonctions primaires du greffon, les arrêts fonctionnels des greffons, les thromboses, les rejets,

Les outils de surveillance utilisés sont variés : fichiers Excel, applications de signalement internes à l'établissement, application de télédéclarations Horus ; CUSUM,

Concernant les méthodes d'analyse, les CLB répondants ont indiqué la réalisation pour les années 2023-2024 de :

- 34 RMM ;
- 20 auto inspections ;
- 0 audit ;
- 0 CREX ;
- 14 autres types d'analyse.

Concernant les mesures mises en place dans les suites d'événements, les CLB répondants ont indiqué la réalisation dans l'année 2023-2024 de :

- Mesures concernant le donneur vivant ou le receveur : 3 fois ;
- Mise en place ou modification de procédures : 21 fois ;
- Mesures concernant l'équipement, le matériel : 5 fois ;
- Mesures concernant les locaux : 2 fois ;
- Sensibilisation / formation du personnel 17 ;
- Mesures concernant le système d'information : 2.

Les thromboses vasculaires (tous greffons confondus)

Tableau 44 : Exemples de mesures mises en place dans les établissements dans les suites d'événements ayant entraîné des thromboses vasculaires

Mesures concernant la mise en place ou modification de procédure(s)
<ul style="list-style-type: none"> - Définitions claires des critères de prescription d'un scanner en post opératoire immédiat si moindre doute de thrombose - Optimisation du protocole anticoagulation sous assistance circulatoire - Réalisation d'un doppler plus précoce en post opératoire
Mesures concernant le(s) patient(s)
<ul style="list-style-type: none"> - Réunion de concertation pluridisciplinaire vasculaire au moment de l'inscription d'un futur receveur quand doute sur calcifications et/ou état vasculaire médiocre
Mesures concernant la sensibilisation / formation du personnel
<ul style="list-style-type: none"> - Meilleur encadrement des jeunes chirurgiens

Vigilance des tissus non reproductifs

I. Généralités

En 2024, 62 déclarations de biovigilance « tissus » (1 déclaration d'effet indésirable, 53 déclarations d'incidents, 1 déclaration d'incident et effet indésirable liés, et 7 déclarations hors champ) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Figure 43 : Evolution des déclarations « tissus » entre 2020 et 2024

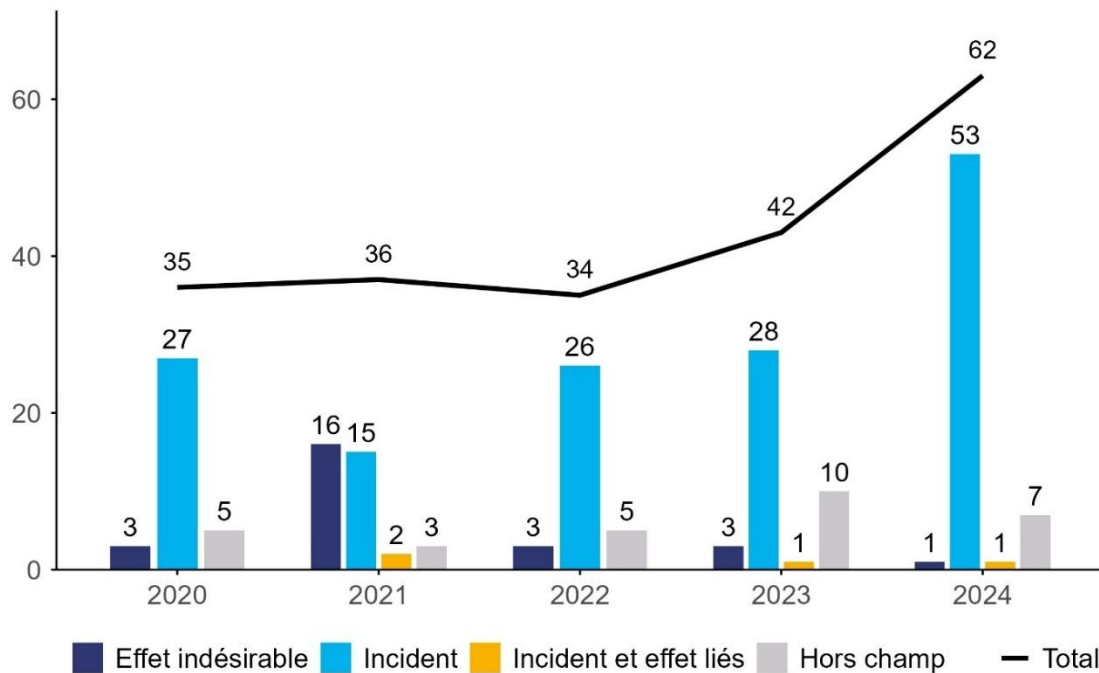
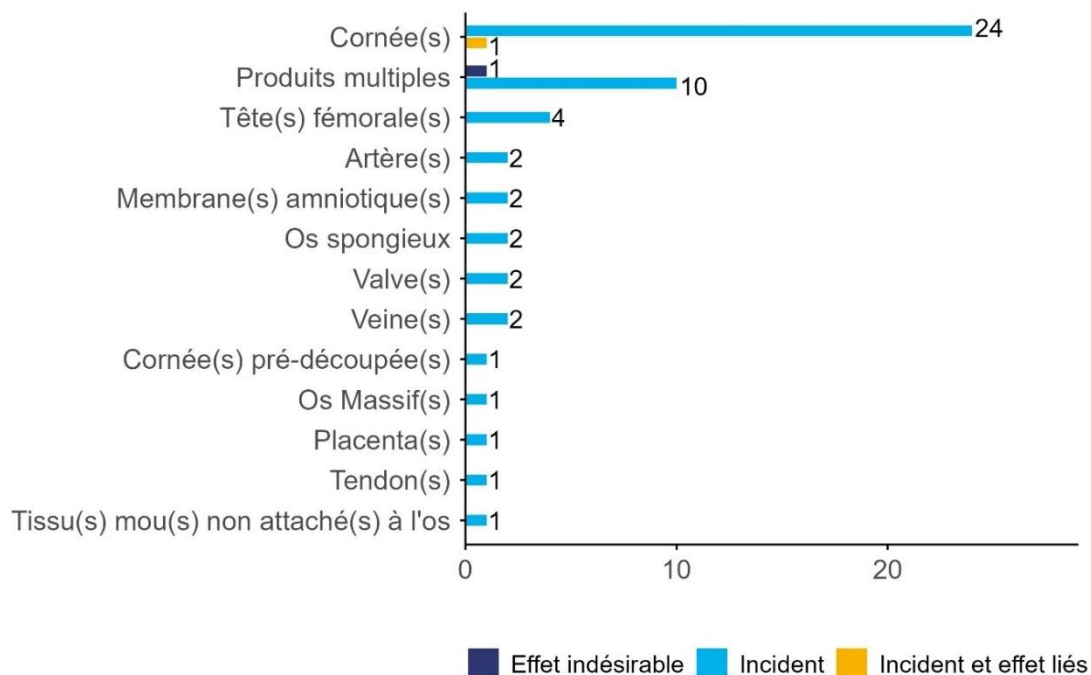


Figure 44 : Nombre de déclarations « tissus » par type d'événement et par type de tissu en 2024



NB : une déclaration peut concerner plusieurs produits.

De nombreuses déclarations d'incidents tissus ont été requalifiées avec le typage « hors champ ». Les CLB rencontrent parfois des difficultés dans l'identification des événements à déclarer. Il arrive qu'il y ait confusion entre, par exemple, la disqualification d'un greffon tissulaire du fait de la constatation de défauts qualité au cours du processus et la survenue d'un incident de biovigilance, tel qu'indiqué dans le décret de biovigilance. La perte d'un greffon tissulaire s'applique de ce fait à la perte d'un greffon « greffable », c'est-à-dire après sa validation par la banque de tissus.

A noter également concernant les cornées, que l'année 2024 a particulièrement été marquée par l'apparition de déclarations relatives à l'utilisation d'un nouveau milieu de culture. En effet, le milieu qui était jusqu'à récemment le plus couramment utilisé par les banques de tissus a perdu son marquage CE, rendant son usage désormais non conforme à la réglementation.

Ce changement s'est accompagné de difficultés pour les professionnels. En effet, la notice initiale d'utilisation de ce nouveau milieu manquait de précisions et n'a pas permis une utilisation optimale de celui-ci. Du fait du flou de certaines instructions, cette notice a été interprétée différemment par les professionnels. Ainsi, dès le début de ce changement, certaines banques ont fait état de la constatation d'un nombre plus important de cornées non validées.

Des échanges ont eu lieu entre l'ANSM et l'ABM, mais également avec les professionnels concernant cette problématique. L'ANSM a pris contact avec le fabricant du nouveau milieu. Une notification de sécurité (FSN) a été mise en ligne sur le site de l'ANSM pour informer les utilisateurs des spécificités d'utilisation.

A ce stade, les événements déclarés en biovigilance à l'Agence de la biomédecine sont très hétérogènes. Certains décrivent des défauts de qualité pour une ou deux cornées (issues d'un même donneur). D'autres font état de résultats conduisant à la destruction de dizaines de cornées. Enfin, à l'issue d'un groupe de travail spécifique, il a été décidé collégalement d'un suivi trimestriel des résultats de validation des cornées auprès des banques de tissus. En 2024, le seul effet indésirable déclaré pour les cornées n'a pas été corrélé à l'utilisation de ce nouveau milieu.

II. Effets indésirables

1. Surveillance

Cf. Les vigilances de l'ABM, chapitre III Système de surveillance

2. Déclarations

En 2024, 1 effet indésirable et 1 incident et effet indésirable liés ont été déclarés (1 cornée et 1 valve cardiaque). Tous deux ont conduit à un échec de greffe.

III. Incidents

1. Surveillance

Cf. Les vigilances de l'ABM, chapitre III Système de surveillance.

2. Déclarations

2.1 Chiffres clés

En 2024, 54 incidents et incidents et effet indésirable liés ont été déclarés.

Figure 45 : Nombre de déclarations d'incidents « tissu » par étape de survenue en 2024

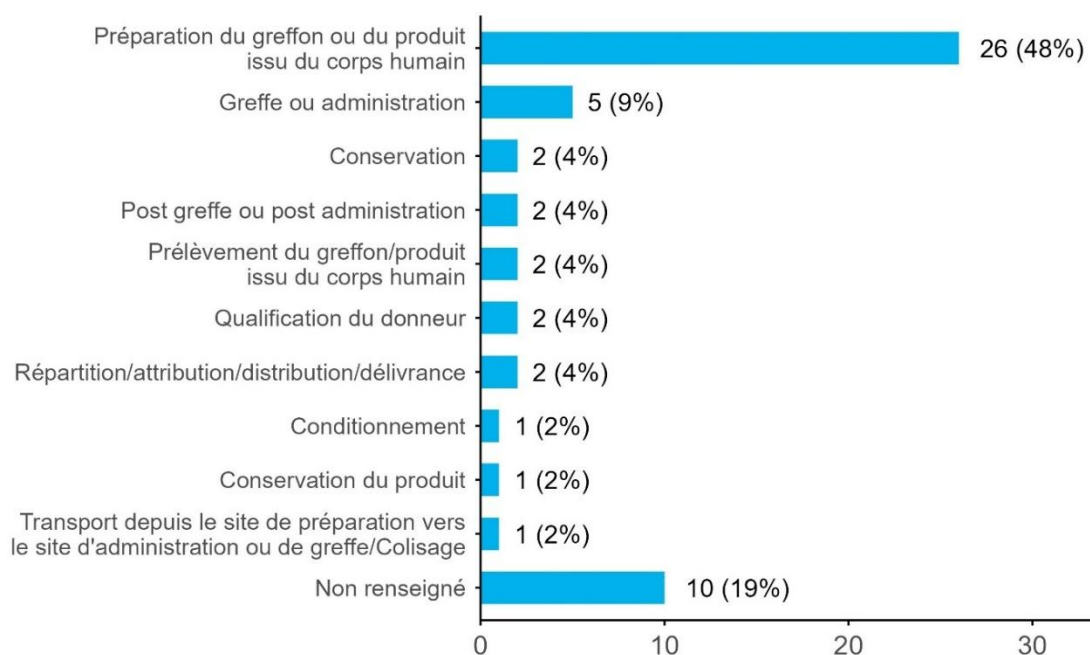
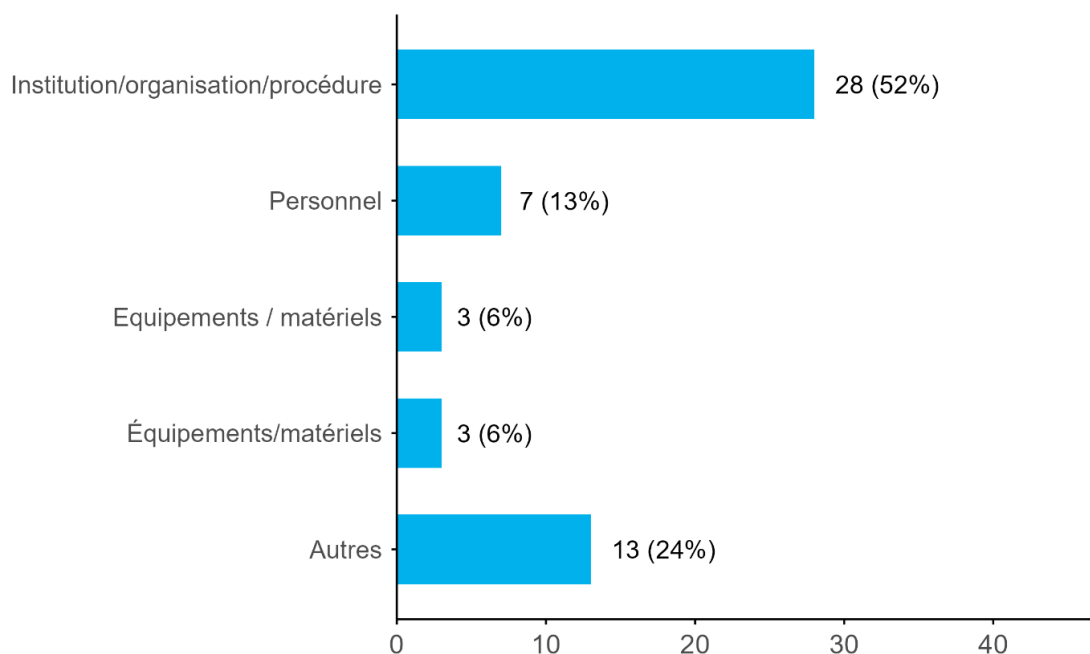


Figure 46 : Nombre de déclarations d'incidents « tissu » par cause principale en 2024



2.2 Description des incidents tissus par typologie d'incidents

Tableau 45 : Nombre de déclarations d'incidents « tissus » par typologie d'incidents en 2024

Typologies d'incidents tissus	Nombre (%)
Contamination infectieuse	15 (28%)
Défauts qualité	14 (26%)
Erreur technique ou erreur de manipulation	8 (15%)
Fréquence inhabituellement élevée d'incidents	5 (9%)
Perte de traçabilité produit	4 (7%)
Défauts organisationnels	3 (5%)
- Prise en charge clinique du donneur ou du patient	2
- Prise en charge biologique du donneur ou du patient	1
Information post don	2 (4%)
- Cancer	2
Autres	2 (4%)
Anomalies de fonctionnement	1 (2%)
- Autres	1
Total	54

2.2.1 Contaminations infectieuses

Cette typologie d'incident représente 15 déclarations en 2024. Ces incidents concernent des cornées (8 déclarations), des têtes fémorales (4 déclarations), des artères (1 déclaration), des membranes amniotiques (1 déclaration) et des vaisseaux (1 déclaration). Il n'y a pas eu d'effet indésirable lié à ces contaminations. Pour une des déclarations cornées, il a été estimé que la contamination était le fait d'une contamination de l'échantillon ayant servi au contrôle.

Concernant les déclarations de contamination des cornées, 5 déclarations ont été émises par le même établissement. Devant la récurrence de ces incidents, une enquête a été menée avec un focus sur la revue des modes opératoires de décongélation des milieux de prélèvement. En effet, les germes identifiés étaient des germes saprophytes de l'eau. Après avoir identifié des non-conformités, la procédure a été complétée et rediffusée.

2.2.2 Défauts qualité

Cette typologie d'incident représente 14 déclarations en 2024. Ces incidents concernent des tissus cornéens (11 déclarations), des membranes amniotiques (1 déclaration), des valves cardiaques (1 déclaration) et des greffons cutanés (1 déclaration).

Concernant les cornées, beaucoup de ces événements sont en lien avec l'utilisation du nouveau milieu (cf. chapitre I. Généralités).

Pour la plupart de ces événements, ces défauts ont été mis en évidence au moment de la greffe et les greffons n'ont pas pu être utilisés.

2.2.3 Erreur technique ou erreur de manipulation

Cette typologie d'incident représente 8 déclarations en 2024. Ces incidents concernent des tissus cornéens (5 déclarations), des ligaments (1 déclaration), des vaisseaux (1 déclaration) et une valve cardiaque (1 déclaration). Il s'agit le plus souvent d'incidents tels que des maladresses lors de la préparation des produits de thérapie cellulaire. La première cause de survenue identifiée est la cause « personnel ». Cette constatation ne doit toutefois pas laisser sous-entendre que seule une action corrective individuelle est nécessaire. Si la fréquence de ce type d'incident est augmentée dans un

établissement, il est important de revoir les procédures en place afin de vérifier si elles sont toujours adaptées aux activités, aux lieux et aux effectifs.

2.2.4 Fréquence inhabituellement élevée d'incidents

Cette typologie d'incident représente 5 déclarations, qui concernent toutes des cornées, en 2024. Cette catégorie d'événements est, pour 4 de ces déclarations, le fait de problématiques en lien avec l'utilisation d'un nouveau milieu de culture (cf. chapitre I. Généralités).

La dernière déclaration est le fait de la constatation d'un taux de donneurs présentant un profil Ac anti-HBc élevé. Les cornées issues de ces donneurs ont été détruites. L'enquête menée au sein du laboratoire a mis en évidence une fausse réactivité de ces sérums. La trousse de dépistage a été changée et la procédure du laboratoire actualisée en conséquence.

2.2.5 Perte de traçabilité

Cette typologie d'incident représente 4 déclarations en 2024. Ces incidents concernent des os (2 déclarations), des membranes amniotiques (1 déclaration) et des vaisseaux (1 déclaration).

