

Données de biovigilance 2018

Dispositif de biovigilance

L'année 2018 a vu la mise à disposition d'une application de télédéclaration, BIOVigie, pour les correspondants locaux de biovigilance. Cette application doit encore être améliorée pour faciliter une déclaration plus aisée des événements de vigilance, pour permettre leur exploitation par les correspondants locaux (suivi des investigations et des mesures correctrices proposées le cas échéant) mais également pour valoriser auprès de leur direction, ce travail de pilote local de la biovigilance au sein de l'établissement dans lesquels ils ont été désignés. Un info service devrait compléter cette application en 2020-2021.

Si à l'issue du transfert de la biovigilance à l'Agence de la biomédecine en novembre 2016, les années 2017-2018 ont été consacrées au développement et à la mise en place de cette application de télédéclaration, les activités de biovigilance au sein de l'Agence vont maintenant s'orienter vers le déploiement du dispositif de surveillance tel que préconisé par le décret 2016-1622 du 29 novembre 2016.

Ainsi, au cours de l'année 2018, le développement de la méthodologie d'élaboration des référentiels de risques, première étape de ce dispositif de surveillance, s'est poursuivi. Ces référentiels devraient permettre aux professionnels d'identifier plus facilement les événements de vigilance à déclarer, contribuant ainsi à rendre le dispositif de biovigilance plus efficient. En effet, la sous-notification récurrente ne permet pas une vision nationale des événements de vigilance, avec comme conséquences une difficulté dans l'identification de signaux qui permettraient de mettre en œuvre, avec les professionnels, des réflexions sur les axes d'amélioration des pratiques et éviter la récurrence de ces événements.

Ce travail réalisé en lien avec des représentants des sociétés savantes de chaque domaine permettra également une harmonisation de ce qui doit faire l'objet d'une déclaration ou d'une surveillance. En effet, ces référentiels vont aider les professionnels à déterminer quels sont les événements indésirables attendus et acceptables au regard du bénéfice d'un acte thérapeutique donné, distinguant ainsi parmi l'ensemble des événements survenant au cours d'un processus de greffe d'organes, de tissus, ou administration de cellules, de lait maternel à usage thérapeutique, ceux qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate, d'une surveillance active, d'un recueil annuel ou d'une surveillance passive.

A l'issue de cette première étape, le travail avec les professionnels se poursuivra afin d'identifier les méthodes de surveillance les plus adaptées à chaque domaine. Pour les organes, le CUSUM (méthode dite des sommes cumulées, qui est une méthode statistique d'analyse en quasi temps réel d'indicateurs définis) est en cours de déploiement pour permettre aux équipes de greffes d'organes de réaliser un monitoring rapproché de leurs activités sur la base du suivi d'indicateurs comme le décès et les arrêts fonctionnels du greffon. Le CUSUM peut également être utilisé pour la vigilance puisque les indicateurs choisis sont ou peuvent être la conséquence d'un événement de vigilance. De même, dans le cadre de la greffe de cellules, une méthodologie semblable est à l'étude avec dans un premier temps une étude

de faisabilité avec quelques centres pilotes. Pour les tissus, une réflexion est également initiée avec les professionnels impliqués dans la greffe de cornée.

Le dispositif de surveillance peut enfin être complété de l'apport de données épidémiologiques, ce qui constituera le troisième volet de ce déploiement. En effet, l'Agence de la biomédecine va mettre à profit l'utilisation des données de complications figurant dans des applications internes (Cristal donneur, Cristal receveur, Glac) ou externes (Promise/Macro, le SNDS...). Cette analyse va s'appuyer sur des données ne figurant pas dans les applications de vigilance, comme les caractéristiques du greffon, du donneur, du receveur et des indications cliniques notamment.

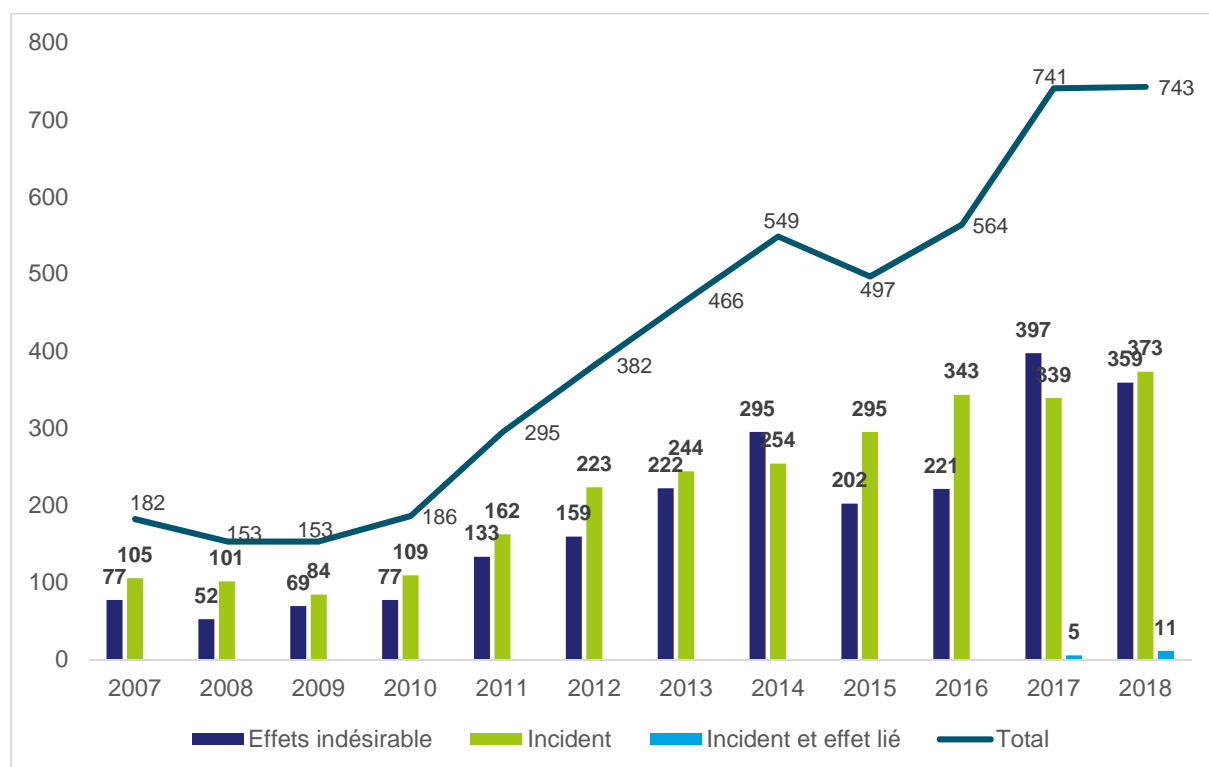
Données générales 2018

Evolution du nombre de déclarations

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2018, l'Agence de la biomédecine a reçu 743 déclarations de biovigilance.

L'évolution du nombre de déclarations de biovigilance est présentée sur la figure BIOV1.