Pour deux de ces événements, les greffons tissulaires (os et vaisseaux) ont été perdus alors qu'il était prévu qu'ils soient rendus à la banque émettrice. Pour les deux autres événements (membranes amniotiques et os), il a été constaté une différence entre l'étiquetage et le document de traçabilité, et entre l'identification du produit initial et les greffons qui en sont issus.

Pour ces 4 événements, il n'y a pas eu d'impact patient.

2.2.6 Information post don - Cancer

Cette typologie d'incident représente 2 déclarations en 2024 pour des tissus osseux.

Une déclaration fait état de la découverte fortuite d'un antécédent de cancer de l'utérus chez la donneuse après le prélèvement et la transformation d'une tête fémorale. L'autre déclaration fait état de la découverte fortuite d'un antécédent de germinome chez le donneur, ce qui a concerné l'ensemble des tissus prélevés pendant un prélèvement multi organes et tissus.

Pour ces 2 événements, il n'y a pas eu d'impact patient.

2.2.7 Défauts organisationnels

Cette typologie d'incident représente 3 déclarations en 2024. Ces incidents concernent des cornées (3 déclarations).

Prise en charge biologique donneur ou patient

Pour cet événement, il n'a pas été réalisé de qualification du donneur vis-à-vis du virus West Nile alors qu'il s'était déplacé dans une région identifiée à risque. Deux cornées ont été greffées, il n'y a pas eu de retour des médecins greffeurs ni de contrôle a posteriori.

Prise en charge clinique donneur ou patient

Pour l'un de ces événements, le receveur de cornée a présenté un échec de greffe qui a été corrélé à un choix inadéquat dans les caractéristiques de la cornée (le donneur avait des antécédents de kératotomie radiaire pour myopie).

Pour l'autre, il a été découvert au bloc que le greffon cornéen n'était pas adapté au receveur prévu pour cette greffe.

2.2.8 Autres

Deux événements relèvent de cette typologie.

Pour une déclaration, le transport de deux artères a été retardé du fait de l'interpellation du chauffeur par la gendarmerie. Un impératif d'horaire avait été donné pour ce transport. Bien qu'il soit en possession de tous les documents relatifs à ce transport spécifique, le chauffeur n'est pas autorisé à partir avant la fin du contrôle total des gendarmes. Le patient a attendu au bloc pendant ce temps.

Pour l'autre déclaration, il fait état de la mise en évidence de la présence d'*Aspergillus* dans la salle de prélèvement de tissus alors qu'un prélèvement de cornées et de peau a été réalisé dans cette même salle. Les cornées n'ont pas été qualifiées, il n'y a pas eu de retour d'informations de la part du CLB de la banque en charge des greffons cutanés.

IV. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance tissus

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à la biovigilance en novembre 2016, chaque correspondant local de biovigilance doit renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année N+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin de faciliter le remplissage de ce rapport, l'Agence de la biomédecine a établi un pré-rapport, pour la partie quantitative des déclarations, à partir des données enregistrées dans l'application Horus. Ce document est adressé aux CLB par la messagerie sécurisée du portail de l'Agence de la biomédecine.

Ce rapport comporte deux parties dont la première permet de vérifier et le cas échéant de mettre à jour les informations générales concernant les correspondants de biovigilance dans chaque établissement. L'autre partie permet d'identifier les incidents et les effets indésirables surveillés au sein de chaque établissement et de préciser les mesures correctives mises en place pour tendre à limiter tout risque de récurrence d'événements indésirables préalablement identifiés ou d'en diminuer les conséquences.

Il permet également de collecter des informations concernant les mesures correctives identifiées dans les suites d'une analyse approfondie rétrospective et mises en place dans les suites de la survenue récurrente d'événements indésirables.

Ces informations peuvent concerner des événements ayant fait l'objet de déclarations ou non.

Ce rapport permet également de collecter, le cas échéant, des informations concernant les mesures correctives mises en place dans les suites de la survenue récurrente d'événements indésirables dans les suites d'une analyse approfondie rétrospective.

Le Pôle Sécurité Qualité a recueilli 224 rapports sur 343 rapports envoyés.

Cinquante-trois centres ont indiqué surveiller au moins un type d'événement (incident ou effet indésirable). Par exemple, pour les effets ; les rejets de greffe, les échecs précoces de greffe, ...

Pour les incidents, les types d'événements sont extrêmement variés, à noter une importante part des contaminations.

Les outils de surveillance utilisés sont variés : fichiers Excel, applications de signalement internes à l'établissement, application de télédéclarations Horus ;

Concernant les méthodes d'analyse³⁴, les CLB répondants ont indiqué la réalisation pour les années 2023-2024 de :

- 3 RMM ;
- 58 auto inspections ;
- 5 audits ;
- 12 CREX ;
- 45 autres types d'analyse.

Concernant les mesures mises en place dans les suites d'événements, les CLB répondants ont indiqué la réalisation dans l'année 2024 de :

- Mesure concernant le donneur vivant ou le receveur : 2 fois ;
- Mise en place ou modification de procédures : 42 fois ;
- Mesures concernant l'équipement, le matériel : 24 fois ;
- Mesures concernant les locaux : 9 fois ;
- Sensibilisation / formation du personnel : 69 fois ;
- Mesures concernant le système d'information : 1 fois.

³⁴ Une méthode peut être utilisée pour analyser un ou plusieurs événements et plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour analyser un événement

Vigilance des cellules non reproductives (cellules souches hématopoïétiques)

I. Généralités

En 2024, 178 déclarations de biovigilance « cellules » (59 déclarations d'effets indésirables, 112 déclarations d'incidents, 4 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés et 3 déclarations hors champ) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

On constate une diminution du nombre de déclarations « cellules » par rapport à l'année 2023 ; cette diminution s'observe dans les catégories « hors champ » et « incident », en particulier les contaminations.

Figure 47 : Evolution du nombre de déclarations « cellules » entre 2020 et 2024

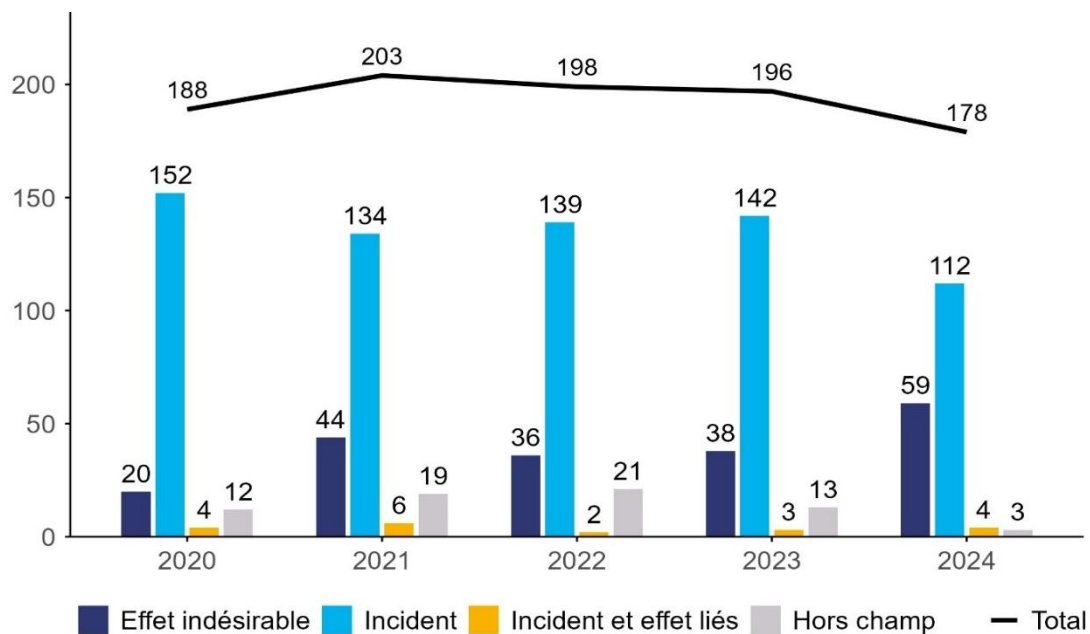
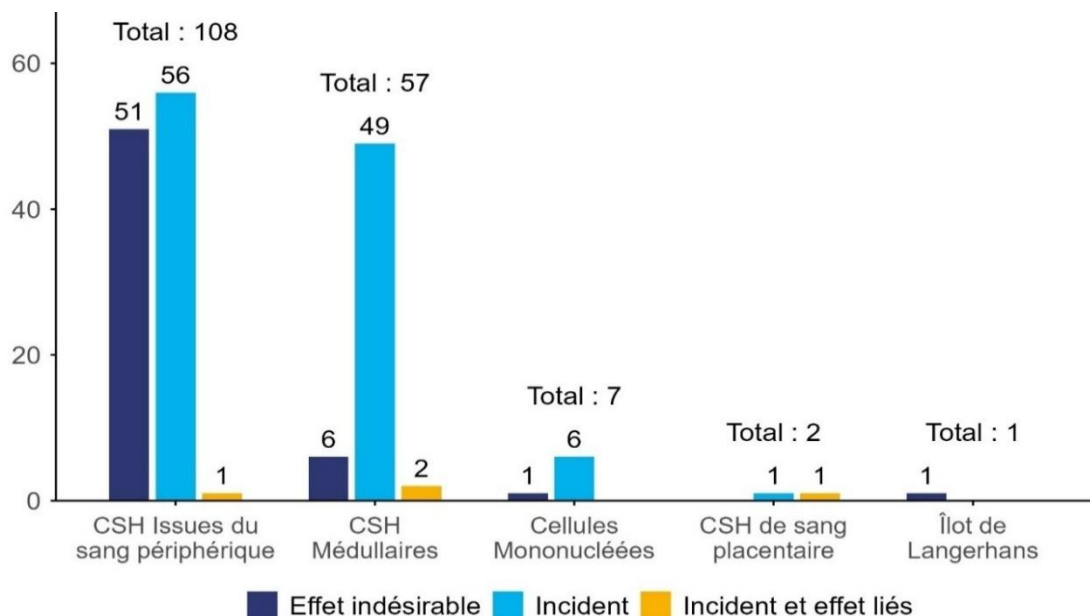


Figure 48 : Déclarations cellules en 2024 par type d'événement et type de cellules



II. Effets indésirables

1. Surveillance

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 :

- Élaborer un référentiel de risques pour les incidents et les effets indésirables post greffe ;
- Travailler à l'exploitation des données du système national des données de santé (SNDS) pour les événements indésirables post greffe ;
- Développer la bio-surveillance ;
- Mettre à jour les recommandations existantes à l'aide des données de biovigilance ;
- Animer le réseau des correspondants locaux de biovigilance ;
- Assurer l'exploitation des CUSUM.

Concernant le premier point, « 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 surveillance » a été débutée via le travail d'exploration du SNDS. Ce concept de surveillance a été présenté aux professionnels de la greffe lors du congrès de la SFGM-TC en novembre 2023.

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, de leur cause (liée au greffon, par exemple, transmission de maladie infectieuse ou de pathologie cancéreuse), ou 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 l'EBMT Registry (en remplacement de la base ProMISe).

Enfin, l'exploration du SNDS permet d'identifier les complications survenues au cours de l'hospitalisation initiale post greffe.

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.

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 premières 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 décidé d'utiliser les mêmes indicateurs que ceux identifiés avec les professionnels :

- Les séjours hospitaliers pour allogreffe de CSH (adultes ≥ 18 ans et durée ≥ 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

Ce travail est en cours au sein du Pôle Sécurité Qualité.

2. Déclarations

2.1 Chiffres clés

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), les cellules mononucléées sont exclues du calcul, le dénominateur n'étant pas disponible.

Cette importante sous-notification a justifié de la mise en place de l'ONIC (cf. Actions et groupes de travail du Pôle sécurité qualité Chapitre I. ONIC biovigilance cellules et saisie des données).

Figure 49 : Taux d'effets indésirables receveurs déclarés par type de greffons greffés

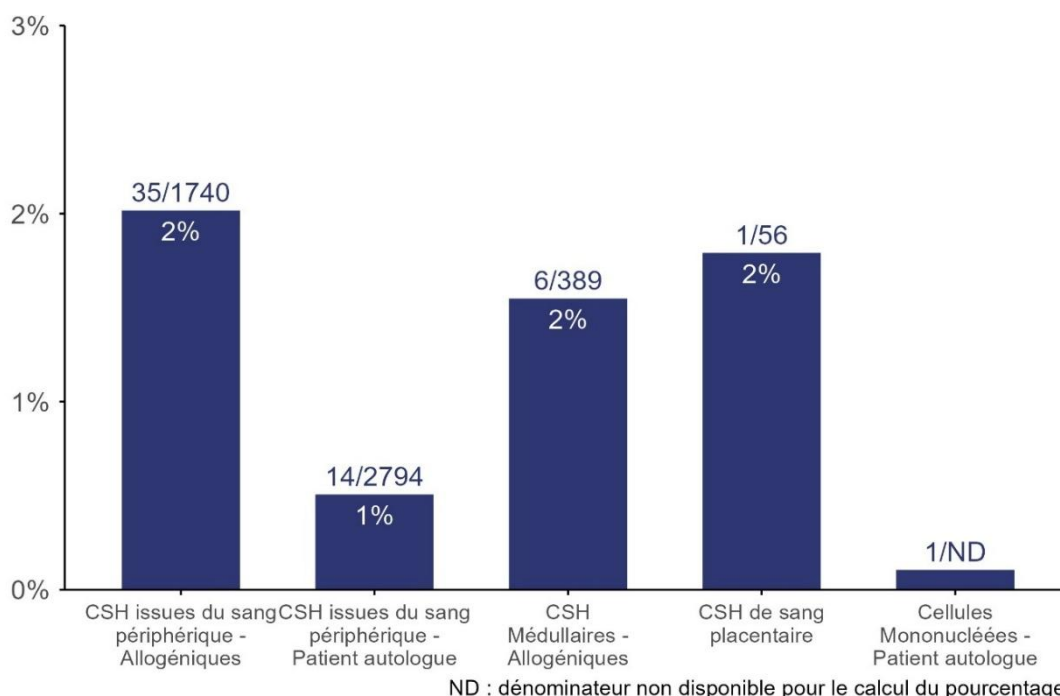
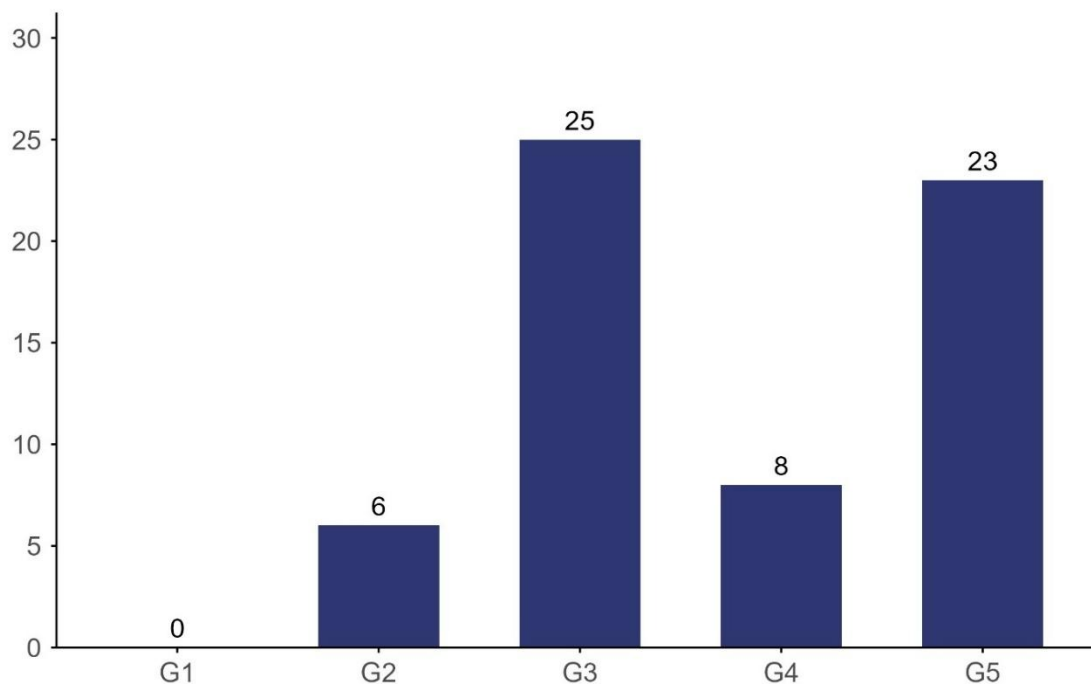


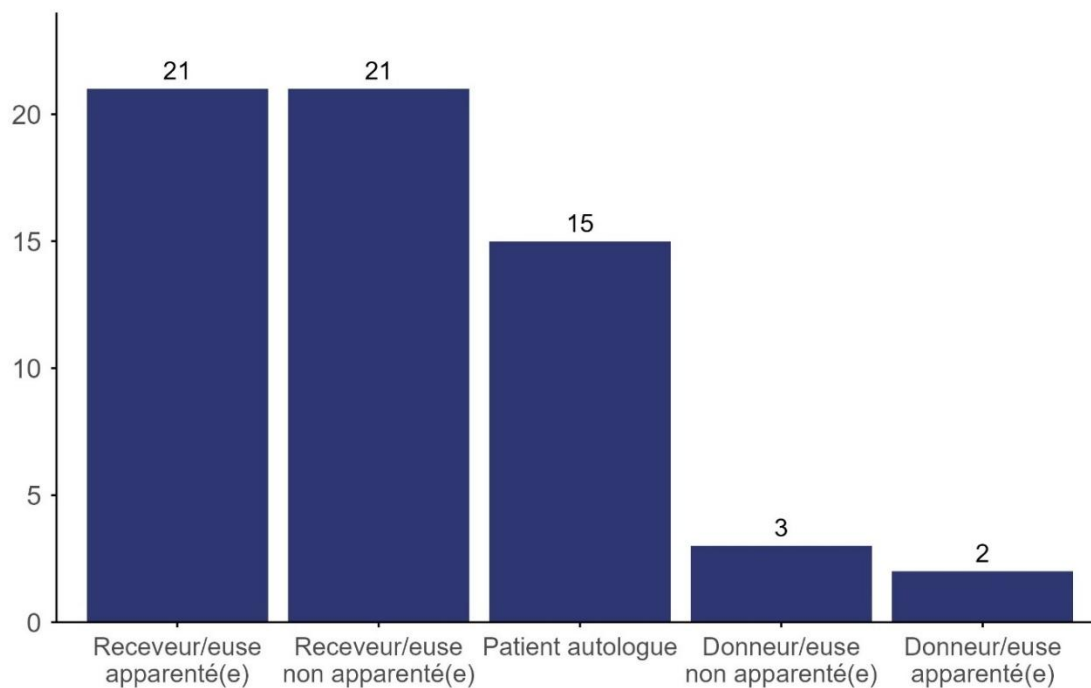
Figure 50 : Gravité des déclarations d'EI toutes populations concernées (donneur, receveur et patient autologue)



Les niveaux de gravité des effets indésirables (G1–G5) sont détaillés au chapitre 2.4 Gravité des effets indésirables.