Figure BIOV1 : Evolution du nombre de déclarations de biovigilance entre 2007 et 2018



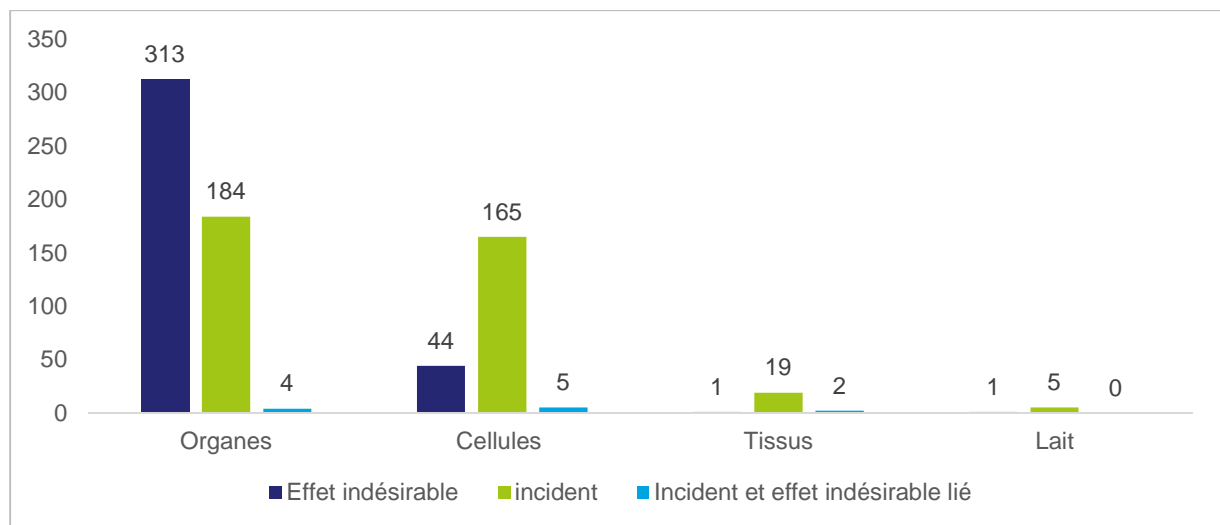
L'analyse du nombre de déclarations met en évidence pour cette année une stagnation du nombre de déclarations. Il n'y a pas eu en 2018 de modifications importantes dans les modalités de déclarations qui auraient pu entraîner des variations importantes de ce total. La mise en place de l'outil de télédéclaration en avril 2018 a pu, du fait du temps nécessaire à sa découverte et à son appropriation par les CLB, être un frein à la déclaration pour les CLB.

Effets indésirables et incidents

Les 743 déclarations de biovigilance sont réparties en 359 effets indésirables (EI), 373 incidents (I) et 11 incidents et effets indésirables liés (I et EI).

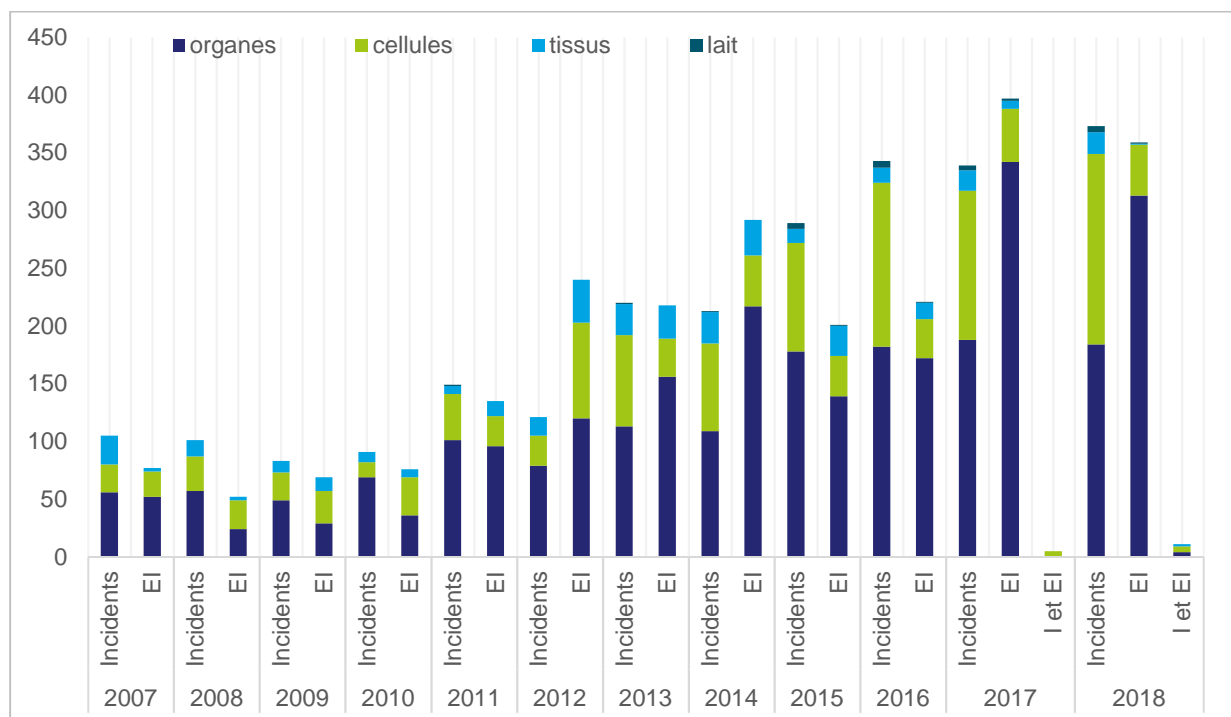
Leur répartition en fonction des domaines concernés est représentée sur la figure BIOV2. Comme chaque année, la part des événements « organes » est majoritaire et représente 67% du total avec 501 déclarations puis les événements « cellules » qui représentent 29 % du total avec 214 déclarations ; enfin les événements « tissus », qui représentent 3% avec 22 déclarations et les événements « lait », 1% avec 6 déclarations.

Figure BIOV2: Répartition des déclarations 2018 par domaine



L'évolution de la répartition des déclarations entre effets indésirables et incidents et entre catégories de greffons (organes, cellules, tissus, lait) de 2007 à 2018 est représentée sur la figure BIOV3.

Figure BIOV3 : Evolution de la répartition des déclarations de 2007 à 2018 par catégorie de greffons et d'évènements



Gravité des déclarations

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

La figure BIOV4 présente la distribution des déclarations d'effets indésirables en fonction de leur gravité finale dont voici ci-dessous la table des définitions.

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

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

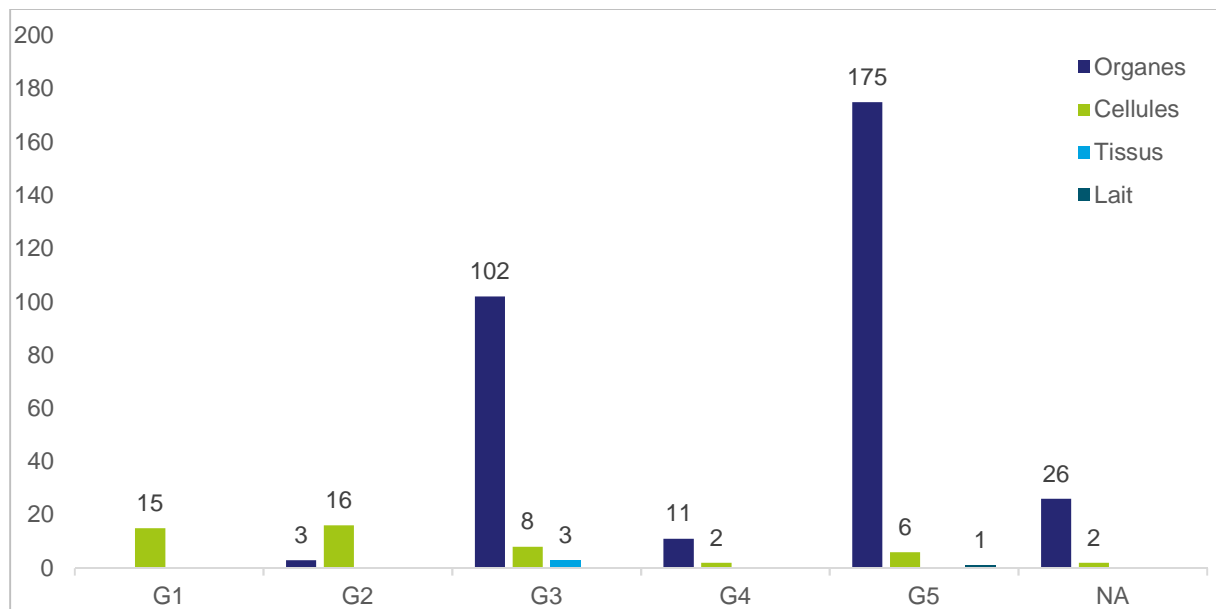
3-Sévère : Manifestations cliniques ou biologiques entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant, prolongeant ou compliquant une hospitalisation ou tout autre état morbide, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter un dommage permanent ou la défaillance d'une fonction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

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

4-Majeure : Menace vitale immédiate.