2.2 Les EI par type de personnes concernées

Figure 51 : Déclarations cellules en 2024 par type de personnes concernées



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 et donneur), les effets indésirables déclarés seront distingués selon ces différentes catégories de personnes concernées dans la suite de ce chapitre.

2.2.1 Les EI donneurs

Tableau 46 : EI donneurs par SOC, PT (MedDRA) et type de cellules prélevées en 2024 (CSH et CMN)

EI par SOC ³⁵ (MedDra)	EI par PT ³⁶ (MedDra)	Nombre d'événements	
		CSH Issues du sang périphérique	CSH Médullaires
Affections du système immunitaire	Urticaire	1	0
	Sous-total	1	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	0	1
	Sous-total	0	1
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Lésion osseuse	0	1
	Sous-total	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	1	0
	Sous-total	1	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Cancer ovarien	1	0
	Sous-total	1	0

NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

Concernant la lésion osseuse déclarée pour un donneur non apparenté de CSH médullaires, elle est la conséquence de la rupture du trocart durant le prélèvement au bloc opératoire. Une deuxième intervention par les orthopédistes a été nécessaire pour retirer le bout distal de 2 cm fiché dans l'os iliaque gauche. L'évolution du donneur est favorable. Une déclaration de matériovigilance est effectuée en parallèle et le trocart impliqué envoyé au fabricant ; il n'est pas retrouvé d'anomalie sur ce dispositif.

Concernant l'urticaire déclarée pour une donneuse non apparentée de CSH périphériques, il est survenu pendant le prélèvement. L'imputabilité de survenue au GCSF a été exclue et l'événement a été reporté au correspondant de pharmacovigilance concernant l'ACDA. La donneuse a été contre-indiquée au don dans l'hypothèse d'un second don.

Concernant le malaise déclaré pour un donneur apparenté de CSH périphériques, il s'est accompagné de douleurs thoraciques. Le donneur a aussitôt été adressé aux urgences, où le bilan, notamment cardiaque, était normal ; il rentre à son domicile le même jour. A noter que le lendemain, il présente une infection virale (COVID).

Concernant le cancer ovarien déclaré pour une donneuse apparentée âgée de 30 ans au moment du don, il a été découvert 3 ans après celui-ci, en cours de grossesse. Une déclaration de pharmacovigilance a également été effectuée pour la mobilisation par GCSF. L'imputabilité de survenue a été jugée très faible.

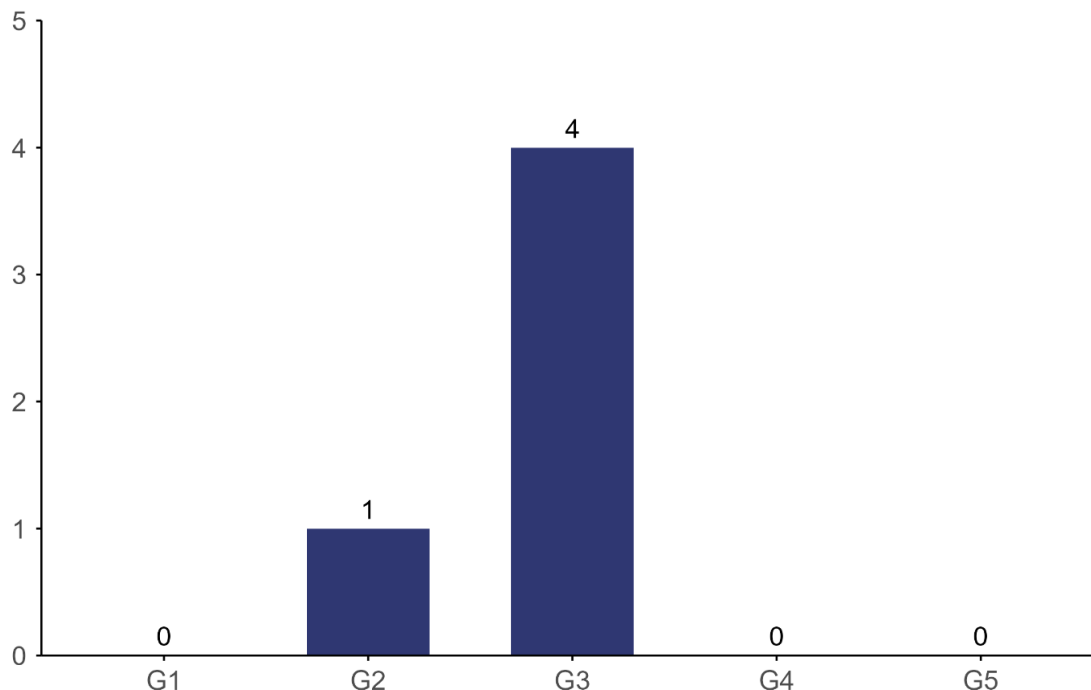
Enfin, concernant l'anémie déclarée pour une donneuse de CSH médullaires non apparentées prélevées pour l'export, elle est survenue au décours d'une erreur faite dans l'évaluation intermédiaire

³⁵ SOC : System organ class (MedDRA)

³⁶ PT : Preferred term (MedDRA)

de la quantité prélevée (erreur d'utilisation de la balance). La donneuse a été hospitalisée pour surveillance, l'anémie était modérée et elle est sortie après une journée d'observation.

Figure 52 : Nombre de déclarations d'effets indésirables « donneurs allogéniques » selon le niveau de gravité en 2024



2.2.2 Les effets indésirables receveurs allogéniques

Tableau 47 : Effets indésirables receveurs allogéniques déclarés en 2024

EI par SOC ³⁷ (MedDra)	EI par PT ³⁸ (MedDra)	Nombre d'événements		
		CSH Issues du sang périphérique	CSH Médullaires	CSH de sang placentaire
Infections et infestations	Bactériémie à Staphylocoque	1	0	0
	Bactériémie à entérocoque	1	0	0
	Choc septique	6	0	0
	Entérite	1	0	0
	Infection par CMV	1	0	0
	Infection à Aspergillus	2	0	0
	Infection à parvovirus	1	0	0
	Mucormycose	1	0	0
	Pneumonie bactérienne	1	0	0
	Septicémie	6	0	0
	Sous-total	21	0	0
Affections du système immunitaire	Maladie du greffon contre l'hôte	5	0	0
	Rejet de greffe de moelle osseuse	0	1	0
	Réaction post-transfusionnelle du greffon	2	0	0

³⁷ SOC : System organ class (MedDRA)

³⁸ PT : Preferred term (MedDRA)

EI par SOC ³⁷ (MedDra)	EI par PT ³⁸ (MedDra)	Nombre d'événements		
		CSH Issues du sang périphérique	CSH Médullaires	CSH de sang placentaire
	Syndrome de libération de cytokine	2	0	0
	Sous-total	9	1	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Encéphalopathie médicamenteuse	1	0	0
	Prise de greffe retardée	0	2	0
	Échec de prise de greffe	3	1	1
	Sous-total	4	3	1
Affections vasculaires	Maladie veino-occlusive	3	1	0
	Microangiopathie thrombotique	2	0	0
	Sous-total	5	1	0
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque	1	1	0
	Œdème pulmonaire aigu	1	0	0
	Syndrome cardiorénal	1	0	0
	Sous-total	3	1	0
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	1	0	0
	Sous-total	1	0	0
Affections du système nerveux	Leucoencéphalopathie	1	0	0
	Sous-total	1	0	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Syndrome d'activation des macrophages	1	0	0
	Sous-total	1	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Syndrome myélodysplasique	1	0	0
	Sous-total	1	0	0

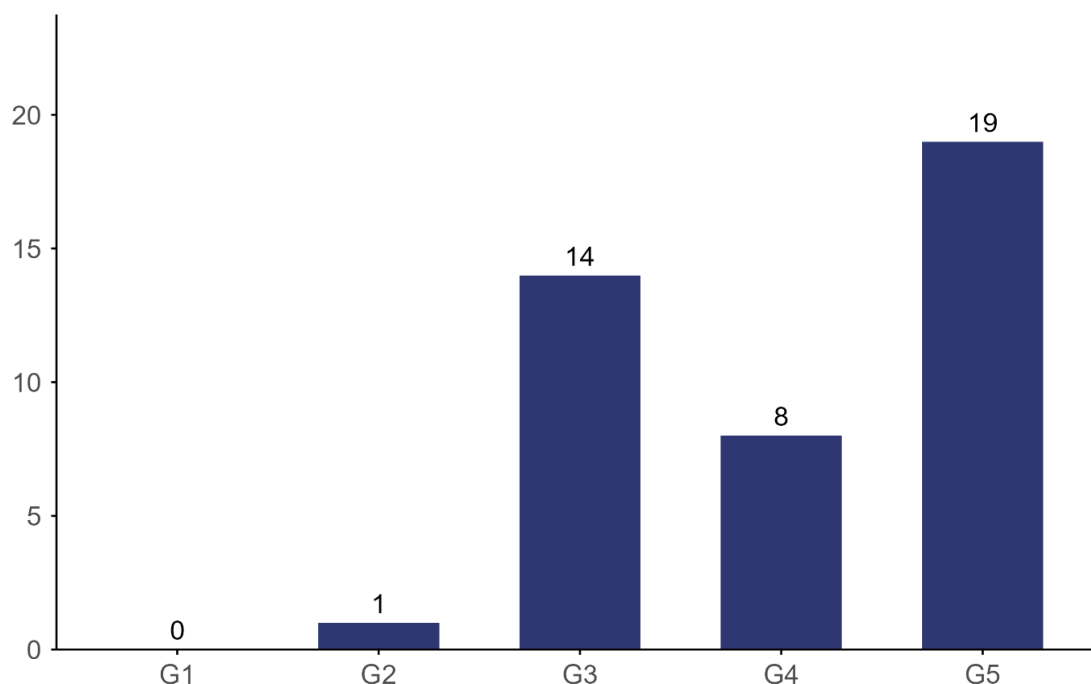
NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

Pour certains de ces événements, l'imputabilité de survenue est reliée à la qualité du greffon ou à la survenue préalable d'un incident pendant le processus.

Pour une des déclarations typées dans la catégorie « échec de prise de greffe », un incident a concerné les résultats du contrôle qualité du greffon issu d'une unité de sang placentaire. En effet, les résultats post décongélation, non conformes, ont été transmis au centre receveur deux mois et demi après la greffe. La viabilité des CD34+ était basse (autour de 30%), le rendement autour de 60% et aucune pousse de progéniteurs n'a été constatée. La patiente est décédée à J30 de la greffe, il n'y a jamais eu de sortie d'aplasie, avec des besoins transfusionnels quotidiens. Une RMM a été mise en place ; y ont assisté les professionnels du service clinique et de l'unité de thérapie cellulaire, un ingénieur qualité et le médecin coordonnateur de la gestion des risques. Après analyse de l'événement selon la méthode ALARM, les différentes causes de survenue ont été identifiées et un plan d'actions correctives a été mis en place.

Pour la déclaration typée « infection au parvovirus », il est établi que la transmission de ce pathogène a été faite par le greffon. En effet, juste après la greffe, le registre France Greffe de Moelle est informé par le centre donneur que le lendemain du prélèvement, le donneur a été diagnostiqué positif au parvovirus B19. Une PCR parvovirus est réalisée sur un tube de sérothèque du greffon qui est revenue positive. La receveuse a présenté une éruption cutanée à J3 post greffe et a été traitée par immunoglobulines pendant 5 jours. Son évolution clinique est favorable.

Figure 53 : Nombre de déclarations effets indésirables « receveurs allogéniques » selon le niveau de gravité en 2024



2.2.3 Les EI patients autologues

Les patients autologues peuvent présenter des effets indésirables, soit au moment du prélèvement (CSP pour autogreffe, 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.

Tableau 48 : EI cellules patients autologues par SOC et par PT en 2024

EI par SOC ³⁹ (MedDra)	EI par PT ⁴⁰ (MedDra)	Nombre d'événements	
		CSH Issues du sang périphérique	Cellules Mononucléées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	1	0
	Malaise	3	0
	Sous-total	4	0
Affections vasculaires	Maladie veino-occlusive	3	0
	Sous-total	3	0
Infections et infestations	Choc septique	2	0
	Pneumonie à Legionella	1	0
	Infection à métapneumovirus	1	0
	Sous-total	3	0
Affections du système immunitaire	Allergie	1	0
	Réaction post-transfusionnelle du greffon	1	0
	Sous-total	2	0

³⁹ SOC : System organ class (MedDRA)

⁴⁰ PT : Preferred term (MedDRA)

EI par SOC ³⁹ (MedDra)	EI par PT ⁴⁰ (MedDra)	Nombre d'événements	
		CSH Issues du sang périphérique	Cellules Mononucléées
Affections psychiatriques	Crise d'angoisse	1	1
	Sous-total	1	1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion vasculaire	1	0
	Sous-total	1	0
* Événement survenu au prélèvement			

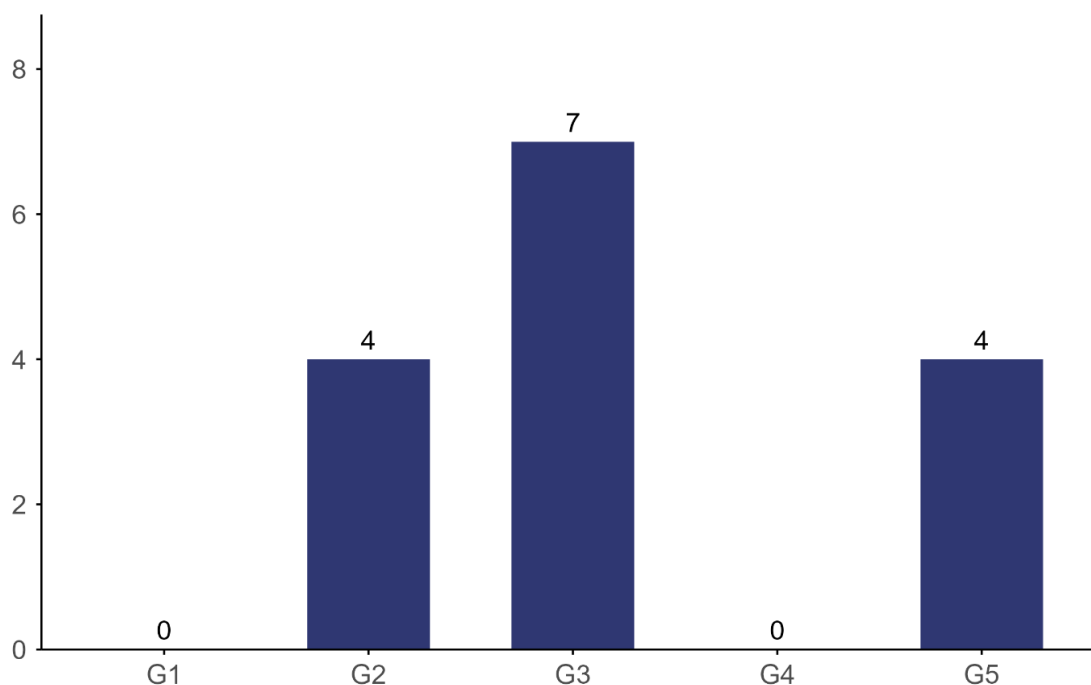
NB : plusieurs effets indésirables possibles pour une même déclaration.

Comme pour les effets indésirables déclarés en post greffe allogénique de CSH, ceux décrits en post greffe autologue sont rarement isolés. Le plus souvent, c'est une cascade d'événements qui est décrite, soit découlant les uns des autres, soit survenant en parallèle ; sauf lorsqu'ils surviennent au décours immédiat de l'administration du produit de thérapie cellulaire.

A noter une spécificité des événements indésirables post greffe de CSH autologues à type de réactions neurologiques dont il n'existe pas de typage spécifique sur le thesaurus utilisé, medDRA. Ainsi, à ce jour, ces événements sont typés avec l'item « Réaction post-transfusionnelle du greffon ». Ces événements ont déjà fait l'objet d'une enquête puis d'un courrier de recommandations adressées aux équipes en 2006 (le courrier est en copie en annexe du rapport).

Concernant les EI déclarés au prélèvement, le type d'événements déclarés se superpose aux EI donneurs allogéniques ; la gravité peut parfois être plus grave chez les patients autologues pour lesquels la condition clinique au moment du prélèvement est généralement moins bonne que pour les donneurs allogéniques.

Figure 54 : Nombre de déclarations effets indésirables « patients autologues » selon le niveau de gravité en 2024



III. Incidents

1. Surveillance

Les rendements bas post 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 dans l'application Horus les incidents concernant un faible rendement en cellules CD34+ observé 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 process.

C'est pourquoi une enquête biannuelle est adressée aux responsables des unités de thérapie cellulaire, qui renseignent le nombre de greffons de cellules souches périphériques autologues décongelés, avec et sans 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)
- Quantité en CD34+ < 2.106/kg patient après décongélation

En 2024, il n'y a pas eu d'envoi du questionnaire ; celui-ci sera adressé aux UTC en 2026 pour les résultats des années 2024-2025.

2. Déclarations

2.1 Chiffres clés

Le nombre total d'incidents et d'effets liés « Cellules » déclarés au cours de l'année 2024 est de 116 déclarations.