5-Décès.

Figure BIOV4 : Distribution des déclarations en fonction de la gravité des effets indésirables en 2018



*NA : non applicable du fait de données insuffisantes dans les déclarations ou dans les suites de l'investigation.

Une très forte majorité des déclarations présente au moins une gravité supérieure ou égale à G3 ce qui souligne la part importante des risques liés aux activités thérapeutiques des domaines envisagés. La sous déclaration des effets indésirables post-greffe de cellules notamment doit être prise en compte dans l'interprétation de cette figure.

Par ailleurs, cette année, le nombre de déclarations « organes » cotées G5 était en légère augmentation en comparaison de l'année précédente. En effet, un certain nombre de déclarations ont été effectuées directement par le Pôle sécurité-qualité à partir des événements indésirables colligés dans les bases opérationnelles de l'Agence de la biomédecine et rapportait essentiellement les décès de receveurs survenus dans les 30 jours suivants la greffe. Le report quasi systématique de ce type d'évènement a pu induire cette hausse.

Les événements de gravité G1 et G2 sont une part importante des déclarations « cellules » et sont surtout le fait des EI donneurs et des EI patients autologues. Sur les 10 déclarations EI donneurs, 1 seule est cotée de gravité 3.

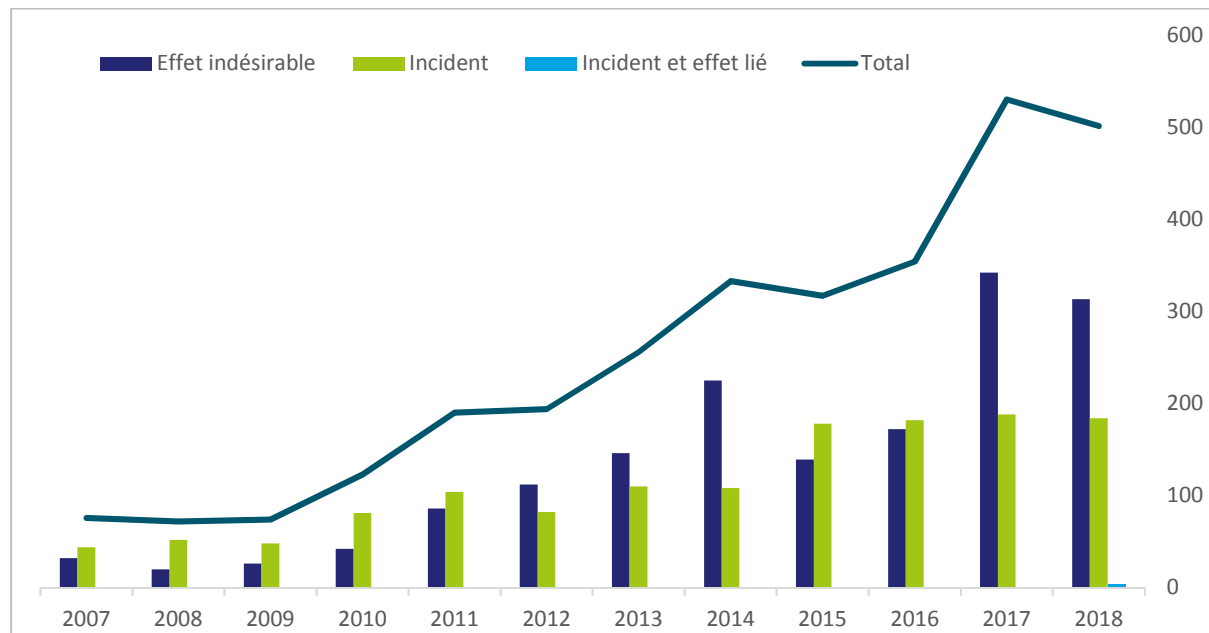
S'agissant des donneurs apparentés ou non qui sont considérés comme « sains » et évalués par un bilan clinique, biologique et paraclinique avant le prélèvement, ces résultats mettent en évidence une relativement bonne prise en charge de ces derniers.

Biovigilance organes

Données générales

Le nombre total d'évènements indésirables « organes » déclarés au cours de l'année 2018 est de 501 déclarations (soient 184 déclarations incidents, 313 déclarations d'effets indésirables et 4 déclarations incidents et effets liés).

Figure BIOV5 : Evolution des déclarations « organes » de 2007 à 2018



En 2017 et en 2018, un certain nombre de déclarations a été effectué directement par le Pôle sécurité-qualité à partir des événements indésirables colligés dans les bases opérationnelles de l'Agence de la biomédecine et rapportait notamment les décès de receveurs survenus dans les 30 jours suivants la greffe. Ce report systématique explique l'augmentation des déclarations à partir de 2016 mais montre une stabilisation du nombre de déclarations « effets indésirables organes » en 2017 et 2018.

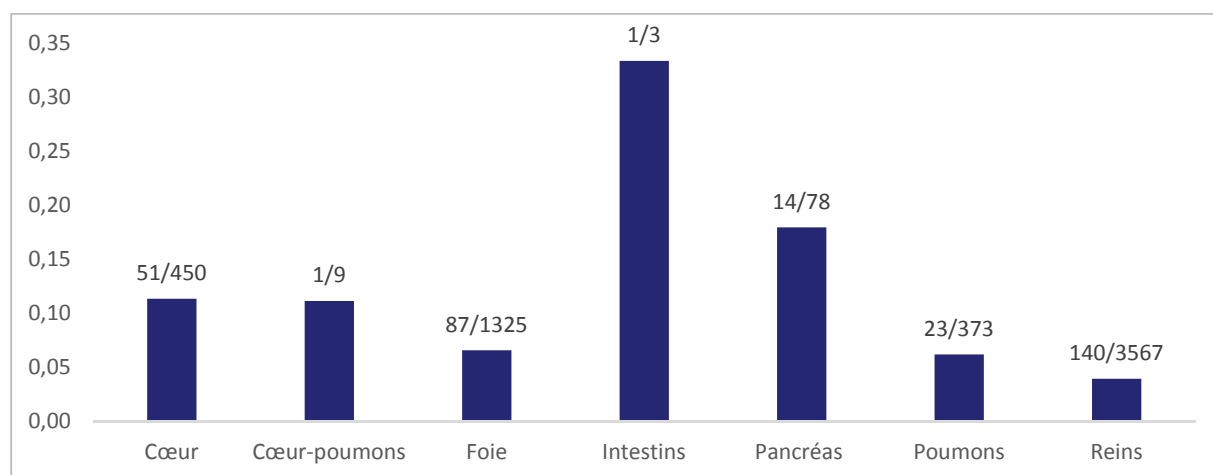
Il est à noter qu'un délai était laissé au CLB afin de lui permettre de déclarer l'évènement lui-même avant que l'Agence ne le fasse.

Chiffres généraux effets indésirables organes

La figure ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés/administrés, toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 0,005% (soit 1 effet indésirable toutes les 2000 greffes).

Ce taux, comme pour les années précédentes, reste bas aux regards des risques inhérents aux activités relevant de la biovigilance et aux pathologies prises en charge. La sous notification des évènements est en partie liée au caractère attendu de certains de ces effets indésirables. L'Agence de la biomédecine va entamer, un travail de référencement des effets indésirables attendus pour les greffes de reins, de foie puis de cœur, en coopération avec des groupes de travail composés d'experts, de professionnels de santé et de représentants des sociétés savantes. L'objectif étant de définir avec les professionnels ce qu'il convient de déclarer et ce qu'il convient de surveiller dans le cadre d'une surveillance continue de type CUSUM¹, par exemple.

Figure BIOV6 : Répartition des EI déclarés par nombre de greffes et par type de greffons en 2018



Chiffres généraux incidents organes

En 2018, 188 déclarations « incident » et « incident et effet indésirable lié » concernant des organes ont été reportées.

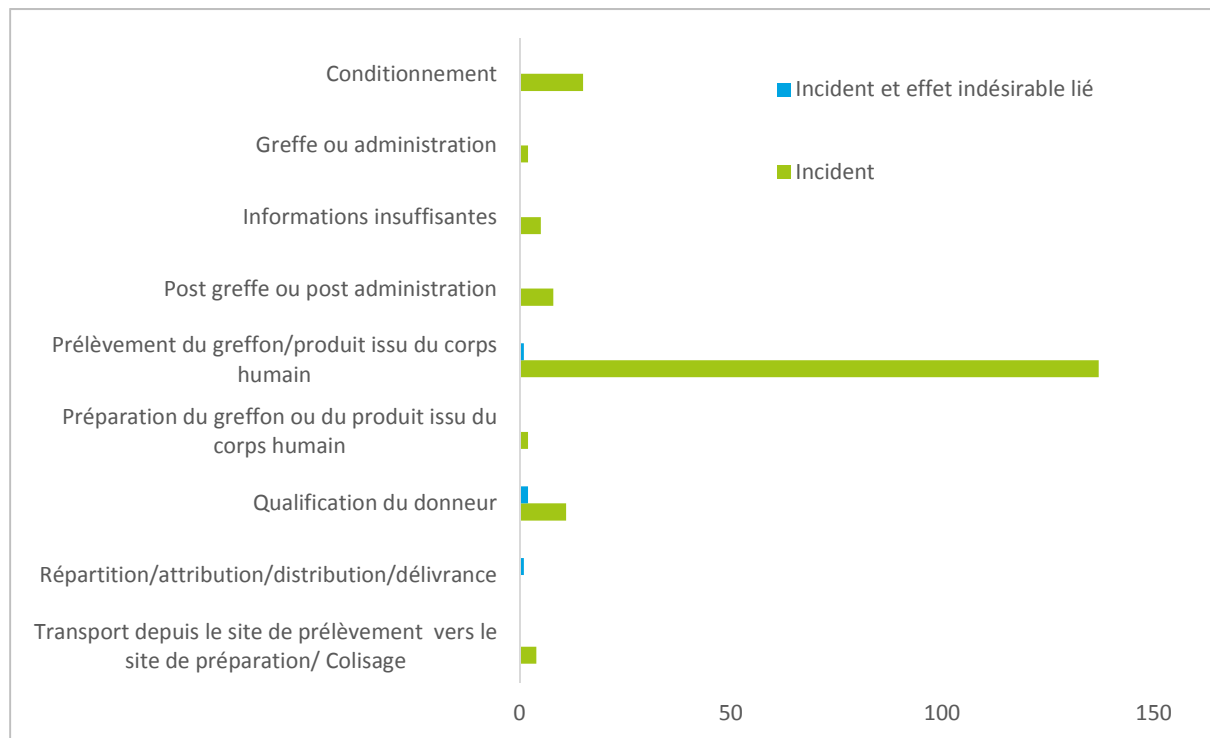
Comme les années précédentes, l'Agence de la biomédecine de par ses activités opérationnelles est le principal déclarant des incidents survenant sur la chaîne allant du prélèvement à la réception du greffon notamment des contaminations des liquides de transport à agents fongiques.

Il convient de noter que par principe les contaminations de liquide de conservation ont été rattachées à l'étape du prélèvement bien qu'il puisse y avoir théoriquement des contaminations qui se produisent soit lors du déconditionnement du greffon à l'étape de la greffe, soit lors de l'échantillonnage du liquide

¹ https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/cop_2017_2021_abm_def.pdf Objectif 1 point 1.3

de conservation pour contrôle microbiologique, soit encore lors de la réalisation des techniques microbiologiques de contrôle. De ce fait, la répartition des déclarations d'incidents par étape de survenue dans le processus montre que les incidents déclarés surviennent principalement à l'étape de prélèvement du greffon comme on le voit sur la figure ci-dessous.

Figure BIOV7 : Répartition des incidents par étape de survenue 2018



Pour plus d'informations et de détails sur les déclarations d'effets indésirables et d'incidents - organes, le rapport annuel de Biovigilance 2018 est téléchargeable à partir de juillet 2019 sur le site de l'agence de la biomédecine : <https://www.agence-biomedecine.fr/Biovigilance-organes>

Biovigilance cellules

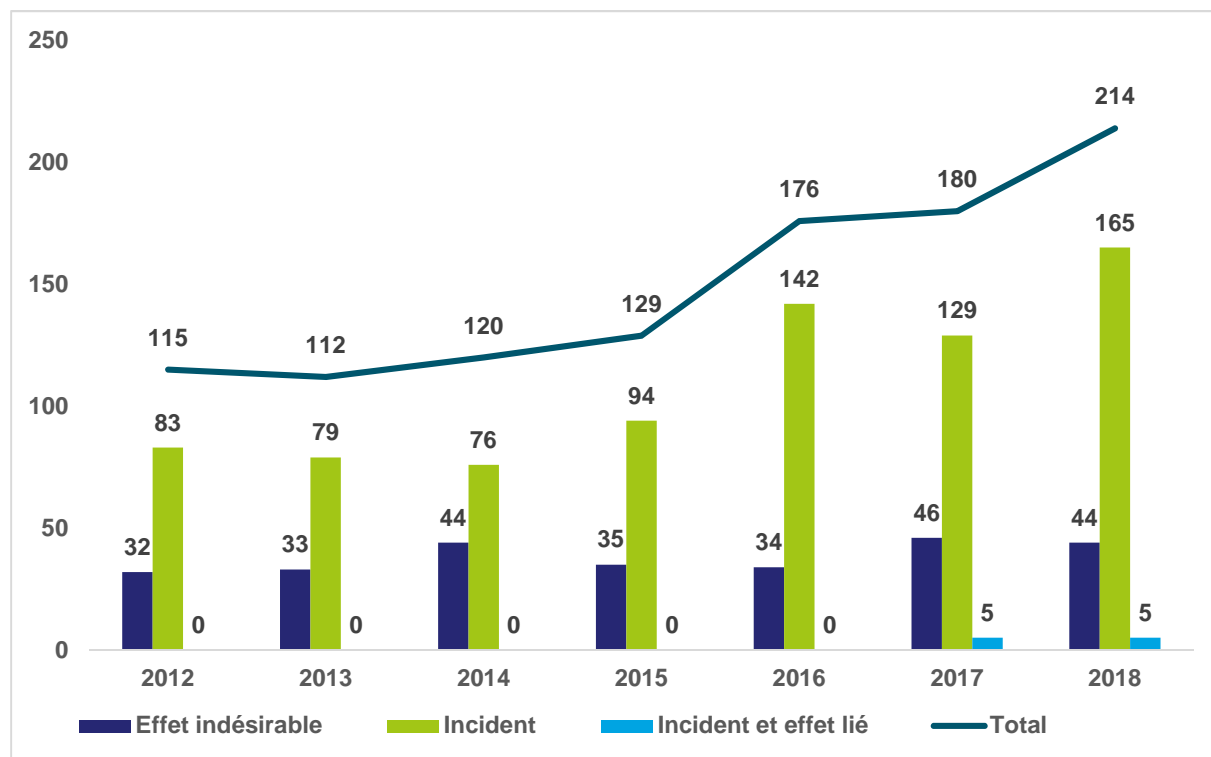
Données générales

En 2018, 214 déclarations de biovigilance « cellules » (44 déclarations d'effets indésirables, 165 déclarations d'incidents et 5 déclarations d'incidents et d'effets indésirables liés) ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine.