Figure 55 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par type de source cellulaire en 2024

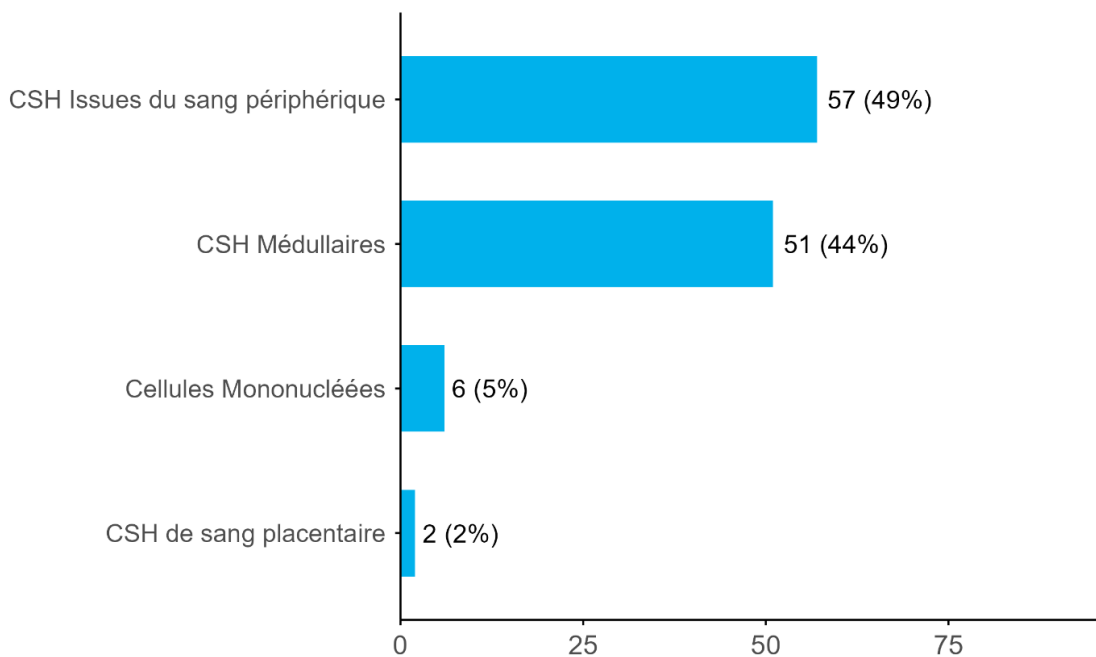
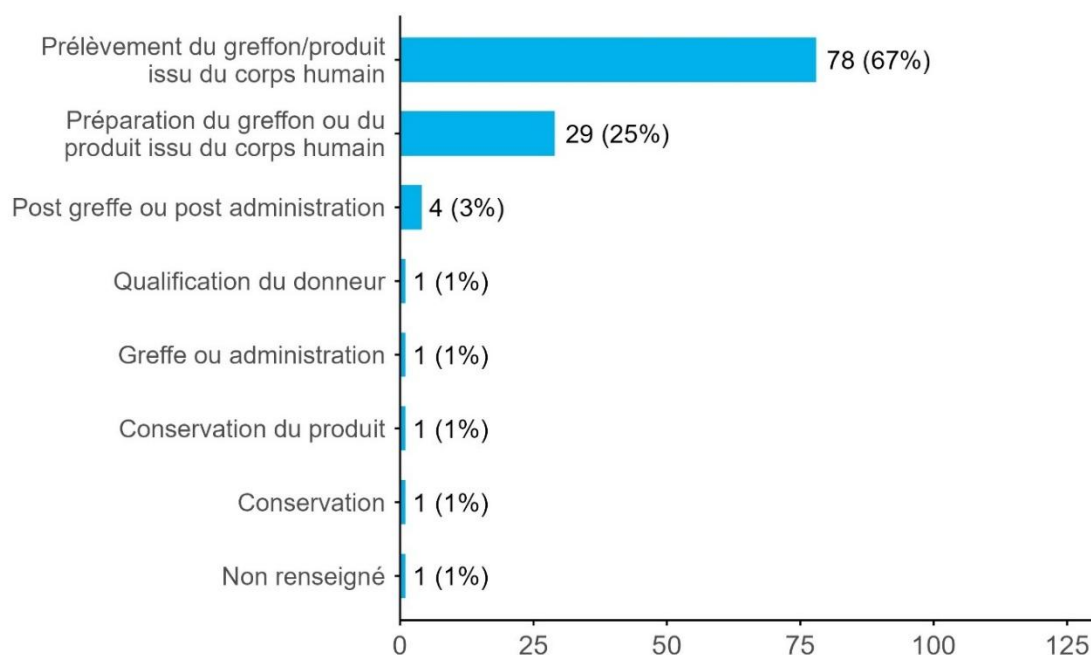
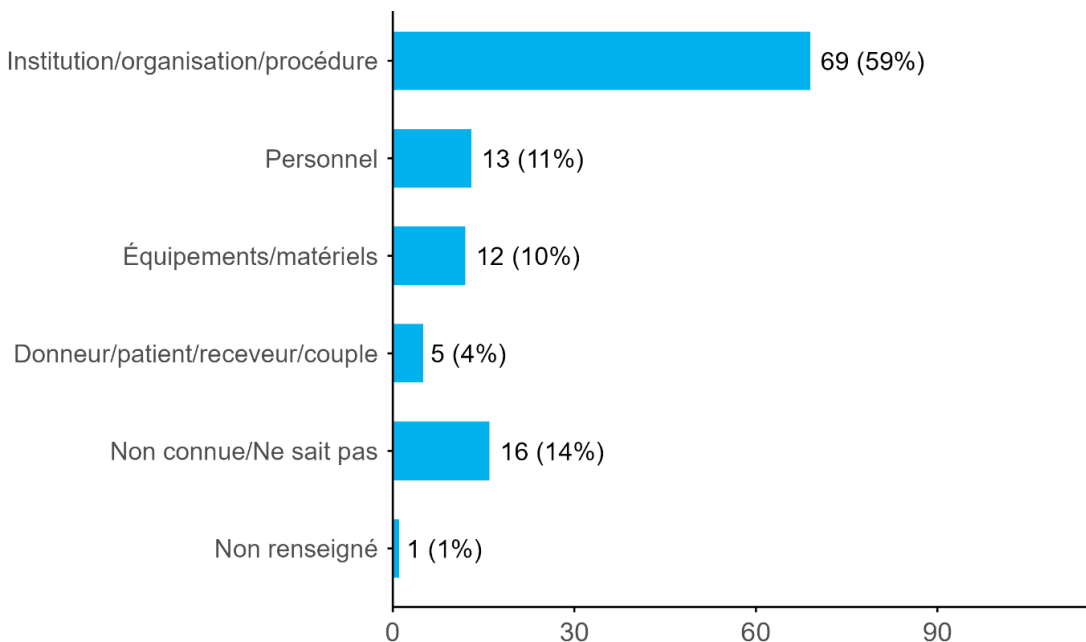


Figure 56 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par étape de survenue en 2024



Quand l'étape de survenue n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident.

Figure 57 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par cause principale en 2024



2.2 Répartition des incidents cellules par typologie d'incidents

Tableau 49 : Nombre de déclarations d'incidents « cellules » par typologie d'incidents en 2024

Typologie d'incidents cellules	Nombre (%)
Contamination	67 (58%)
- Du produit	67
Défauts qualité	17 (15%)
Erreur technique ou erreur de manipulation	11 (9%)
Matériels défectueux	10 (9%)
Anomalies de fonctionnement	5 (4%)
- Appareil de montée et de descente en température	3
- Centrifugeuse	1
- Séparateur cellulaire	1
Information post don	4 (3%)
- Infection	2
- Cancer	1
- Génétique	1
Anomalies lors du processus d'identification	1 (<1%)
Défauts organisationnels	1 (<1%)
- Dans la prise en charge biologique donneur ou patient	
Total	116

2.2.1 Contaminations infectieuses

Cette typologie d'incident représente 67 déclarations en 2024.

En 2024, afin d'harmoniser les données recueillies pour ces événements, l'Agence de la biomédecine a continué la gestion de ces événements via l'envoi d'un questionnaire.

Ainsi, en 2024, le CLB doit toujours faire une déclaration sur Horus. Le lien de l'enquête lui est envoyé via la rubrique « Echanges » de l'application. Les résultats de l'enquête 2024 se trouvent en annexe (Annexe II). Cette méthodologie sera reconduite en 2025 ; il sera alors possible de saisir les résultats de l'analyse directement dans l'application via un formulaire dédié.

A noter que pour deux de ces événements, il a été estimé que la contamination était survenue sur les échantillons de contrôle.

2.2.2 Défauts qualité

Cette typologie d'incident représente 17 déclarations en 2024.

La majorité de ces événements (12 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 2024, cela concerne des greffons médullaires (3 déclarations, dont 2 CSH non apparentées importées et 1 CSH apparentées) et des greffons de CSP (9 déclarations dont 5 CSP non apparentées importées et 4 CSP apparentées). Pour quasi tous ces événements, il existe une discordance de poids donneur/receveur en défaveur du receveur. Il n'y a pas eu d'effet indésirable receveurs.

Deux autres déclarations concernent la constatation d'un rendement en CD34+ inférieur aux spécificités attendues et validées par l'UTC pour des greffons allogéniques. Pour un incident, il s'agit d'un greffon de CSH médullaires ayant présenté un rendement bas après désérythrocytation. Il n'y a pas eu d'impact patient, après analyse il a été mis en évidence un trait drépanocytaire chez le donneur apparenté. Pour l'autre incident, il s'agit de la constatation d'un rendement bas d'un greffon de CSH de sang placentaire après décongélation et de l'absence de pousse de progéniteurs. Il n'a pas été retrouvé de cause expliquant ces résultats. Les résultats de ce contrôle qualité ont été envoyés avec retard à l'équipe de greffe. La patiente est décédée à J30 de la greffe (cet événement est décrit dans le chapitre IV.3.2.3). Les EI receveurs allogéniques.

Trois autres déclarations concernent la constatation de la présence de débris cellulaire et de caillots présents dans une poche de CSP autologues en fin de perfusion du greffon. Ces 3 événements sont survenus dans le même établissement, mais à des étapes différentes (pendant le prélèvement, à l'arrivée à l'UTC et en fin de perfusion du greffon). Aucune cause n'a été retrouvée par l'établissement.

Il n'y a pas eu en 2024 de déclarations concernant un rendement bas en post décongélation de greffons de CSP autologues. Les professionnels ont bien adhéré à la méthodologie d'analyse de ces événements mise-en-place depuis le 1er janvier 2023. En effet, il n'est plus nécessaire de déclarer via l'application Horus 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.

2.2.3 Erreur technique ou erreur de manipulation

Cette typologie d'incident représente 11 déclarations en 2024.

Il s'agit le plus souvent d'incidents tels que des maladroites lors de la préparation des produits de thérapie cellulaire. La première cause de survenue alors identifiée est la cause « personnel ». Cette constatation ne doit toutefois pas laisser sous-entendre que seule une action corrective individuelle est nécessaire. Si la fréquence de ce type d'incident est augmentée dans un établissement, il est important de revoir les procédures en place pour voir si elles sont toujours adaptées aux activités, aux lieux et aux effectifs.

En 2024, il y a eu 3 déclarations concernant des poches de PTC tombées (dans la cuve ou sur le sol) pendant leur manipulation. Il n'y a pas eu d'impact patient.

Pour 4 déclarations, il y a eu des erreurs de manipulation : rupture du trocart pendant un prélèvement de CSH médullaires (l'EI corrélé à cet incident est décrit dans le chapitre « IV.3.2.2 Les EI donneurs allogéniques »), erreur dans la pose du kit de cytophérèse, désolidarisation d'une tubulure au moment de l'administration du greffon, suremballage de poches abîmées suite à un choc (2 déclarations).

Deux incidents sont le fait d'erreurs dans la quantification cellulaire de greffons : pour une déclaration, du fait d'une erreur dans l'échantillonnage, pour l'autre d'une erreur d'utilisation de la balance (greffon de CSH médullaire) au bloc opératoire (l'EI corrélé à cet incident est décrit dans le chapitre « IV.3.2.2 Les EI donneurs allogéniques »).

Enfin, un incident est le fait d'une erreur à l'arrivée d'un greffon et pour lequel la procédure de conservation n'a pas été respectée.

Pour cette catégorie d'événements, isolés quand ils sont examinés au sein des établissements où ils surviennent, les conséquences patients ou donneurs sont très variées : hospitalisation pour certains (cf. deux EI décrits), nécessité d'un nouveau prélèvement ou aucun impact.

2.2.4 Matériels défectueux

Cette typologie d'incident représente 10 déclarations en 2024.

Cette catégorie est essentiellement représentée par des incidents concernant des ruptures des kits de lavage des produits de thérapie cellulaire (6 déclarations) ; pour les déclarations restantes, il s'agit de fuites constatées au niveau de la poche. Ces déclarations ont quasi concerné tous les types de produits de thérapie cellulaire (allogénique, autologue, CSH périphériques, CSH placentaires, DLI).

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

La plupart de ces incidents n'ont pas entraîné d'impact sur le greffon (perte minime de produit, absence de contamination bactérienne du produit) ni sur l'évolution clinique du receveur, sauf pour une déclaration où il a été décrit, une perte totale du produit de DLI concerné.

2.2.5 Anomalies de fonctionnement d'une machine au décours d'un process

Cette typologie d'incident représente 5 déclarations en 2024. Ces événements relèvent de deux types de survenue : soit une des procédures d'utilisation de l'appareil n'a pas été correctement effectuée, soit l'appareil présente un dysfonctionnement intrinsèque.

Appareil de montée et de descente en température (3 déclarations)

Pour deux incidents, la procédure d'utilisation de l'appareil n'a pas été respectée. Dans un cas, la vanne d'azote de l'automate de descente en température n'a pas été ouverte en début de procédure. Les

cellules sont restées pendant 1 heure à température ambiante au contact du DMSO. Cet événement a concerné les poches de deux patients. Pour l'autre cas, le technicien a fait une erreur en sélectionnant le programme de congélation de deux greffons autologues pour deux patients. Il a fallu les reprélever, les greffons obtenus étaient conformes et l'évolution du patient favorable.

Pour cet incident, l'appareil de congélation est tombé en panne alors qu'un cycle a été débuté. Il a été constaté que le réservoir d'azote n'était pas assez rempli. Le niveau de remplissage a insuffisamment été évalué en ne tenant compte que d'un seul des indicateurs habituels.

Centrifugeuse (1 déclaration)

Pour cet incident, l'automate est tombé en panne dès le début de la procédure, le produit n'avait pas encore été préparé, la poche a pu être entièrement récupérée et lavée par méthode manuelle par centrifugation. Cette machine a été remplacée.

Séparateur cellulaire (1 déclaration)

Pour cet incident, la machine a été interrompue du fait de l'activation non attendue du bouton "sortie surnageant" lors de l'étape de désérythrocytation d'un greffon de CSH médullaire. Le produit de thérapie cellulaire a pu être récupéré et préparé sur une autre machine. La machine a été adressée en retour fabricant.

2.2.6 Information post don

Cette typologie d'incident représente 4 déclarations en 2024.

Information post don-Cancer (2 déclarations)

Il s'agit de la découverte d'un cancer ovarien en cours de grossesse chez une donneuse de CSH périphériques de 30 ans, 3 ans après le don. Elle n'a pas d'antécédent personnel notable. Elle a été mobilisée par GCSF (neupogen) par 10mg/kg/J pendant 5 jours au moment du don. Cette information a été transmise au centre de greffe.

Cet événement est également considéré comme un EI pour la donneuse.

Une déclaration de pharmacovigilance a été réalisée, en voici les conclusions :

« A ce jour, cet effet indésirable n'est pas rapporté dans le RCP de ce produit, ni dans la base de données américaine DrugDex®. De même, dans la base nationale de pharmacovigilance, aucun cas de cancer ovarien n'a été rapporté avec ce produit. Enfin, si dans la base OMS, une dizaine de cas a été enregistrée, ces cas sont peu contributifs. En effet, 4 cas correspondent à des personnes qui présentaient déjà un cancer ovarien avant traitement par filgrastim, 4 autres cas correspondent à des personnes qui suivaient une chimiothérapie pour un cancer (facteur confondant) et les 2 cas restants sont très peu documentés, l'un deux étant un signalement réalisé par le patient lui-même, sans validation médicale. Aussi, sur les données bibliographiques (imputabilité extrinsèque), il n'y a pas d'argument pour orienter vers un éventuel lien. »

Il n'est pas envisagé de suivi spécifique pour le receveur.

Information post don-Génétique (1 déclaration)

Il s'agit de la découverte d'une anomalie génétique constitutionnelle BRCA1 / BRCA2 dans le contexte d'une enquête familiale d'un donneur non apparenté (CSH périphériques).

Information post don-Infection (2 déclarations)

Pour une déclaration, il est trouvé, lors du bilan de qualification du donneur, des résultats de la sérologie EBV douteux. La PCR de contrôle pour EBV n'est réalisée que le jour du prélèvement du donneur. Le résultat, positif, est transmis le lendemain au service de greffe alors que le greffon a déjà été infusé.

Les différentes analyses de la PCR EBV chez le receveur sur les semaines suivantes ont toujours été négatives, le receveur est sorti d'aplasie à J26.

Pour l'autre déclaration, il s'agit de la découverte d'un DGV hépatite E positif chez une patiente prélevée pour des CSP autologues.

Cet événement est à la limite du champ de la biovigilance. En effet, pour cet événement, le résultat initial concernant l'hépatite E était négatif, mais le compte-rendu n'a pas été envoyé au médecin préleveur ; de ce fait, un nouveau test a été prescrit qui a été réalisé le jour du prélèvement. Les résultats hépatite E sont alors revenus positifs en PCR.

Le greffon n'a pas été conservé, la patiente a été reprélevée après que la PCR hépatite E soit devenue négative.

2.2.7 Autres typologies des incidents cellules

Défauts organisationnels_Prise en charge biologique ou imagerie donneur ou patient

Il s'agit de la survenue d'une erreur d'interprétation HLA d'un donneur de CSH allogénique non apparenté. Cette erreur est découverte à l'occasion de la reprise des données HLA pour une étude nationale. Le typage HLA du donneur a été interprété comme étant phéno-identique 10/10 alors que la compatibilité était finalement de 9/10. Le patient allogreffé pour LAM a présenté une GVH cutanée et digestive grade IV, cortico-résistante traitée par Ruxolitinib ; son évolution clinique est favorable, le receveur est en rémission complète avec chimérisme donneur >99%. Une RMM a été mise en place et des mesures identifiées.

Anomalies lors du processus d'identification (1 déclaration)

Il s'agit de la destruction erronée d'un greffon de CSP autologues suite à la confusion de deux dossiers de patients homonymes. Il reste des poches au patient dont la poche a été détruite par erreur.

IV. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance cellules

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à la biovigilance en novembre 2016, chaque correspondant local de biovigilance doit renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année N+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin de faciliter le remplissage de ce rapport, l'Agence de la biomédecine a établi un pré-rapport, pour la partie quantitative des déclarations, à partir des données enregistrées dans l'application Horus. Ce document est adressé aux CLB par la messagerie sécurisée du portail de l'Agence de la biomédecine.

Ce pré-rapport comporte deux parties dont la première permet de vérifier et le cas échéant de mettre à jour les informations générales concernant les correspondants de biovigilance dans chaque établissement. L'autre partie permet d'identifier les incidents et les effets indésirables surveillés au sein de chaque établissement et de préciser les mesures correctives mises en place pour tendre à limiter tout risque de récurrence d'événements indésirables préalablement identifiés ou d'en diminuer les conséquences.