Ce chiffre est discrètement en hausse par rapport à l'année précédente comme le montre la figure ci-dessous.

Ces déclarations ne concernent que des cellules d'origine hématopoïétique : soit des cellules souches d'origine médullaire (CSH médullaires) ou périphérique (CSP), soit des cellules mononucléées (CMN). Aucun autre type de cellules n'a fait l'objet d'une déclaration.

Figure BIOV8: Répartition des déclarations cellules entre 2012 et 2018

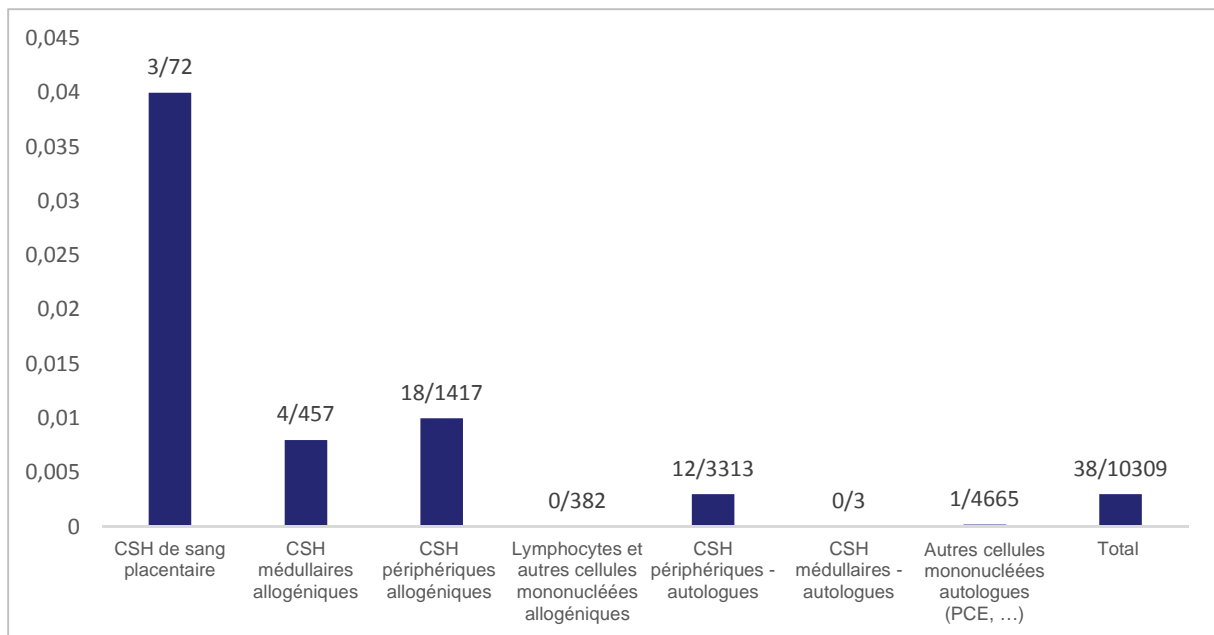


Chiffres généraux EI cellules

La figure ci-dessous illustre les taux d'EI receveurs par type de greffons greffés, toutes gravités et niveaux d'imputabilité confondus. Le taux global de notification d'effets indésirables receveurs rapporté au nombre total d'administrations/greffes réalisées est de 0.003% (soit 1 effet indésirable toutes les 3000 greffes).

Comme pour les organes et les tissus, ce taux global reste relativement bas au regard des risques inhérents aux activités encadrant la biovigilance et aux catégories de patients pris en charge ce qui est le témoignage d'une sous-notification liée pour partie au caractère attendu de certains événements indésirables. C'est pourquoi, l'Agence de la biomédecine dans ses actions a mis en place des groupes de travail composés d'experts, de professionnels de santé et de représentants des sociétés savantes, pour établir le référencement des effets indésirables attendus en fonction de l'acte thérapeutique étudié et permettre aux professionnels d'identifier de façon plus ciblée les EI à surveiller et ceux qui, le cas échéant, seront à déclarer (cf. chapitre V Perspectives pour l'année 2018). Il est à noter qu'un certain nombre de ces effets indésirables sont reportés dans la base professionnelle PROMISE et ne sont alors pas déclarés dans le système national de vigilance.

Figure BIOV9: Répartition des EI déclarés rapportés au nombre de greffes (receveurs autologues et allogéniques)



Les effets indésirables répertoriés concernent par ordre de fréquence : les receveurs (25 déclarations) puis les patients autologues (14 déclarations) et enfin les donneurs allogéniques apparentés et non apparentés (10 déclarations).

Figure BIOV10 : Répartition des EI par personne concernée en 2018

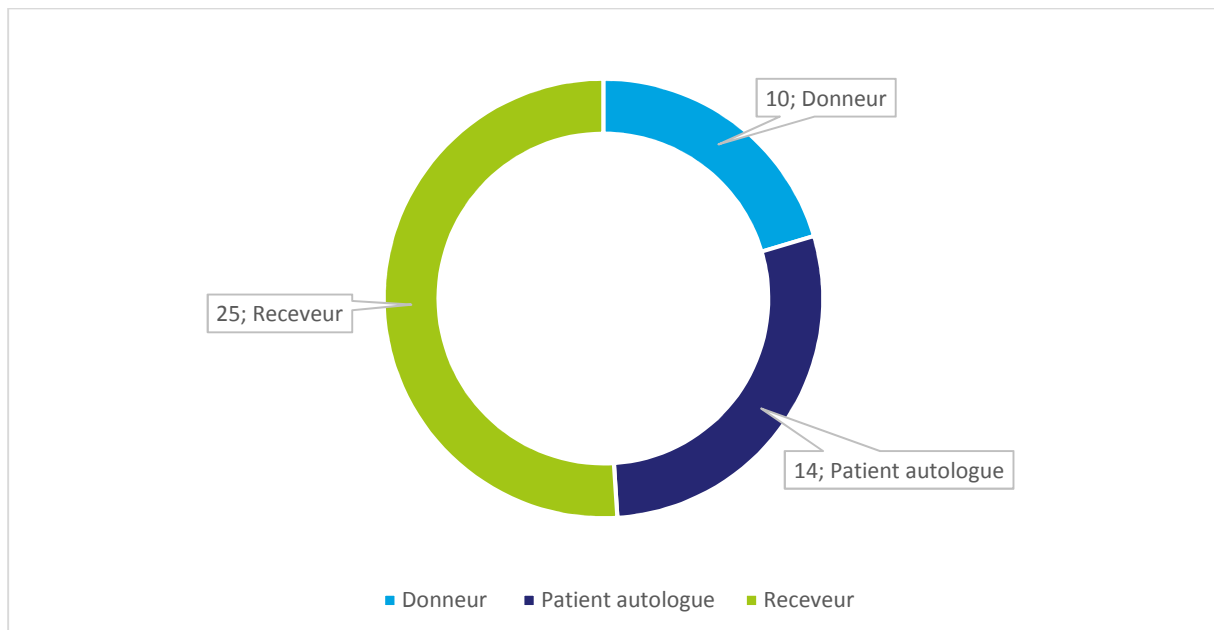
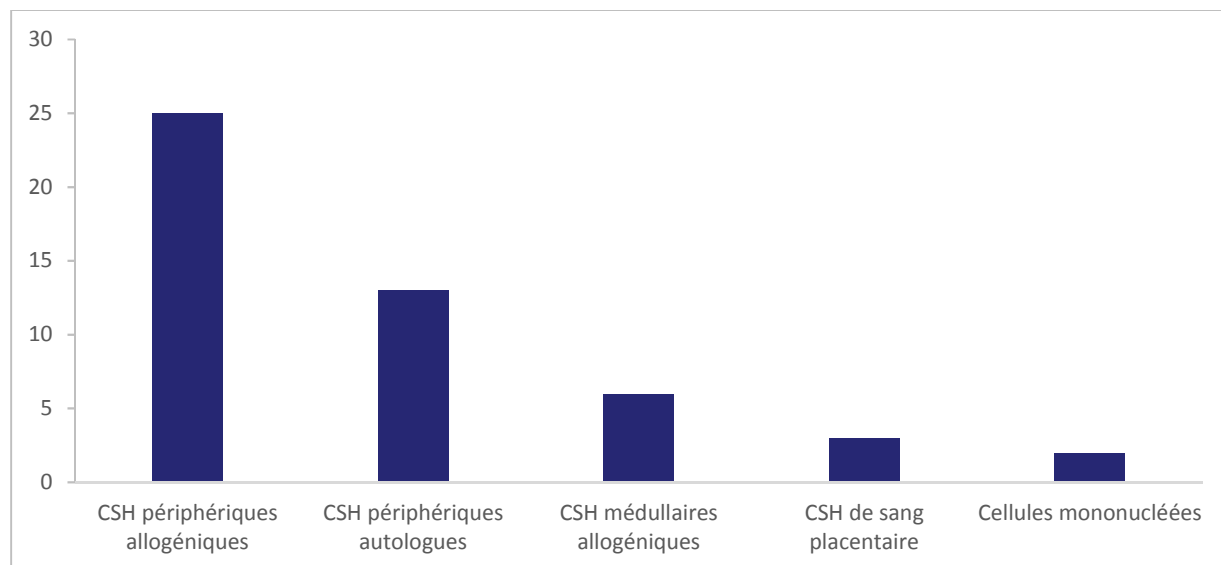


Figure BIOV11 : Nombre de déclarations d'effet indésirable (EI + I et EI lié) par type de greffon en 2018



Les événements déclarés pour les receveurs et les patients autologues sont vraisemblablement sous notifiés : certains établissements dont l'activité de greffe est importante n'ont déclaré aucun effet indésirable survenu chez leurs patients greffés.

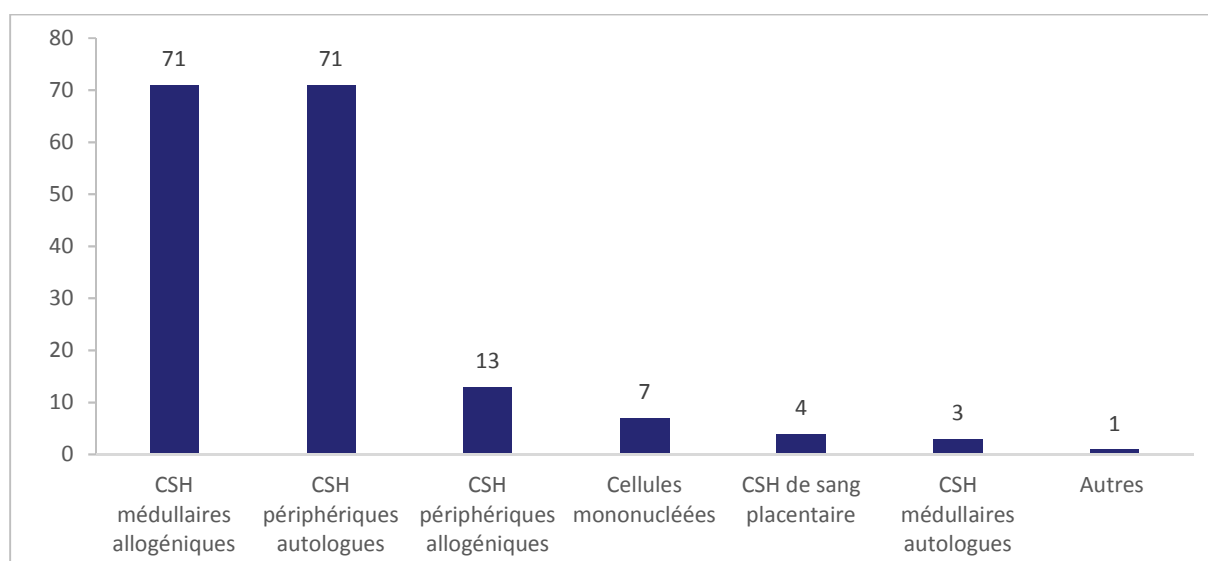
Par ailleurs, les EI déclarés sont hétérogènes tant du fait de leur typologie que de leur gravité. Pour les EI survenant chez les donneurs, ils doivent tous faire l'objet d'une déclaration puisque chez ces donneurs sains aucun EI n'est attendu ou acceptable et que leur survenue doit être analysée pour éviter leur récurrence. Pour les EI survenant chez les receveurs de CSH allogéniques et les patients recevant des CSH autologues, l'hétérogénéité mise en évidence par les tableaux ci-dessus, montrent la nécessité de mettre à disposition pour les CLB des outils d'aide à la déclaration – référentiels de risques, formation en ligne – qui permettront certainement d'homogénéiser les déclarations pour envisager une analyse rétrospective de ces événements et la diffusion de recommandations d'amélioration des pratiques. Ces outils permettront également d'avoir une meilleure vision des EI à une échelle nationale, ce qui ne peut être le cas aujourd'hui.

Chiffres généraux incidents cellules

En 2018, 165 déclarations d'incident et 5 déclarations d'incident et d'effet lié ont été reçues dont la plus grande majorité concerne les greffons de CSH autologues issues du sang périphérique et les greffons de CSH médullaires allogéniques soient 71 déclarations pour chaque type de greffons.

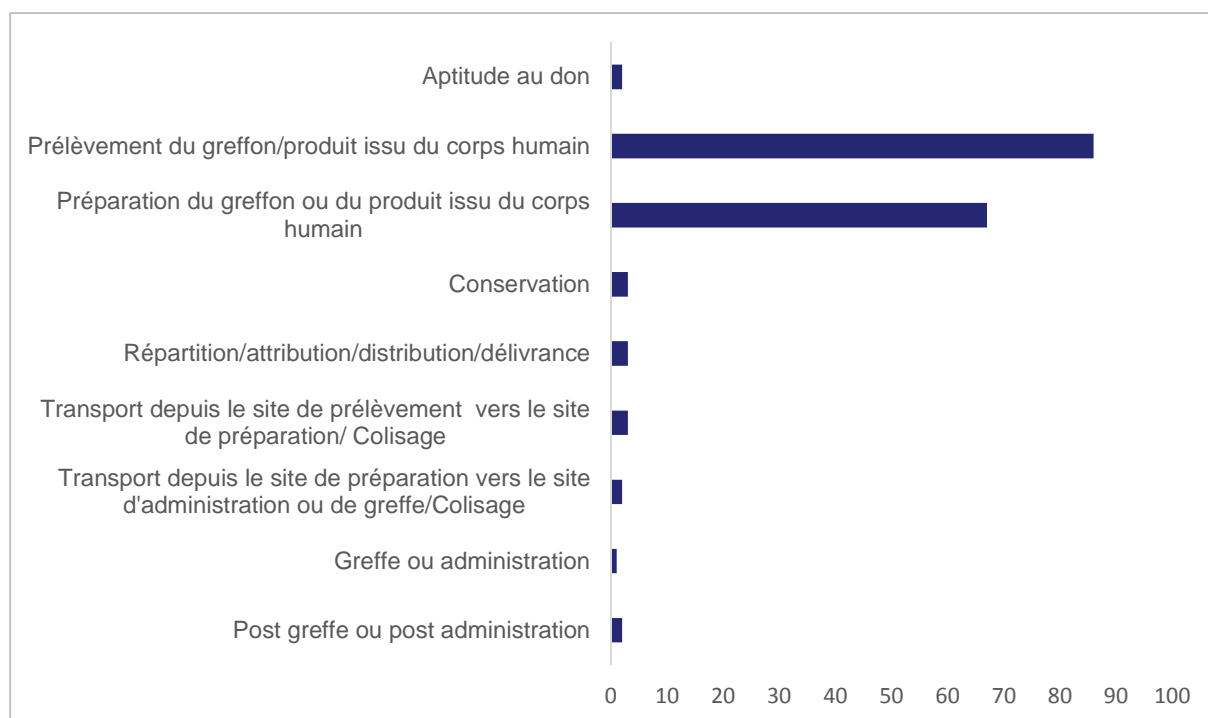
La catégorie « autres » représentée sur les différentes figures du chapitre incident ne concerne pas d'autres cellules que les CSH ou les CMN, elle est le fait de déclarations impliquant plusieurs types de produits cellulaires à la fois ; par exemple lors d'incidents impliquant les cuves de conservation de greffons.