Ces informations peuvent concerner des événements ayant fait l'objet de déclarations ou non.

Ce rapport permet également de collecter, le cas échéant, des informations concernant les mesures correctives mises en place dans les suites d'une analyse approfondie rétrospective pour éviter de la survenue récurrente d'événements indésirables.

Le Pôle Sécurité Qualité a recueilli 85 rapports sur 112 rapports envoyés.

Trente-neuf centres ont indiqué surveiller au moins un type d'événement (incident ou effet indésirable). Par exemple, pour les effets ; la survenue d'une aspergillose post greffe, les décès précoces, les infections des cathéters centraux, la survenue de microangiopathie thrombotique, des événements donneurs... Pour les incidents, il s'agit des incidents de transports des greffons, des rendements de récupération cellulaire après désérythrocytation, ...

Les outils de surveillance utilisés sont variés : fichiers Excel, applications de signalement internes à l'établissement, application de télédéclarations Horus ;

Concernant les méthodes d'analyse⁴¹, les CLB répondants ont indiqué la réalisation pour les années 2023-2024 de :

- 13 RMM ;
- 19 auto inspections ;
- 4 audits ;
- 8 CREX ;
- 42 autres types d'analyse (comité Jacie⁴², RCP, revue des dossiers, ...)

Concernant les mesures mises en place dans les suites d'événements, les CLB répondants ont indiqué la réalisation pour les années 2023-2024 de :

- Mesure concernant le donneur vivant ou le receveur : 21 fois ;
- Mise en place ou modification de procédures : 22 fois ;
- Mesures concernant l'équipement, le matériel : 6 fois ;
- Mesures concernant les locaux : 1 fois ;
- Sensibilisation / formation du personnel : 46 fois ;
- Mesures concernant le système d'information : 5 fois.

⁴¹ Une méthode peut être utilisée pour analyser un ou plusieurs événements et plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour analyser un événement

⁴² Le comité JACIE est une instance transversale de pilotage qualité des activités de greffe et de thérapie cellulaire, conforme aux standards JACIE (Joint Accreditation Committee ISTC EBMT)

Vigilance des cellules non reproductives (autres cellules dont îlots de Langerhans)

En 2024, une déclaration concernant des îlots de Langerhans a été rapportée à l'Agence de la biomédecine. Cet événement correspondait à un effet indésirable neurologique post greffe associé à une infection par le JC virus dont l'imputabilité de survenue au greffon n'a pas été établie.

A noter, que le signalement de cet événement comportait initialement une erreur sur les identifiants donneur. Cette déclaration a été clôturée et l'événement signalé à nouveau, avec les bons identifiants en 2025.

Vigilance du lait maternel à usage thérapeutique

I. Bilan des déclarations

En 2024, 3 déclarations de biovigilance « lait » ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine. Après évaluation, aucune déclaration n'a été typée « hors champ » contrairement aux années précédentes. Cela témoigne d'une meilleure identification des événements à déclarer par les CLB lait suite à la réunion d'information organisée en 2024 à ce sujet.

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 2024.

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

- A l'étape de la préparation (1 déclaration) : allongement du temps de pasteurisation et diminution possible de la qualité du lait,
- A l'étape de la conservation (2 déclarations) : problématique de réfrigérateurs.

II. Rapport annuel des correspondants locaux de biovigilance lait maternel à usage thérapeutique

Depuis la mise en place du nouveau décret relatif à la biovigilance en novembre 2016, chaque correspondant local de biovigilance doit renseigner un rapport annuel à adresser à l'Agence de la biomédecine au plus tard le 31 mars de l'année N+1 conformément au point 9 de l'article R.2142-47. Afin de faciliter le remplissage de ce rapport, l'Agence de la biomédecine a établi un pré-rapport, pour la partie quantitative des déclarations, à partir des données enregistrées dans l'application Horus. Ce document est adressé aux CLB par la messagerie sécurisée du portail de l'Agence de la biomédecine.

Ce rapport comporte deux parties dont la première permet de vérifier et le cas échéant de mettre à jour les informations générales concernant les correspondants de biovigilance dans chaque établissement. L'autre partie permet d'identifier les incidents et les effets indésirables surveillés au sein de chaque établissement et de préciser les mesures correctives mises en place pour tendre à limiter tout risque de récurrence d'événements indésirables préalablement identifiés ou d'en diminuer les conséquences.

Ce rapport permet également de collecter, le cas échéant, des informations concernant les mesures correctives mises en place dans les suites d'une analyse approfondie rétrospective pour éviter la survenue récurrente d'événements indésirables.

Le Pôle Sécurité Qualité a recueilli 55 rapports sur 91 rapports envoyés.

Vingt centres ont indiqué surveiller au moins un type d'événement.

Les outils de surveillance utilisés sont variés : fichiers Excel, applications de signalement internes à l'établissement, application de télédéclarations Horus, mais également les suivis des appareils utilisés notamment au sein des lactariums.

Concernant les méthodes d'analyse, les CLB répondants ont indiqué la réalisation pour les années 2023 et 2024 de :

- 1 RMM ;
- 17 auto inspections ;
- 12 audits ;

- 18 CREX ;
- 8 autres types d'analyse : 8

Concernant les mesures mises en place dans les suites d'événements, les CLB répondants ont indiqué la réalisation dans l'année 2024 de :

- Mesure concernant le donneur vivant ou le receveur : 4 fois ;
- Mise en place ou modification de procédures : 17 fois ;
- Mesures concernant l'équipement, le matériel : 21 fois ;
- Mesures concernant les locaux : 3 fois ;
- Sensibilisation / formation du personnel : 30 fois ;
- Mesures concernant le système d'information : 2 fois.

Actions et groupes de travail du pôle Sécurité Qualité

I. ONIC biovigilance cellules et saisie des données

Le plan ministériel 2022-2026 pour le prélèvement et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a défini sept grandes orientations prioritaires, dont le renforcement de la biovigilance dans le domaine du prélèvement et de la greffe de CSH. La biovigilance est un système de surveillance garantissant la sécurité et la qualité des produits issus du corps humain tout au long de leur chaîne d'utilisation, par l'identification des événements indésirables graves et la mise en place de mesures correctives. Elle est définie dans le Code de santé publique (Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation). Une analyse des rapports annuels de biovigilance publiés par l'Agence de la biomédecine a montré une absence ou une très faible déclaration d'événements indésirables dans plusieurs centres d'allogreffe de CSH, montrant soit une difficulté des professionnels dans la mise en œuvre du dispositif biovigilance soit une non adhésion au dispositif règlementaire et ainsi une sous-notification de ces centres.

Ainsi, une analyse rétrospective a été réalisée en 2024 sur l'année N-1 afin d'évaluer le nombre de déclarations de biovigilance en fonction de l'activité de greffe de CSH. L'ensemble des centres de greffe adultes a été inclus. Les données issues du rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe de l'Agence de la biomédecine et de l'application de télédéclaration de biovigilance ont été croisées. Cette approche a permis d'identifier les centres présentant un faible taux ou une absence totale de déclaration malgré une activité clinique importante.

Une dizaine de centres n'a transmis aucune déclaration d'événement indésirable, malgré une activité de greffe parfois soutenue. Ces centres affichaient des volumes d'activité comparables à ceux d'autres établissements déclarants. Ce constat révèle une sous-déclaration significative.

Plusieurs causes possibles ont été identifiées : défaut de sensibilisation des équipes au dispositif de biovigilance, absence de référent local en charge de la biovigilance, ou méconnaissance des procédures de déclaration.

La CNPIC (Commission Nationale d'inspection contrôle présidée par l'IGAS) a approuvé en 2024 une ONIC (Orientation Nationale d'inspection contrôle). Les inspections seront menées conjointement par un pool restreint d'inspecteurs ARS et ABM.

II. Ouverture de l'application Horus

L'Agence de la biomédecine hébergeait deux applications de télédéclaration : AMPVigie pour l'AMP vigilance et BIOVigie pour la biovigilance. L'outil de télédéclaration BIOVigie est ouvert aux professionnels depuis 2018. Ces applications permettaient aux correspondants locaux de vigilance, (CLA et CLB) d'effectuer des déclarations dématérialisées et d'y renseigner les mesures correctives mises en œuvre dans les suites de l'événement.

En mars 2024, l'Agence a lancé l'application Horus qui fusionne ces deux anciennes plateformes. Ce choix répond à un double objectif : moderniser les outils et se conformer aux normes européennes, selon lesquelles la biovigilance doit englober les deux catégories.

Cette application a été développée en collaboration étroite entre le Pôle Sécurité Qualité et le Pôle des données, avec le soutien de la Direction des systèmes d'information.

Dix sessions de formation en ligne à destination des utilisateurs ont accompagné le lancement de Horus.

L'ensemble des déclarations déjà effectuées entre le 1^{er} janvier 2024 et la fermeture d'AMPVigie et de BIOVigie ont été ressaisies sur la nouvelle application. Une procédure dégradée par mail a été mise en place pour la gestion des déclarations effectuées en 2023 et encore en cours d'évaluation.

III. Mise à jour des recommandations thromboses et AMP vigilance

En 2013, l'Agence de la biomédecine a publié les recommandations concernant la prévention et la prise en charge des thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP)⁴³.

Des effets indésirables à type de thromboses artérielles ou veineuses sont encore régulièrement rapportés dans le système d'AMP vigilance. Entre 2018 et 2019, deux décès ont été rapportés. Le profil des patientes prises en charge a évolué tant sur le plan clinique (indication, âge, ...) que sur les facteurs de risque (déplacements à longues distances dans le cadre de déplacements de loisirs, mais aussi par nécessité de leur prise en charge en AMP).

Enfin, deux études françaises menées dans le système national des données de santé (SNDS) ont étudié les complications post-AMP. La première⁴⁴ s'est intéressée aux événements thrombo-emboliques veineux et artériels survenus entre 2013 et 2015 et a conclu que la prise en charge en AMP favorise la survenue d'événements thrombotiques. Une deuxième étude⁴⁵ a confirmé ces résultats en montrant que le risque de thrombose veineuse augmentait significativement après la stimulation ovarienne, quelle que soit l'issue de la tentative, avec une incidence plus élevée en cas de grossesse. Ces données ont été présentées à plusieurs reprises aux professionnels de l'AMP lors de congrès ou au sein des groupes de travail AMP (comité de vigilance -COVI -AMP, ...) en place à l'Agence de la biomédecine.

C'est pourquoi, l'Agence de la biomédecine, à la demande des professionnels, a considéré qu'il était opportun de faire une mise à jour des recommandations de 2013 et d'y apporter des fiches pratiques d'utilisation simple lors des consultations avec les patientes.

Ces recommandations ont pour objectif de mettre à la disposition des professionnels impliqués une synthèse de l'état de l'art et des données de la science afin de les aider dans l'analyse du niveau de risque des patientes et des donneuses prises en charge, à harmoniser le bilan initial à prescrire, à guider la prise de décision dans le choix des soins préventifs et curatifs. In fine, le but est d'améliorer la prise en charge des patientes, et donc des soins qui leur sont apportés.

Les experts des sociétés savantes citées ci-dessous ont été sollicités :

GEHT : Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose

CNPMV : Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire

SFNV : Société Française NeuroVasculaire

SMR : Société de Médecine de la Reproduction

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

Société francophone de médecine aérospatiale

⁴³ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations_amp_thromboses_vdef.pdf

⁴⁴ Filipovic-Pierucci A, Gabet A, Deneux-Tharoux C, Plu-Bureau G, Olié V. Arterial and venous complications after fertility treatment: A French nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jun;237:57-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.034. Epub 2019 Mar 11. PMID: 31009860.

⁴⁵ Lemardeley G, Pirrello O, Dieterle S, Zebina A, Astrugue C, Jonveaux P, Lucas-Samuel S, and Couchoud C. Overview of hospitalizations in women undergoing oocyte retrieval for ART in the French national health data system. *Human Reproduction*, Volume 36, Issue 10, October 2021, Pages 2769–2781, <https://doi.org/10.1093/humrep/deab147>

GEFF : Groupe d'Etude de la Fécondation in vitro en France

BLEFCO : Biologistes des Laboratoires d'Etudes de la Fécondation et de la Conservation de l'Œuf

En 2024 des réunions du groupe de travail ont eu lieu :

- Le 9 février (visioconférence) ;
- Le 5 avril (visioconférence) ;
- Le 27 juin (visioconférence) ;

Elles se poursuivront en 2025 et la parution de cette mise à jour est attendue pour le 1^{er} semestre 2026.

IV. Information et communications

Le Pôle Sécurité Qualité a participé à des actions d'informations et de communications tout au long de l'année 2024 :

- Janvier 2024 : publication G. Lemardeley, G. Porcu-Buisson, O. Pirrello, J. Gane, S. Dieterlé, C. Astrugue, T. Charbonnier, S. Lucas-Samuel, C. Couchoud, Contribution of medico-administrative databases to health vigilance : example of post-oocyte retrieval infections, Human Reproduction, Volume 39, Issue 1, January 2024, Pages 190–200, <https://doi.org/10.1093/humrep/dead232>;
- 1er février 2024, Journée du Groupe transplantation infection (GTI) : présentations « recommandations donneurs et Secproch » et « effets indésirables infectieux post greffe et biovigilance » ;
- 4 et 5 avril 2024, congrès EMOIS (Lille) : poster « Apport des bases de données médico-administratives pour la vigilance sanitaire : exemple des infections post-ponction d'ovocytes » G. Lemardeley, G. Porcu- Buisson, O. Pirrello, J. Gane, S. Dieterlé, C. Astrugue, T. Charbonnier, S. Lucas Samuel, C. Couchoud) ;
- 16 avril 2024, APHP : présentation du bilan de la biovigilance et de l'AMP vigilance APHP en Coviris
- Juillet 2024, congrès ESHRE (Amsterdam), poster « Contribution of medical-administrative databases to health monitoring: example of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) », G. Lemardeley, S. Dieterlé, S. Lucas Samuel, C. Couchoud) ;
- 25 septembre 2024, congrès de la FFER (Brest) : actualités de l'AMP vigilance, données générales (point recommandations thromboses (déclarations/actions), point identitovigilance (déclarations/actions), point infections (déclarations/actions)) ; surveillance des effets indésirables (EI) post AMP dans le SNDS et retour vers les centres ; précautions standard : présentation à partir d'un exemple (risques infectieux) (Stéphanie Dieterlé, Gaëlle Lemardeley, Sophie Lucas-Samuel et Anne Claire Lepretre) ;
- 20 novembre 2024 ; congrès de la SFGM TC (Toulouse) : présentation de l'ONIC biovigilance et CUSUM ;
- 25 novembre 2024, soutenance de la thèse « Apport des bases médico-administratives pour la vigilance sanitaire : Identification et surveillance des effets indésirables dans le domaine de l'Assistance Médicale à la Procréation », Gaëlle Lemardeley.

V. Formations

1. Les premières Journées de la biovigilance

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

Une des premières initiatives en ce sens a été de mettre à disposition des CLB des formations afin qu'ils puissent prendre en charge leurs fonctions. Cette formation s'articule en deux parties : un e-learning qui permet d'appréhender les notions de base de la biovigilance, son périmètre et ses définitions et la

participation à des classes virtuelles programmées par domaine : biovigilance organes, biovigilance cellules, biovigilance tissus et biovigilance lait maternel à usage thérapeutique.

Bien que cette double proposition ait été appréciée des CLB, des questions persistaient et la demande était forte pour une rencontre et des discussions « en vie réelle ». Dans l'organisation du circuit de biovigilance, les correspondants locaux de biovigilance jouent un rôle crucial dans les établissements de santé : collecter et analyser les événements indésirables, puis suivre ou mettre en œuvre des actions correctives. Pourtant, leur mission reste parfois mal identifiée. C'est pourquoi il a été décidé de compléter l'offre de formation avec l'objectif de renforcer leurs compétences ces CLB et de valoriser leur fonction auprès des établissements.

Ces journées se sont tenues les 21 et 22 mars 2024 et ont accueilli 30 participants dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes.

Montées en six mois, ces journées ont mobilisé toute l'équipe du Pôle Sécurité Qualité depuis la construction du programme pédagogique, des ateliers, à l'organisation de la logistique. En collaboration avec le Pôle formation des Professionnels de Santé, le Pôle Sécurité Qualité a conçu une formation innovante, interactive et adaptée à un public varié.

Le premier atelier, consacré à la fiche de poste du correspondant local de biovigilance, avait pour objectif de la construire collectivement avec les participants. Cette démarche répondait à une demande récurrente des CLB et de leurs directions, qui souhaitaient disposer d'un modèle de fiche de poste. Pendant cet atelier, nous sommes partis du décret de biovigilance qui est la base réglementaire de cette activité et nous avons demandé aux participants ce qu'ils estimaient être leurs missions. Les réponses ont été notées sur un tableau et discutées avec le groupe. Ensuite, chaque groupe a construit, en s'aidant des réponses apportées, une carte mentale des missions du CLB. Enfin, nous avons présenté une première version de la fiche de poste que nous avons élaborée en amont des journées. Elle a été amendée avec les propositions de chaque atelier. Ce travail s'est poursuivi après les journées de formation : les versions de chaque atelier ont été compilées et un modèle final de fiche de poste a été validé. Ce document est désormais adressé aux directions des établissements de santé et aux CLB lors de chaque nouvelle nomination.

Le second atelier « gestion d'un événement indésirable » a été conçu comme un jeu de rôle autour d'un cas réel de biovigilance : la perte d'un greffon rénal. Ainsi chaque participant a incarné un personnage (médecin de coordination, infirmier de coordination, cadre de santé, référent qualité, ...) impliqué dans la gestion d'un incident grave, la disparition d'un greffon rénal, les actions immédiates réalisées après la découverte de cet incident, mais également son analyse avec la réalisation d'une enquête chronologique et enfin la tenue d'une revue de morbi mortalité pour l'identification de mesures correctives. Pendant cet atelier, l'accent a été mis sur le fait que l'analyse d'un incident n'est pas la recherche d'un « coupable » mais bien l'analyse globale de la situation, prenant en compte tous les éléments (organisationnels, techniques et humains) en interaction ayant contribué à la prise en charge d'un patient. Elle permet de dépasser la seule réflexion centrée sur un ou des individus. De plus, dans le domaine spécifique du prélèvement et de la greffe, les interlocuteurs sont nombreux, et appartiennent à plusieurs établissements ; un autre point d'attention a été mis sur le fait d'inclure l'ensemble des professionnels concernés à la réalisation de ces analyses (par visioconférence, en présentiel, ...).