Figure BIOV12: Répartition des déclarations cellules incident par type de greffon en 2018



Les incidents ont été typés par étape de survenue. Quand celle-ci n'est pas clairement identifiable, l'étape reportée est alors l'étape de constatation de l'incident : le plus fréquemment les incidents surviennent lors du prélèvement et de la préparation du greffon.

Figure BIOV13: Répartition par étape des déclarations incident cellules en 2018



Pour plus d'informations et de détails sur les déclarations d'effets indésirables et d'incidents - cellules, le rapport annuel de Biovigilance 2018 est téléchargeable à partir de juillet 2019 sur le site de l'agence de la biomédecine : <https://www.agence-biomedecine.fr/biovigilance-cellules>

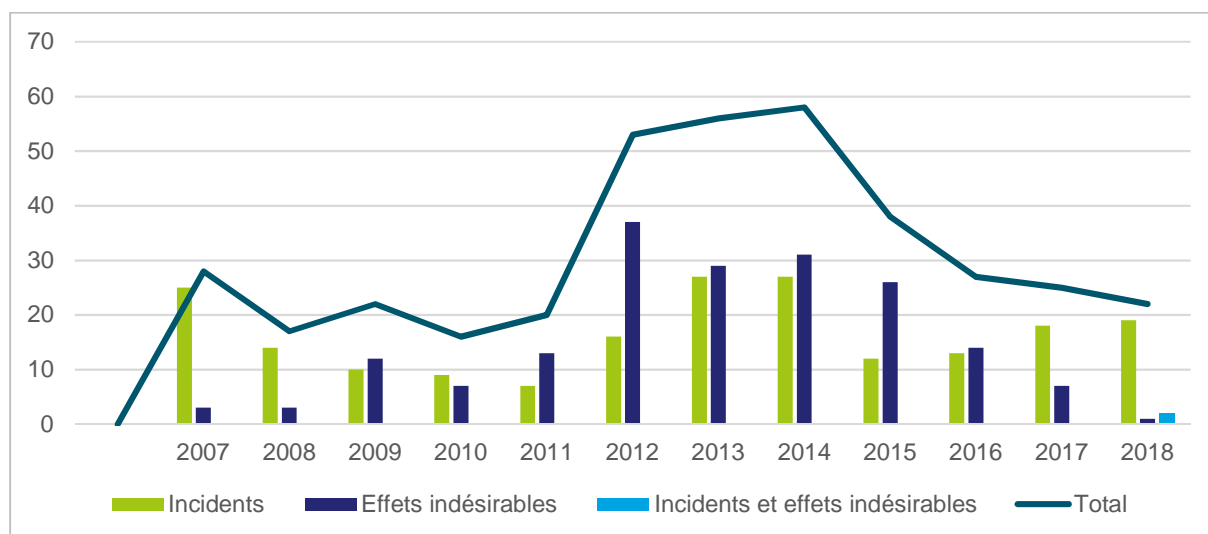
Biovigilance Tissus

Données générales

Le nombre de déclarations d'évènements indésirables concernant les tissus reste particulièrement faible (22 déclarations) au regard du nombre de produits greffés ; par ailleurs, en 2018 ce nombre est légèrement supérieur à celui observé en 2017.

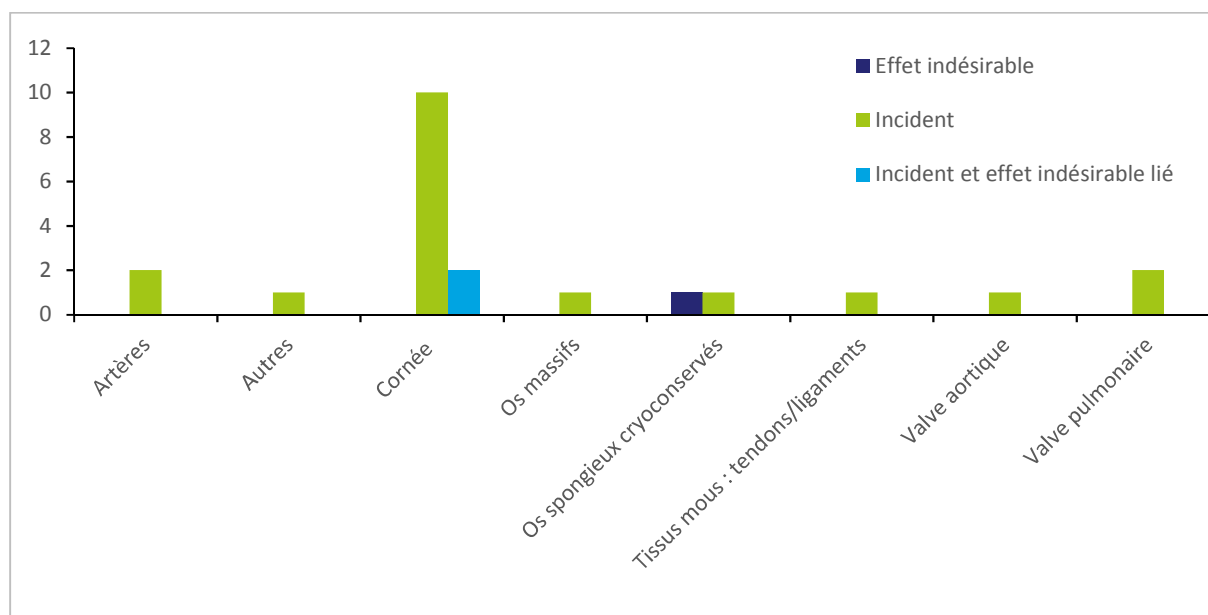
Ceci pourrait être expliqué d'une part, par une sécurité relative des greffons qui suivent des processus de préparation robuste, et d'autre part, du fait d'une sous notification des effets indésirables attendus dans le cadre de la prise en charge des patients.

Figure BIOV14 : Evolution des déclarations « tissus » depuis 2007



En 2018, les déclarations concernent essentiellement les greffes de cornées (10 déclarations) comme le montre la figure ci-dessous.

Figure BIOV15 : Répartition des déclarations tissus par type de greffons



La déclaration d'effet indésirable enregistrée en 2018 concerne une Infection à *Pseudomonas aeruginosa* à J3 post opératoire dans le cadre de la greffe d'un os spongieux cryoconservé. Les contrôles bactériologiques du greffon étaient négatifs. Une enquête menée par le correspondant local de biovigilance et le CLIN (Comité de lutte contre les infections nosocomiales) au sein de l'établissement a permis d'exclure l'imputabilité du greffon et d'identifier l'origine environnementale de l'infection.