Enfin, un troisième atelier, intitulé « Les bonnes pratiques du CLB », a été proposé aux participants. Cet atelier avait pour objectif de permettre aux CLB d'identifier l'ensemble des personnes ressources sur lesquelles ils pouvaient s'appuyer dans l'exercice de leurs missions. Ils ont également été invités à réfléchir et à formuler des pistes de solutions pour mieux remplir ces missions. Comme les deux précédents, cet atelier s'est déroulé dans une dynamique interactive, mêlant jeux de cartes, grille d'autoévaluation et recueil collectif de solutions.

Le Pr Michel Tsimaratos, directeur Général Adjoint en charge des affaires médicales et scientifiques de

e

2. Les autres formations

- E-learning proposés par le Pôle Sécurité Qualité (nombre de participants en 2024) :
 - Gestion des risques Notion de base (112)
 - Gestion des risques Notion Avancée (57)
 - Qualité Notion Avancée (63)
 - Biovigilance (142)
 - AMP vigilance (26)
- Classes virtuelles vigilance
 - Biovigilance
 - 26 mars 2024 : présentation du bilan biovigilance cellules avec les CLB cellules EFS
 - 30 mai 2024 : foire aux questions biovigilance lait avec les CLB de ce domaine
 - AMPVigilance
 - 13 juin 2024 : formation identitovigilance
 - 7 novembre 2024 : formation identitovigilance

Cette session s'inscrit dans un parcours en **2 temps** :

- Un temps asynchrone en amont de la classe virtuelle avec la réalisation par l'apprenant à son rythme du module de e-learning mentionné plus haut.
- Un temps synchrone (= **en direct**), de classe virtuelle sur 2 heures et demie pendant lesquelles sont évoqués des notions théoriques et pratiques sur l'identitovigilance, l'étude d'un cas d'identitovigilance « pas à pas » et des échanges de pratiques sur les actions à envisager pour améliorer la qualité et la sécurité des soins.

Un QCM, Post-test est envoyé aux participants dans les suites de la session.

Cette formation est référencée sur le catalogue des formations de l'Agence de la biomédecine. Les participants doivent contacter leur service formation ou le bureau des affaires médicales pour les informer de leur démarche afin que leur soit envoyée leur convention de formation.

- Elaboration d'une présentation sur l'AMP vigilance pour le FST médecine et biologie de la reproduction de la Faculté de Médecine Paris Saclay ;
- Master de sécurité sanitaire et vigilances (Université Paris Descartes) (25 janvier) ; C. Astrugue, S. Dieterlé, S. Gob, S. Grelier, N. Joubrayel, G. Lemardeley, S. Lucas-Samuel et M. Roche.

Enfin, en 2024, le PSQ a également accueilli et encadré une apprentie, étudiante en pharmacie, en Master 2 de sécurité sanitaire et vigilance.

VI. Etat des lieux des entités de biovigilance

Tous les deux ans, un état des lieux des entités de biovigilance est effectué pour les centres hospitalo-universitaires. Un bilan des déclarations de l'année N-1, par domaine d'activité, est adressé à la direction générale de l'établissement, à la CME et à la direction qualité.

La composition de l'équipe des correspondants locaux de biovigilance y est également détaillée.

Ce bilan est l'occasion de solliciter les directions d'établissement si des ajustements de nomination des CLB doivent être effectués du fait d'une vacance de nomination ou une absence totale de déclarations par exemple, qui est un signe d'alerte sur la non effectivité du système en place.

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

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

Le CLB est ainsi la pierre angulaire du dispositif de biovigilance au sein d'un établissement de santé. Il est recommandé que le correspondant local de biovigilance forme, dans chaque domaine, avec son suppléant, une équipe complémentaire.

De plus, afin de faciliter la réalisation de leurs missions et l'analyse qu'ils font des événements indésirables, il est préférable qu'ils aient une bonne connaissance du domaine dans lequel ils exercent leur activité de biovigilants. A titre d'exemple, pour les tissus, les cellules et le lait maternel à usage thérapeutique, l'un pourrait être un membre de l'équipe clinique de greffe ou de prélèvement et l'autre un membre de l'équipe de préparation (unité de thérapie cellulaire, banque de tissus, lactariums, ...). Pour les organes, sur le versant prélèvement, l'un pourrait être un membre de l'équipe de prélèvement et l'autre un membre de l'équipe de coordination ; sur le versant de la greffe, l'un pourrait appartenir à l'équipe de greffe rénale et l'autre, par exemple, appartenir à l'équipe de greffe hépatique.

Pour le prochain état des lieux, le courrier sera adressé également aux ARS concernés.

VII. Actions européennes

En 2024, 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 européenne⁴⁶.
- 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

⁴⁶ <https://www.gapp-ja.eu/gapp-ja/>

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.

Sécurité sanitaire

I. Participation au groupe 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 ;

Voici ci-dessous le tableau récapitulatif des mesures élaborées par le Secproch pour l'année 2024 et envoyées par le Pôle Sécurité Qualité aux professionnels du prélèvement et de la greffe d'organes, tissus et de cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 50 : Récapitulatif des courriers ABM West Nile virus (saison 2024)

West Nile Virus	Nombre de courriers
Avril	2
Mai	2
Juillet	2
Août	2
Septembre	8
Octobre	4
Décembre	2
Total	22

Tableau 51 : Récapitulatif des courriers ABM Autres pathogènes (saison 2024)

Autres pathogènes	Nombre de courriers
Juillet	1
Sars CoV 2 et grippe	1
Août	2
Dengue	2
Décembre	4
Dengue	4
Total	7

II. Cartographie des alertes

Lors de la qualification des donneurs, des donneuses de produits issus du corps humain (organes, tissus reproductifs et non reproductifs, cellules reproductives et non reproductives et lait maternel à usage thérapeutique) et lors du bilan des « patients autologues » (patients prélevés de ces produits

pour leur propre prise en charge thérapeutique), les professionnels peuvent être amenés à prescrire des examens microbiologiques complémentaires aux examens réglementaires obligatoires. Ces examens complémentaires sont précisés dans les avis du groupe de travail Secproch (cf. Participation au groupe de travail sur la sécurité sanitaire (Secproch) du Haut conseil de la santé publique) concernant la recherche d'agents pathogènes souvent dits « émergents » circulant de façon endémique ou épidémique dans des pays ou des territoires dans lesquels les donneurs/patients peuvent être exposés en amont de leur don/prise en charge médicale.

L'Agence de la biomédecine diffuse actuellement ces avis accompagnés d'un courrier de synthèse destiné à aider les professionnels pour leur mise en œuvre. Cette diffusion est actuellement effectuée par un mailing adressé aux professionnels en charge de la sélection des donneurs, du prélèvement, de la qualification (laboratoires de microbiologie), de la préparation (banques de tissus, de cellules ou centres d'AMP) et selon les activités, les professionnels en charge de la greffe/du transfert, de l'utilisation de ces produits.

Afin d'améliorer la qualité de cette transmission, l'Agence de la biomédecine a développé une application « CartoSan » qui va remplacer ces mailings. Cette application, permettra aux professionnels d'identifier les pays ou les territoires à risques de circulation des pathogènes pour lesquels le Haut conseil de la santé publique a préconisé des mesures de sécurisation lors du prélèvement des organes, tissus, cellules ou lors du don ou du parcours d'AMP. Grâce à un système d'abonnement, les utilisateurs pourront être informés des mises à jour qui seront effectuées sur l'application. L'ouverture de cette application est prévue pour 2025.

Annexes

I. Nombre de déclarations de vigilance (Horus) par région et par centre

Il existe en biovigilance et en AMP vigilance, comme de tous les systèmes de vigilance, une sous-notification des événements indésirables. Cette sous-notification doit être prise en compte dans l'analyse des données des bilans ci-après : le nombre d'événements déclarés ne reflète pas forcément le nombre réel d'événements survenus. Ainsi, il n'est pas possible de comparer les établissements sur leur nombre de déclarations ; le fait qu'un établissement ne déclare pas d'événement indésirable ne signifie pas qu'aucun événement n'est survenu, le fait qu'un établissement signale de nombreux événements peut être le signe d'une bonne adhésion au système de management de la qualité.

1. Vigilance des cellules reproductives et tissus germinaux (AMP vigilance)

Tableau 52 : Nombre de déclarations d'AMP vigilance par centre clinico-biologique en 2024*

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
Auvergne-Rhône-Alpes	BRON	6901_6901	HOPITAL FEMME MERE ENFANT HCL	6	0	4	10
	CLERMONT FERRAND	6301_6301	HOPITAL ESTAING CHU63	1	0	0	1
	CONTAMINE SUR ARVE	7405_7405	CH ALPES LEMAN	2	0	1	3
	ECULLY	6902_6902	CLINIQUE DU VAL D'OUEST VENDOME	3	0	9	12
	LA TRONCHE	3801_3801	HOPITAL NORD CHU38	1	0	1	2
	SAINT MARTIN D HERES	3802_3802	CLINIQUE BELLEDONNE	0	0	1	1
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	2502_2502	POLYCLINIQUE DE FRANCHE COMTE	0	0	1	1
		2503_2503	CHU JEAN MINJOZ BESANCON	2	0	0	2
	DIJON	2101_2101	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	7	0	1	8
Bretagne	BREST	2903_2903	POLYCLINIQUE DE KERAUDREN	0	0	1	1
	RENNES	3501_3501	CHRU RENNES SITE HOPITAL SUD	2	1	2	5
		3502_3502	CLINIQUE MUTUALISTE DE LA SAGESSE	1	0	5	6
Centre-Val de Loire	DREUX	2801_2801	CH DREUX	0	0	3	3
	ORLEANS	4503_4503	CHR ORLEANS HOPITAL DE LA SOURCE	2	0	0	2
	SARAN	4504_4504	ORELIANCE LONGUES ALLEES	3	1	4	8
	TOURS	3701_3701	CHRU BRETONNEAU TOURS	0	0	10	10
Grand-Est	ARS LAQUENEXY	5707_5707	HOPITAL DE MERCY CHR METZ THIONVILLE	2	3	9	14

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
	BEZANNES	5103_5104	POLYCLINIQUE REIMS BEZANNES	0	0	3	3
	EPINAL	8802_8802	POLYCLINIQUE LA LIGNE BLEUE	0	0	1	1
	MULHOUSE	6802_6802	CLINIQUE DIACONAT ROOSEVELT	1	0	2	3
	NANCY	5401_5401	CHRU NANCY MATERNITE	1	0	0	1
	SCHILTIGHEIM	6701_6701	CMCO	2	0	0	2
	STRASBOURG	6708_6708	CLINIQUE SAINTE ANNE	1	0	1	2
Guadeloupe	LES ABYMES	9705_9705	C.H.U. DE POINTE A PITRE/ABYMES	1	0	0	1
Hauts-De-France	AMIENS	8004_8004	CHU AMIENS SUD	0	0	3	3
	CALAIS	6208_6208	CH CALAIS	1	0	5	6
	LENS	6201_6202	CH LENS	5	0	2	7
	LILLE	5901_5901	HOP JEANNE DE FLANDRE CHU LILLE	0	0	7	7
		5902_5902	HOPITAL PRIVE LE BOIS	0	0	1	1
	SENLIS	6001_6001	CH GHPSO SENLIS	1	0	0	1
Ile-de-France	BAGNOLET	9305_9305	CENTRE MEDICO CHIRURGICAL FLOREAL	0	0	1	1
	BONDY	9301_9301	HU PARIS SITE JEAN VERDIER APHP	3	1	14	18
	CLAMART	9201_9201	GHU APHP UPS SITE ANTOINE BECLERE	1	0	2	3
	CORBEIL ESSONNES	9101_9101	CH SUD FRANCILIEN SITE JEAN JAURES	1	0	0	1
	CRETEIL	9404_9404	CHI DE CRETEIL	0	0	7	7
	ERMONT	9506_9506	CLINIQUE CLAUDE BERNARD	1	0	0	1
	LE BLANC MESNIL	9303_9303	HOPITAL PRIVE DE LA SEINE SAINT DENIS	0	0	1	1
	LE CHESNAY ROCQUENCOURT	7803_7803	HOPITAL PRIVE DE PARLY II	2	0	2	4
	NEUILLY SUR SEINE	9204_9204	HOPITAL AMERICAIN 2	2	0	7	9
		9205_9205	CMC A PARE HARTMANN SITE CHEREST	2	0	3	5
	PARIS 12E ARD	7507_7525	HOPITAL DES DIACONESSES	0	0	6	6
	PARIS 12EME	7516_7526	HOPITAL PIERRE ROUQUES "LES BLUETS"	0	0	10	10
	PARIS 14E ARD	7503_7503	HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP	11	4	5	20
		7505_7505	INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS	1	0	7	8

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
	PARIS 16E ARRDT	7511_7511	CLINIQUE DE LA MUETTE	1	0	0	1
	PARIS 18E ARRDT	7509_7509	HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	0	0	2	2
	PARIS 20E ARRDT	7501_7501	HU EST PARISIEN SITE TENON APHP	3	0	1	4
	POISSY	7801_7801	CHI POISSY ST GERMAIN SITE DE POISSY	0	0	13	13
	SAINT CLOUD	9203_9203	CH DES QUATRE VILLES SITE ST CLOUD	0	0	1	1
	SURESNES	9213_9213	HOPITAL FOCH	1	0	6	7
Normandie	CAEN	1401_1401	CHU COTE DE NACRE CAEN	7	0	0	7
	MONTIVILLIERS	7604_7604	HOPITAL JACQUES MONOD CH LE HAVRE	2	0	4	6
	ROUEN	7601_7601	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	0	0	4	4
		7602_7603	CLINIQUE MATHILDE	0	0	1	1
			CLINIQUE MATHILDE ROUEN	0	0	4	4
Nouvelle-Aquitaine	BAYONNE	6405_6405	CLINIQUE BELHARRA	1	0	3	4
	BORDEAUX	3303_3303	GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	1	0	3	4
	BRUGES	3302_3302	POLYCLINIQUE JEAN VILLAR	0	0	1	1
	LIMOGES	8703_8703	HOPITAL DE LA MERE ET DE L'ENFANT	2	0	1	3
	PAU	6403_6403	POLYCLINIQUE PAU PYRENEES SITE NAVARRE	1	0	0	1
	POITIERS	8601_8601	CHU LA MILETRIE	0	0	1	1
Occitanie	MONTPELLIER	3401_3401	HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE CHU MPT	0	0	2	2
		3404_3404	POLYCL ST ROCH MONTPELLIER	1	0	4	5
	NIMES	3001_3001	CHU NIMES CAREMEAU	4	0	3	7
	QUINT FONSEGRIVES	3105_3105	CL CAPIO LA CROIX DU SUD QUINT FONSEGR	0	0	4	4
	TOULOUSE	3101_3101	HOPITAUX MERE & ENFANTS CHU TOULOUSE	1	0	1	2
Pays de la Loire	ANGERS	4901_4901	CHR ANGERS SITE LARREY	4	0	2	6
	LA ROCHE SUR YON	8502_8502	CLINIQUE SAINT CHARLES	0	0	4	4
	LE MANS	7201_7201	CLINIQUE DU TERTRE ROUGE	4	0	0	4

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
	NANTES	4405_4405	CLINIQUE MUTUALISTE JULES VERNE	2	0	0	2
	SAINT HERBLAIN	4402_4402	SANTE ATLANTIQUE	0	0	2	2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	AIX EN PROVENCE	1306_1306	CHI SITE D'AIX EN PROVENCE	2	0	1	3
	AVIGNON	8402_8402	POLYCLINIQUE URBAIN V	0	0	1	1
	MARSEILLE 6EME	1305_1305	CLINIQUE BOUCHARD	0	0	17	17
	MARSEILLE 8EME	1303_1303	HOPITAL SAINT JOSEPH	0	0	5	5
	NICE	0601_0601	CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	0	0	4	4
Réunion	LE PORT	9704_9704	CLINIQUE JEANNE D'ARC	2	0	0	2
	SAINT PIERRE	9707_9707	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	1	0	1	2
Total				109	10	238	357

* Ce tableau ne comporte que les données des centres ayant effectué au moins une déclaration en 2024.

Tableau 53 : Nombre de déclarations d'AMP vigilance par laboratoire d'insémination artificielle en 2024*

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
Bourgogne-Franche-Comté	DIJON	2103B	BC LAB DIJON BRUANT	0	0	1	1
Grand-Est	STRASBOURG	6708B	LBM CAB SITE STE ANNE	1	0	1	2
Ile-de-France	ANTONY	9209B	LBM SELAS CERBALLIANCE PARIS SUD SITE	1	0	0	1
	PARIS 16E ARD	7524B	LBM EYLAU UNILABS SITE ST DIDIER PMA	1	0	1	2
Occitanie	MONTAUBAN	8201B	LBM BIOFUSION PONT DE CHAUME	1	0	0	1
Total				4	0	3	7

* Ce tableau ne comporte que les données des centres ayant effectué au moins une déclaration en 2024.

2. Vigilance des organes

Tableau 54 : Nombre de déclarations de vigilance organes par établissement en 2024*

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
Auvergne-Rhône-Alpes	BRON	BV69012	HOPITAL LOUIS PRADEL HCL	2	0	8	10
	CLERMONT FERRAND	BV63001	HOPITAL GABRIEL MONTPIED CHU63	1	0	6	7
		BV63007	HOPITAL ESTAING CHU63	0	0	5	5
	LA TRONCHE	BV38004	HOPITAL NORD CHU38	2	1	5	8
	LYON 3EME	BV69006	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	2	0	8	10
	LYON 4EME	BV69010	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	0	0	12	12
	VALENCE	BV26002	CH DE VALENCE	1	0	0	1
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	BV25001	CHU JEAN MINJOZ BESANCON	1	0	15	16
	DIJON	BV21002	HOPITAL LE BOCAGE CHRU DIJON	5	0	9	14
Bretagne	RENNES	BV35004	CHRU RENNES SITE PONTCHAILLOU	8	0	20	28
Centre-Val de Loire	CHAMBRAY LES TOURS	BV37003	CHRU TROUSSEAU CHAMBRAY	0	0	4	4
	TOURS	BV37001	CHRU BRETONNEAU TOURS	2	0	11	13
Grand-Est	REIMS	BV51005	HOPITAL MAISON BLANCHE CHU REIMS	6	0	0	6
	STRASBOURG	BV67005	HOPITAL CIVIL / NOUVEL HOPITAL CIVIL	6	0	16	22
		BV67009	HOPITAL DE HAUTEPIERRE	1	0	5	6
	VANDOEUVRE LES NANCY	BV54009	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	1	0	0	1
Hauts-De-France	DECHY	BV59010	CH DOUAI DECHY	1	0	0	1
	LILLE	BV59026	HOP CLAUDE HURIEZ CHU LILLE	2	0	0	2
Ile-de-France	CLICHY	BV92007	HU PARIS NORD SITE BEAUJON APHP	1	0	2	3
	CRETEIL	BV94002	HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	1	0	7	8
	LE KREMLIN BICETRE	BV94009	HU PARIS SUD SITE KREMLIN BICETRE APHP	2	0	0	2

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
	LE PLESSIS ROBINSON	BV92008	HOPITAL MARIE LANNELONGUE	1	0	3	4
	PARIS 10E ARRONDISSEMENT	BV75007	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS APHP	0	0	4	4
	PARIS 13E ARRONDISSEMENT	BV75012	HU PITIE SALPETRIERE APHP	1	0	2	3
	PARIS 14E ARRONDISSEMENT	BV75014	HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP	1	0	0	1
	PARIS 15E ARRONDISSEMENT	BV75018	HU NECKER ENFANTS MALADES APHP	0	0	2	2
		BV75019	HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	0	0	2	2
	PARIS 15EME	BV75017	HOPITAL NECKER SITE ADULTE (AP HP)	2	0	9	11
	PARIS 18E ARRONDISSEMENT	BV75021	HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	1	0	7	8
	PARIS 19E ARRONDISSEMENT	BV75002	HU ROBERT DEBRE APHP	0	1	0	1
Martinique	FORT DE FRANCE	BV97001	CHU DE MARTINIQUE SITE P. ZOBDA QUITMAN	1	0	0	1
Normandie	BOIS GUILLAUME	BV76005	HOPITAL DE BOIS GUILLAUME CHU ROUEN	1	0	3	4
	GRANVILLE	BV50004	HOPITAUX DU SUD MANCHE	0	0	1	1
	ROUEN	BV76002	HOPITAL CHARLES NICOLLE CHU ROUEN	4	0	0	4
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	BV33004	GROUPE HOSPITALIER PELLEGRIN CHU	1	0	4	5
	LIMOGES	BV87002	C H U DUPUYTREN LIMOGES	0	0	2	2
	PESSAC	BV33012	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	0	0	2	2
Occitanie	MONTPELLIER	BV34002	HOPITAL LAPEYRONIE CHU MONTPELLIER	0	0	1	1
	NIMES	BV30003	CHU NIMES CAREMEAU	1	0	0	1
	PERPIGNAN	BV66003	CH PERPIGNAN	1	0	0	1
	TOULOUSE	BV31015	HOPITAL DE RANGUEIL CHU TOULOUSE	0	0	9	9
Pays de la Loire	ANGERS	BV49001	CHR ANGERS SITE LARREY	1	0	3	4

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
	NANTES	BV44002	CHU DE NANTES SITE HOTEL DIEU HME	1	0	6	7
Provence-Alpes-Côte d'Azur	AVIGNON	BV84001	CH D'AVIGNON HENRI DUFFAUT	2	0	0	2
	MARSEILLE 15EME	BV13017	APHM HOPITAL NORD	0	0	6	6
	MARSEILLE 5EME	BV13005	APHM HOPITAL LA TIMONE	2	0	1	3
		BV13008	APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	0	0	5	5
	NICE	BV06017	CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	0	1	2	3
		BV06018	CHU DE NICE HOPITAL PASTEUR	4	0	2	6
Total				70	3	209	282

* Ce tableau ne comporte que les données des centres ayant effectué au moins une déclaration en 2024.

3. Vigilance des tissus non reproductifs

Tableau 55 : Nombre de déclarations de vigilance tissus par établissement en 2024*

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
Auvergne-Rhône-Alpes	CHAMBERY	BV73001	CHMS CHAMBERY NH	2	0	0	2
	CLERMONT FERRAND	BV63004	OSTEO BANQUE	1	0	0	1
	LYON 3EME	BV69004	EFS AURA LYON HEH	3	0	1	4
		BV69006	HOPITAL EDOUARD HERRIOT HCL	4	1	0	5
	MIONS	BV69013	TBF GENIE TISSULAIRE	2	0	0	2
	SAINT ETIENNE	BV42006	EFS AURA SAINT ETIENNE	4	0	0	4
	SAINT PRIEST	BV69016	BIOPROTEC	2	0	0	2
Bourgogne-Franche-Comté	NEVERS	BV58001	HOPITAL PIERRE BEREGOVOY	1	0	0	1
Grand-Est	VANDOEUVRE LES NANCY	BV54009	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	2	0	0	2
Hauts-De-France	LILLE	BV59030	CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE	2	0	0	2
Ile-de-France	CLAMART	BV92005	CTSA JEAN JULLIARD	1	0	0	1
	CRETEIL	BV93005	EFS IDF SITE HENRI MONDOR	2	0	0	2
	LIEUSAIN	BV77007	BIOBANK	2	0	0	2
	PARIS 11EME	BV75008	BANQUE FRANCAISE DES YEUX	6	0	0	6

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
	PARIS 14E ARRONDISSEMENT	BV75014	HU PARIS CENTRE SITE COCHIN APHP	4	0	0	4
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	BV33003	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	2	0	0	2
Occitanie	NIMES	BV30003	CHU NIMES CAREMEAU	1	0	0	1
	TOULOUSE	BV31016	HOPITAL PURPAN CHU TOULOUSE	1	0	0	1
Pays de la Loire	NANTES	BV44002	CHU DE NANTES SITE HOTEL DIEU HME	3	0	0	3
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 5EME	BV13006	EFS PACA CORSE SITE MARSEILLE BAILLE	6	0	0	6
	NICE	BV06015	EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR	1	0	0	1
Réunion	SAINT PIERRE	BV97003	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	1	0	0	1
Total				53	1	1	55

* Ce tableau ne comporte que les données des centres ayant effectué au moins une déclaration en 2024.

4. Vigilance des cellules non reproductives

Tableau 56 : Nombre de déclarations de vigilance cellules par établissement en 2024*

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
Auvergne-Rhône-Alpes	CLERMONT FERRAND	BV63007	HOPITAL ESTAING CHU63	2	0	4	6
	LA TRONCHE	BV38004	HOPITAL NORD CHU38	1	0	0	1
	LYON 3EME	BV69004	EFS AURA LYON HEH	10	1	1	12
	SAINT ISMIER	BV38003	EFS AURA SAINT ISMIER	2	0	0	2
	SAINT PRIEST EN JAREZ	BV42004	INSTITUT DE CANCERO ET HEMATO CHU42	0	1	6	7
Bourgogne-Franche-Comté	BESANCON	BV25001	CHU JEAN MINJOZ BESANCON	0	0	16	16
		BV25003	EFS BFC LBM IHG MULTISITE	2	0	1	3
Bretagne	BREST	BV29006	EFS BRETAGNE BREST MORVAN	2	0	0	2
	RENNES	BV35006	EFS BRETAGNE RENNES	4	0	1	5
Centre-Val de Loire	TOURS	BV37001	CHRU BRETONNEAU TOURS	0	0	1	1

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
		BV37002	EFS CENTRE PDL SITE TOURS BRETONNEAU	2	0	2	4
Grand-Est	MULHOUSE	BV68006	HOPITAL EMILE MULLER	5	0	1	6
	STRASBOURG	BV67009	HOPITAL DE HAUTEPIERRE	1	0	2	3
	VANDOEUVRE LES NANCY	BV54009	CHRU NANCY HOPITAUX DE BRABOIS	4	0	2	6
Hauts-De-France	DUNKERQUE	BV59005	CH DUNKERQUE	0	0	1	1
	LILLE	BV59008	EFS NORD DE FRANCE LILLE BELFORT	20	0	0	20
		BV59025	HOP JEANNE DE FLANDRE CHU LILLE	0	0	1	1
Ile-de-France	CLAMART	BV92005	CTSA JEAN JULLIARD	2	0	0	2
	CRETEIL	BV93005	EFS IDF SITE HENRI MONDOR	3	0	0	3
		BV94002	HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR AHPH	0	1	0	1
	PARIS 10E ARRONDISSEMENT	BV75007	HU SAINT LOUIS SITE SAINT LOUIS AHPH	0	0	9	9
	PARIS 15E ARRONDISSEMENT	BV75018	HU NECKER ENFANTS MALADES AHPH	9	0	0	9
	PARIS 5EME	BV75001	CLCC INSTITUT CURIE	0	0	2	2
Normandie	BOIS GUILLAUME	BV76001	EFS HDF NORM BOIS GUILLAUME SIEGE	1	0	0	1
	CAEN	BV14001	CHU COTE DE NACRE CAEN	0	1	2	3
Nouvelle-Aquitaine	BORDEAUX	BV33003	EFS NOUVELLE AQUITAINE SITE PELLEGRIN	14	0	0	14
	LIMOGES	BV87002	CHU DUPUYTREN LIMOGES	1	0	0	1
		BV87004	EFS NOUVELLE AQUITAINE LEGENDRE	1	0	0	1
	PESSAC	BV33012	HOPITAL HAUT LEVEQUE CHU	2	0	1	3
Occitanie	MONTPELLIER	BV34005	HOPITAL ST ELOI CHU MONTPELLIER	2	0	0	2
	TOULOUSE	BV31013	EFS OCCITANIE TLS LANGLADE IUCT	5	0	6	11
Pays de la Loire	ANGERS	BV49002	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE ANGERS	1	0	0	1

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
	NANTES	BV44004	EFS CENTRE PAYS DE LA LOIRE NANTES	9	0	0	9
Provence-Alpes-Côte d'Azur	MARSEILLE 5EME	BV13008	APHM HOPITAL DE LA CONCEPTION	1	0	0	1
	MARSEILLE 9EME	BV13009	INSTITUT PAOLI CALMETTES	1	0	0	1
	NICE	BV06015	EFS PACA CORSE SITE ST LAURENT DU VAR	3	0	0	3
		BV06017	CHU DE NICE HOPITAL DE L'ARCHET	1	0	0	1
Réunion	SAINT PIERRE	BV97003	CHU SITE SUD (SAINT PIERRE)	1	0	0	1
Total				112	4	59	175
* Ce tableau ne comporte que les données des centres ayant effectué au moins une déclaration en 2024.							

5. Vigilance du lait maternel à usage thérapeutique

Tableau 57 : Nombre de déclarations de vigilance lait par établissement en 2024

Région	Ville	Code centre déclarant	Etablissement	Incident	Incident et effet liés	Effet indésirable	Total
Auvergne-Rhône-Alpes	LYON 4EME	BV69010	HOPITAL CROIX ROUSSE HCL	1	0	0	1
Centre-Val de Loire	CHATEAUXROUX	BV36001	CH CHATEAUXROUX	1	0	0	1
Occitanie	MONTPELLIER	BV34007	HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE CHU MPT	1	0	0	1
Total				3	0	0	3
* Ce tableau ne comporte que les données des centres ayant effectué au moins une déclaration en 2024.							

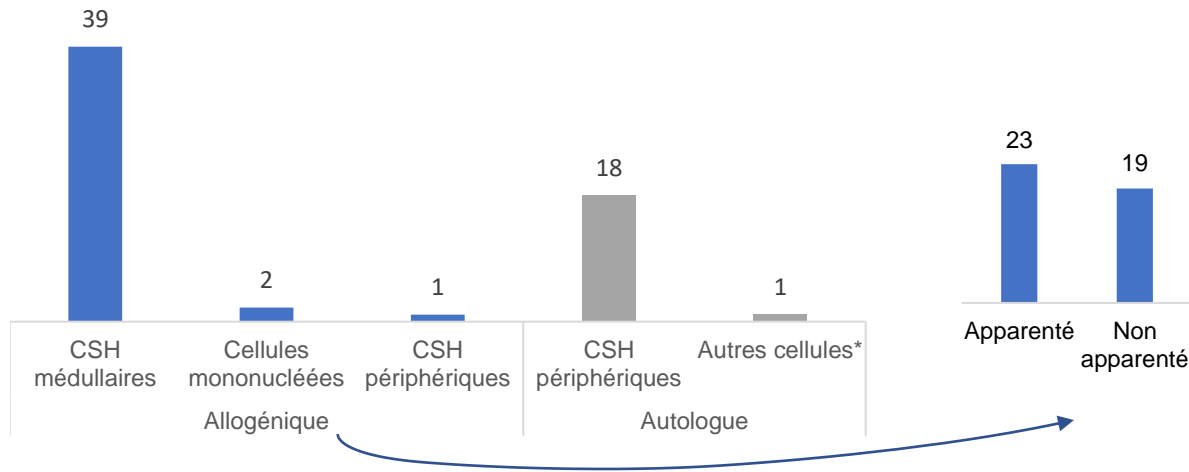
II. Résultats de l'enquête sur les contaminations des produits de thérapie cellulaire

1. Résultats généraux

L'enquête de 2024, reconduite selon le modèle de 2023, a porté sur 67 déclarations de contamination de produits de thérapie cellulaire (PTC). Soixante-et-un questionnaires ont été complétés et analysés, correspondant à un taux de réponse de 91%, avec des données issues de 22 centres déclarants.

2. Répartition selon le type de produits de thérapie cellulaire

Figure 58 : Répartition des contaminations des PTC par type cellulaire et type de don



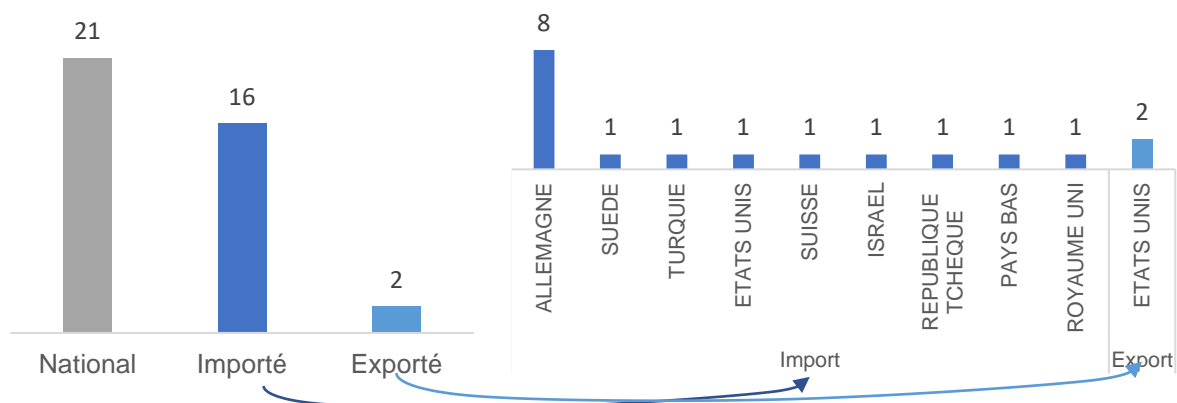
*Cellules pour Car-T cells

Comme en 2023, les contaminations concernaient majoritairement des produits issus de CSH médullaires allogéniques.

3. Produits de thérapie cellulaire allogéniques

3.1 CSH médullaires

Figure 59 : Origine des greffons et pays d'origine



Les contaminations des CSH médullaires allogéniques étaient principalement observées sur des greffons nationaux (prélevés et greffés en France). Les greffons importés (prélevés à l'étranger et

greffés en France) provenaient majoritairement d'Allemagne, observation similaire à celle faite lors de l'enquête 2023.

Figure 60 : Référence des poches

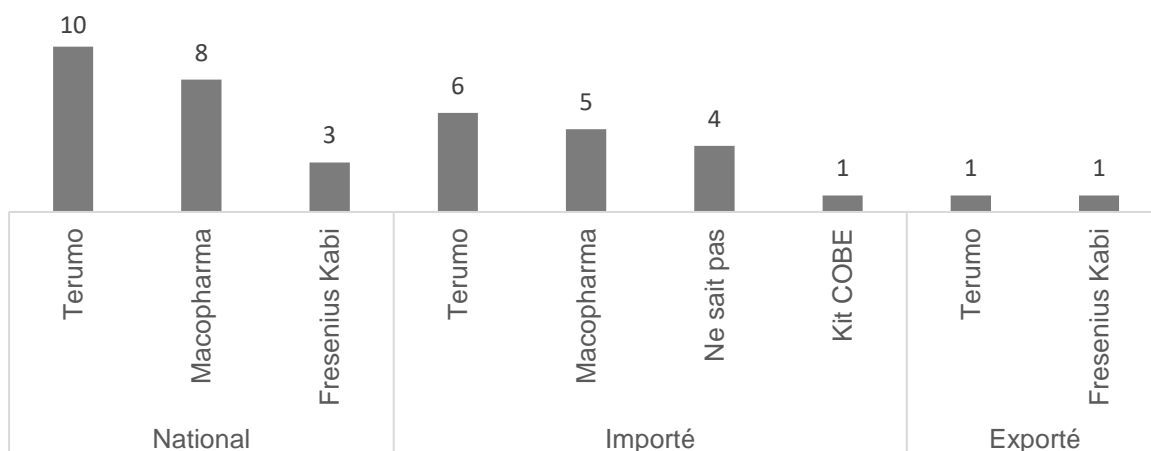


Tableau 58 : Type de préparation du greffon contaminé

Préparation du greffon	42
Filtration, réduction de volume, buffy-coat	27
Désérythrocytation	5
Autres	4
Déplasmatisation	3
Filtration, réduction de volume, buffy-coat, autres	1
Filtration, réduction de volume, buffy-coat, congélation	1
Désérythrocytation, filtration, réduction de volume, buffy-coat	1
Pas de préparation du greffon	3

Tableau 59 : Germes identifiés selon l'étape de réalisation du test

GERMES RETROUVÉS	Au centre de prélèvement	A l'arrivée de l'UTC	Au départ de l'UTC	Au centre greffeur
Cutibacterium (ex-Propionibacterium)	8	23	23	3
Staphylocoque (en attente d'identification d'espèce)	2	6	7	2
Staphylococcus epidermidis	2	2	7	
Staphylocoque à coagulase négative	1	6	4	
Staphylococcus saccharolyticus		6	5	
Staphylococcus capitis	1	2	4	1
Staphylococcus Hominis	1		1	1
Autre cocci Gram positif		2	1	
Autre bacille Gram positif		1	1	
Cocci Gram Positif (en attente d'identification)		1	1	
Autre bactérie			1	
Staphylococcus saprophyticus		1		
Total	15	50	55	7

Les germes identifiés variaient selon l'étape de réalisation du test microbiologique. Le nombre total de germes retrouvés différait d'une étape à l'autre, en lien avec l'absence de tests systématiques à chaque étape pour l'ensemble des greffons.

3.2 Autres PTC allogéniques (CSH périphériques et cellules mononucléées)

Figure 61 : Référence des poches

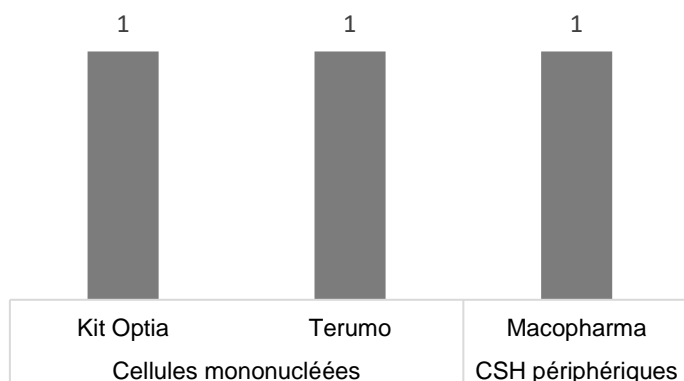


Tableau 60 : Préparation du greffon

Préparation du greffon	
Cellules mononucléées (N=2)	
Oui	1 (congélation)
Non	1
CSH périphériques (N=1)	
Oui	1 (TCR alpha/bêta)

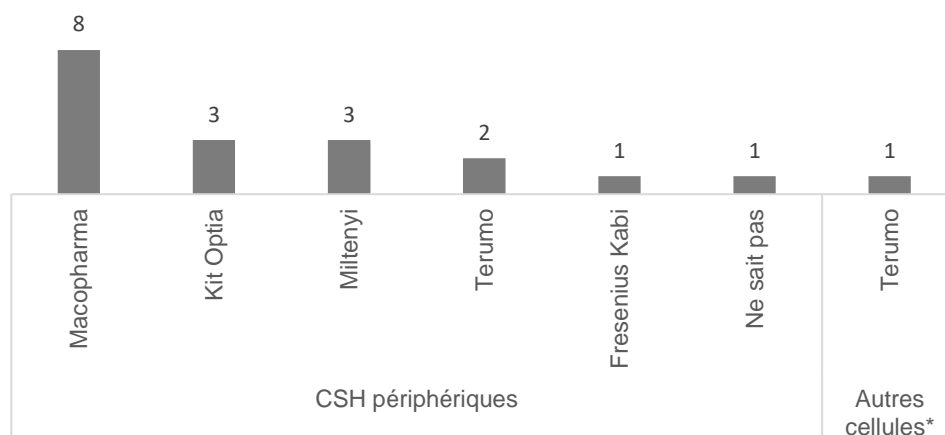
Tableau 61 : Germes identifiés selon l'étape de réalisation du contrôle bactérien

GERME RETROUVÉ		Au centre de prélèvement	A l'arrivée de l'UTC	Au départ de l'UTC	Au centre greffeur
Cellules mononucléées	Staphylococcus epidermidis	0	2	2	0
	Autre bacille Gram positif	0	2	2	0
Cellules périphériques	Autre cocci Gram positif	2	0	0	0
	Staphylococcus capitis	1	1	0	0
	staphylococcus pasteurii	0	0	1	0
	Total	3	5	5	0

Les contaminations concernant les CSH périphériques et les cellules mononucléées allogéniques restaient rares (2 cellules mononucléées et 1 CSH périphériques, les 3 d'origine nationale), ne permettant pas de dégager de tendance spécifique.

4. Produits de thérapie cellulaire autologues

Figure 62 : Référence des poches utilisées pendant le prélèvement du PTC



*Cellules pour Car-T cells

Tableau 62 : Voie veineuse utilisée pour le prélèvement du PTC

Voie veineuse utilisée	
CSH périphériques (N=18)	
Voie veineuse périphérique	13
Voie veineuse centrale	2
Inconnue	3
Cellules pour Car-T cells (N=1)	
Voie veineuse périphérique	1

Tableau 63 : Type de préparation du greffon

Préparation du greffon	
Oui	18 (CSH périphériques)
Congélation	11
Décongélation	3
Congélation, autres	2
Filtration, réduction de volume, buffy-coat, congélation, décongélation, autres	1
Congélation, décongélation	1
Non	1 (cellules pour Car-T cells)

Tableau 64 : Germes identifiés selon l'étape de réalisation du contrôle bactérien

GERMES RETROUVÉS		Au centre de prélèvement	A l'arrivée à l'UTC	Au départ de l'UTC	Au centre greffeur
Cellules périphériques	Staphylococcus epidermidis	1	7	2	
	Escherichia coli		2	1	
	Staphylocoque (en attente d'identification d'espèce)		1		
	Streptocoque (en attente d'identification d'espèce)		1		
	Autre bacille Gram positif		1		
	Staphylococcus haemolyticus		1		
	Autre bactérie			1	
	Staphylocoque à coagulase négative			1	
	Bacillus			1	
	Bacillus Cereus			1	
	Parvimonas micra			1	
	Staphylococcus hominis			1	
	Enterococcus faecalis				1
	Autres cellules*	Escherichia coli		1	1
	Total	1	14	10	1

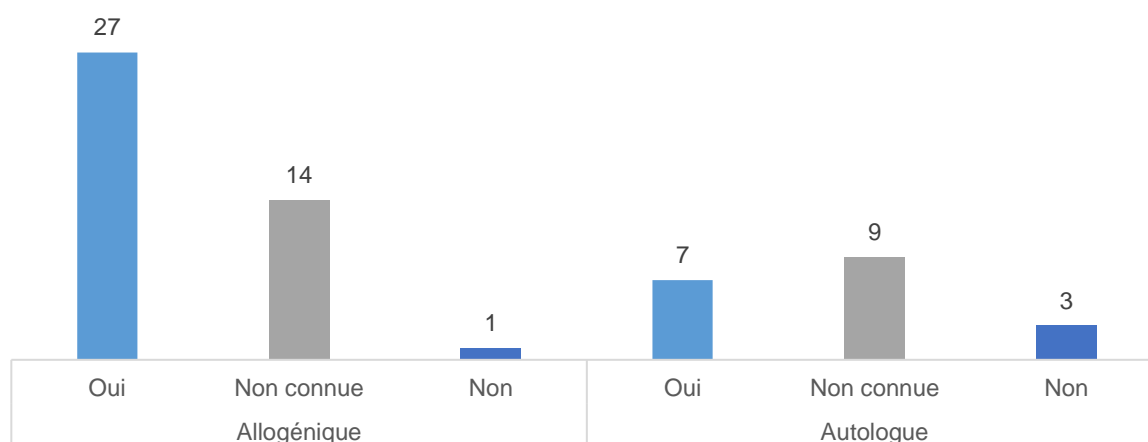
Les contaminations observées sur les produits autologues concernaient principalement les CSH périphériques. Les autres types cellulaires, notamment les cellules destinées aux CAR-T cells, restaient anecdotiques.

Les germes identifiés variaient selon l'étape de réalisation du test microbiologique. Le nombre total de germes retrouvés différait d'une étape à l'autre, en lien avec l'absence de tests systématiques à chaque étape pour l'ensemble des greffons.

5. Données cliniques chez le receveur

Une réaction à l'infusion a été rapportée chez six receveurs, principalement sous forme de fièvre. Le délai médian de sortie d'aplasie était de 17 jours, avec des extrêmes allant de 5 à 33 jours.

Figure 63 : Sortie d'aplasie selon le type de PTC greffé



6. Enquêtes et mesures post-événement

6.1 Enquêtes post-événement

Figure 64 : Enquêtes post-événement réalisées selon le type de cellules

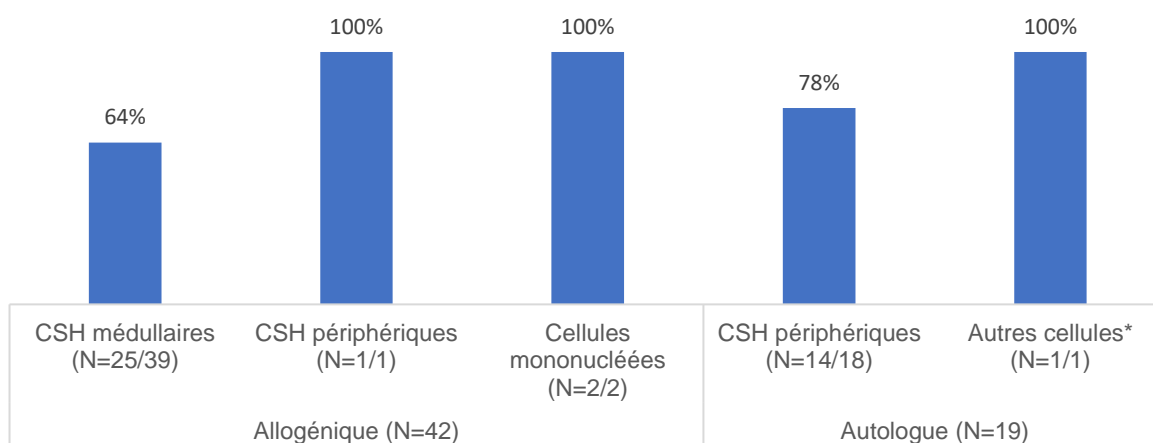


Tableau 65 : Conclusion des enquêtes : origine suspectée de la contamination

Origine suspectée de la contamination	Allogénique	Autologue
Prélèvement	20	4
Manipulation	2	3
Infection du patient	0	4
Indéterminée	5	4

Parmi les événements déclarés, 42 ont conduit à la réalisation d'une enquête post-événement. L'origine suspectée de la contamination variait selon le type de cellules concernées.

6.2 Mesures préventives et correctives

Figure 65 : Mesures préventives ou correctives mises en place selon le type de cellules

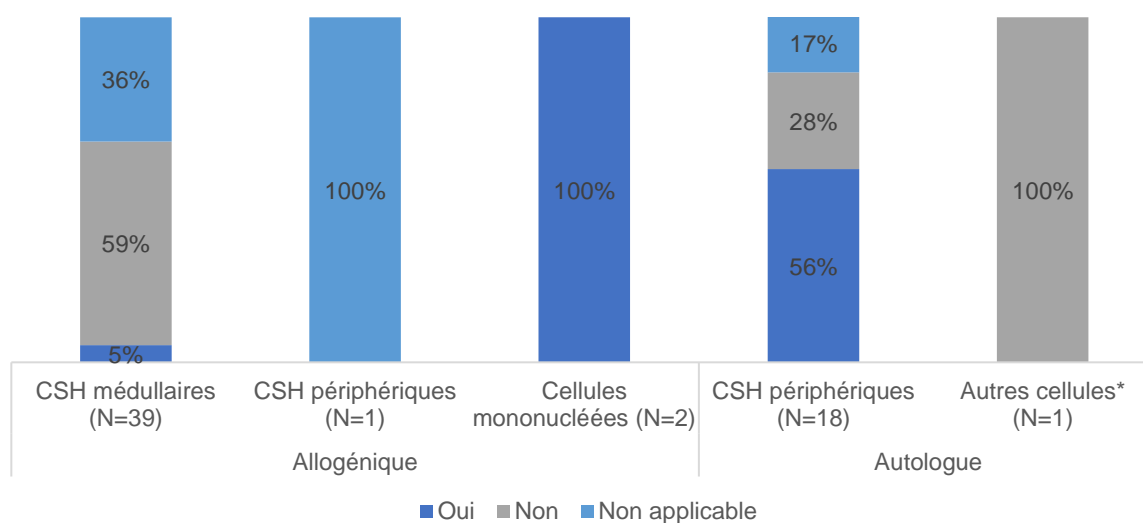


Tableau 66 : Catégories et exemples de mesures préventives mises en place

Catégories des mesures préventives et correctives	Nombre	Exemples
Donneurs/patients autologues	7	Antibioprophylaxie, re-prélèvement
Personnel (sensibilisation)	5	Rappel des règles d'hygiène, formation, retour d'expérience
Équipement/matériel	1	Changement d'appareils de congélation, amélioration de la protection des poches
Procédure	2	Actualisation du mode opératoire et de la conduite à tenir en cas de rupture d'une poche, intégration de contrôles supplémentaires
Autre mesure	3	Surveillance renforcée, France Greffe Moelle informée

Quatorze événements ont conduit à la mise en place de mesures préventives ou correctives, principalement organisationnelles et procédurales.

7. Evolutions en 2025

Plusieurs évolutions ont été apportées en 2025, notamment l'intégration du questionnaire dans l'application de télédéclaration Horus et l'enrichissement des champs de données collectées.

III. Courrier de l'ABM (2023) concernant la gestion des SHO



Du don à la vie

Direction générale médicale et scientifique

Dossier suivi par
Gaëlle LEMARDELEY
Stéphanie DIETERLE
Pôle Sécurité Qualité
Tel. : 01 55 93 64 08
Fax : 01 55 93 69 36
stephanie.dieterle@biomedecine.fr
gaelle.lemardeley@biomedecine.fr
Ref. GUE/SDI/SG04-23

Le directeur général par intérim

Aux correspondants locaux d'AMP Vigilance
Aux coordinateurs et personnes responsables
des centres d'AMP

Saint-Denis, le 19 JAN. 2023

Objet : AMP Vigilance : information concernant les nouvelles modalités de gestion des Syndromes d'hyperstimulation ovarienne

Parmi ses missions, et comme énoncé dans le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation, l'Agence de la biomédecine est chargée d'élaborer des critères destinés à aider les professionnels pour l'identification des effets indésirables attendus (art. R1211-33, 7°) et d'établir, en lien avec les professionnels, les seuils au-delà desquels la fréquence de survenue de ces effets indésirables attendus nécessite une déclaration en AMP Vigilance (art. R1211-33, 8°). Ainsi, à la déclaration sans délai de tous les effets indésirables succède un dispositif associant à la fois une surveillance de la fréquence de survenue des « effets indésirables attendus » et une déclaration sans délai des événements indésirables inattendus, et de toute fréquence anormalement élevée des effets indésirables surveillés.

Ainsi lors de la survenue d'une dérive, une déclaration d'AMP vigilance doit être réalisée et une enquête débutée afin d'identifier les causes éventuelles de cette augmentation (changements de pratiques, d'organisation, de population, ...) avec, le cas échéant, la mise en place des mesures correctives ad hoc.

L'intérêt de cette surveillance pour les professionnels est double ; d'une part, elle permet la mise en évidence d'une éventuelle déviation des pratiques locales, l'analyse des événements au sein de l'établissement (RMM, RCP, ...) et l'amélioration de la réactivité dans la mise en œuvre de mesures correctives. D'autre part, elle rend possible la mise en évidence d'une déviation dans plusieurs établissements, l'analyse collégiale nationale des pratiques avec les professionnels concernés et la proposition, le cas échéant, de mesures adaptées d'amélioration et de suivi.

A partir du 15 janvier 2023, une nouvelle approche dans la gestion des événements d'AMP vigilance est mise en place et **il ne sera plus nécessaire de déclarer via l'application AMP Vigie les effets indésirables concernant les syndromes d'hyperstimulation ovarienne, excepté dans les cas suivants :**

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne survenant **chez une donneuse** ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne survenant **dans les suites d'un incident** ;
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne **associé à d'autres complications** (ex : torsion d'annexe, thrombose, infection...);
- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne **de gravité G4¹ ou G5²**.

¹ Menace vitale immédiate

² Décès

En effet, en dehors de ces exceptions, l'analyse au cas par cas de ces effets indésirables n'est pas appropriée car elle ne permet que rarement l'identification d'une cause racine et de mesures correctives permettant de prévenir leur récurrence. Il semble plus pertinent qu'ils fassent l'objet d'une surveillance « groupée » afin de s'assurer que leur fréquence de survenue reste acceptable en terme de santé publique.

L'Agence de la biomédecine met ainsi en œuvre un dispositif de surveillance des effets indésirables dans le Système National des Données de Santé (SNDS) et dans un premier temps portant sur la surveillance des syndromes d'hyperstimulation ovarienne. Tous les ans, le bilan de ces effets indésirables vous sera adressé et sera également implémenté au rapport de vigilance de l'Agence de la biomédecine.

Mes services restent à votre disposition pour toute information complémentaire.

Marc DESTENAY



Directeur général par intérim

les prélèvements d'aphérèse pourrait être utilisé comme un indicateur de qualité de ces mêmes prélèvements.

Les mécanismes physiologiques par lesquels les cellules granuleuses, particulièrement sensibles aux étapes de congélation-décongélation, induiraient les effets indésirables graves immédiats de type neurologique sont méconnus. Une des hypothèses soulevées lors des réunions du groupe de travail concerne la libération de cytokines neurotoxiques par les polynucléaires lysés lors du processus de congélation-décongélation. Cette hypothèse est en cours d'investigation par le groupe de travail.

Si malgré les précautions prises lors des prélèvements d'aphérèse, la concentration en cellules de la lignée granuleuse des greffons reste importante, les équipes de greffe devront être particulièrement vigilantes sur les modalités d'administration de ces mêmes greffons « à risque ». Une injection fractionnée pourrait notamment être envisagée. La vigilance des personnels médicaux et para-médicaux responsables de la ré-injection du greffon doit être attirée d'une part sur la nécessité de ne pas augmenter les débits de perfusion de la préparation de thérapie cellulaire au delà de 8 à 10 ml/min et d'autre part sur la surveillance des signes précurseurs de toxicité conduisant à ralentir le débit de perfusion ou à avoir recours à un traitement approprié. Dans un souci d'homogénéité des pratiques, la procédure disponible au sein de chaque service greffeur et relative à la greffe de CSH pourrait être amendée en ce sens.

Enfin, je vous rappelle que tout effet indésirable survenu chez un receveur de CSH devra être signalé sans délai, par le professionnel de santé qui en a connaissance, au correspondant local de biovigilance de l'établissement qui se chargera dans un second temps d'en faire la déclaration à la cellule de biovigilance de l'Afssaps (Art.R.1211-46 du Code de la santé publique).

Je vous prie de bien vouloir transmettre ces informations à l'ensemble des professionnels de santé concernés au sein de votre équipe et vous informe que le réseau national des correspondants locaux de biovigilance va également être destinataire de ces informations qui pourront être actualisées au regard des déclarations de biovigilance transmises et de l'état d'avancement des connaissances.

La cellule de biovigilance reste à votre disposition pour toute précision utile.

Vous remerciant pour votre collaboration, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

pour le Directeur Général
et par délégation
le Directeur de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits
Biologiques

Pr Jean-Hugues TROUVIN

Copie : Mr Jean CASTEX – Directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
Mr Patrick HERVE – Président de l'Établissement français du sang
Mme Carine CAMBY – Directrice générale de l'Agence de la biomédecine
SFGM-TC
SFBCT



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

www.agence-biomedecine.fr