Pour plus d'informations et de détails sur les déclarations d'effets indésirables et d'incidents - tissus, le rapport annuel de Biovigilance 2018 est téléchargeable à partir de juillet 2019 sur le site de l'agence de la biomédecine : <https://www.agence-biomedecine.fr/Biovigilance-Tissus>

Biovigilance Lait

Données générales

Seules 6 déclarations d'incidents et d'effets indésirables en lien avec les activités liées au lait maternel à usage thérapeutique ont été adressées en biovigilance durant l'année 2018. Il s'agit d'un nombre restant faible au regard des activités de délivrance de lait maternel sur le territoire national.

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

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

Pour plus d'informations et de détails sur les déclarations d'effets indésirables et d'incidents - lait, le rapport annuel de Biovigilance 2018 est téléchargeable à partir de juillet 2019 sur le site de l'agence de la biomédecine : <https://www.agence-biomedecine.fr/Biovigilance-Lait-Maternel>

Actions 2018

Mise en place de l'outil de télédéclaration BIOVigie

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

Les échanges entre les différents intervenants de la déclaration - les différents CLB impliqués et le Pôle sécurité-qualité sont possibles. Une rubrique « pièces jointes » permet par ailleurs d'y enregistrer les documents afférents à la déclaration après leur anonymisation.

Cette application concerne tous les domaines de la biovigilance, les organes, les tissus, les cellules, les préparations de thérapie cellulaire et le lait maternel à usage thérapeutique.

A ce jour, BIOVigie est connecté avec certains autres outils de traitements des informations de l'Agence, les bases Cristal donneur et Cristal receveur. Cette connexion permet de croiser les informations disponibles sur l'ensemble de la chaîne allant du prélèvement à la greffe.

Il s'agit de la version V1 de cet outil ; cette première année d'utilisation a permis également d'identifier les points d'amélioration de BIOVigie à mettre en place.

Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration du référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de CSH

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

L'élaboration de ces référentiels est partie du constat d'une importante sous déclaration des effets indésirables dans le domaine des greffes et du questionnement récurrent des professionnels sur la nature des effets indésirables devant faire l'objet d'une déclaration de biovigilance. Pour rappel, en 2017 et en 2018, le nombre de déclarations de biovigilance d'effets indésirables en post-greffe de CSH est resté inférieur à vingt. Par ailleurs, on constate à la lecture de ces déclarations une très grande hétérogénéité des événements rapportés : réaction fébrile post infusion du greffon et non sortie d'aplasie suivie d'infections entraînant le décès.

L'élaboration de ces référentiels avec les professionnels impliqués dans ces activités de greffe, par le biais des associations professionnels qui les représentent, permet également de tendre vers une harmonisation de l'identification des effets indésirables que les professionnels seront amenés à déclarer. A ce jour, la sous déclaration de ces événements de vigilance ne permet pas au dispositif de fonctionner et de jouer son rôle d'alerte, de permettre à travers une vision nationale la gestion et la prévention des risques liées à ces activités et à ces soins.

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

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

L'objectif de ces démarches est in fine l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins en greffe et en assistance médicale à la procréation.

En 2018, une première rencontre du groupe de travail « référentiel des EI post-greffe de CSH » a eu lieu dans cette optique ; ce groupe est composé de représentants de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire, de professionnels cliniciens greffeurs et d'experts internes à l'ABM.

En parallèle de l'élaboration du référentiel des effets indésirables, une réflexion a été initiée afin de mettre en place une étude pilote de faisabilité d'une méthode de surveillance adaptée à la pratique des activités de greffe de CSH : il s'agit du CUSUM (méthode statistique dite des sommes cumulées) qui a déjà été déployé dans le domaine des greffes d'organes et de l'assistance médicale à la procréation.

Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel des effets indésirables survenant après la greffe de cornées

De même que pour les CSH, l'Agence de la biomédecine est chargée d'élaborer les référentiels des effets indésirables attendus en greffe de tissus.

Le nombre de déclaration tissus (tout type de greffons) reçues à l'Agence est particulièrement faible rapporté au nombre de greffes ; une seule déclaration d'effet indésirable pour 45872 greffes de cornée. Cet état des lieux a amené l'Agence à se rapprocher des professionnels de santé concernés par la greffe de cornée afin d'initier avec eux une réflexion sur l'élaboration d'un référentiel de risques cornées. Ce référentiel permettra d'aider à l'identification des effets indésirables à déclarer. A ce jour, la sous déclaration de ces événements de vigilance ne permet pas au dispositif de fonctionner et de jouer son rôle d'alerte, de permettre à travers une vision nationale la gestion et la prévention des risques liées à ces activités et à ces soins.

L'objectif de ces démarches est in fine l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins en greffe. En 2018, une première présentation de cette réflexion à des professionnels impliqués dans la greffe de cornée a eu lieu et se poursuivra en 2019.

Mise en place d'un groupe de travail sur les mauvais rendements en CD34+ des greffons de CSP autologues

Au cours du Comité de Vigilance Tissus-Cellules-Lait qui s'est tenu en 2017, la problématique concernant les rendements bas en CD34+ après décongélation des greffons de cellules souches hématopoïétiques périphériques autologues a été identifiée. Après avis des experts de ce groupe, l'ABM a décidé de mettre en place une étude qui permettrait de déterminer les étapes critiques du processus et les indicateurs ayant un impact sur le rendement en CD34+ du greffon ainsi que les conséquences de l'utilisation de ces greffons sur l'évolution clinique du patient.

Une trentaine d'items qui couvrent l'ensemble du processus de la greffe de CSP autologues a été identifié et porte sur l'indication de l'autogreffe, le prélèvement, la préparation, la conservation et le suivi clinique post-greffe.

Dans un second temps, un questionnaire reprenant ces items sera adressé aux unités de thérapies cellulaires pour le recueil des données qui seront ensuite analysées par l'ABM.

Mise en place d'un groupe de travail pour l'élaboration d'un référentiel sur les incidents pouvant survenir au cours de la préparation de lait maternel à usage thérapeutique

L'Agence de la biomédecine a mis en place un groupe de travail « référentiel lait maternel à usage thérapeutique » avec la participation de l'association des lactariums de France (ADLF). Le but de ce groupe de travail est de publier un outil d'aide à la déclaration des incidents concernant le lait maternel à usage thérapeutique.

Ce document doit permettre d'apporter une aide aux professionnels dans l'identification des incidents graves qui devront faire l'objet d'une déclaration immédiate à l'Agence de la biomédecine. Les incidents non graves pourront faire l'objet d'une surveillance locale selon le processus de management de la qualité mis en place dans les lactariums et seule leur fréquence anormalement élevée entrainera une déclaration à l'Agence.

Ce document comporte une analyse du processus de préparation du lait maternel pasteurisé allant de la collecte à la délivrance. Il permet de mieux distinguer les dysfonctionnements relevant uniquement du management de la qualité de l'établissement et les incidents graves relevant du champ de la biovigilance. Il présente à titre d'exemples une liste d'incidents graves qui devront faire l'objet d'une déclaration sans délai à l'Agence de la biomédecine. Il s'agit d'une liste non exhaustive qui sera amenée à évoluer après une période de déploiement de 6 mois.

Sécurisation des récipients cryogéniques

En 2018, le travail sur la sécurisation des récipients cryogéniques débuté en 2017 s'est poursuivi sous l'égide de l'Agence avec des représentants de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de l'établissement français du sang (EFS) et des représentants des sociétés savantes comme la Société Française de Bio-ingénierie Cellulaire et Tissulaire (SFBCT) et la Fédération des établissements hospitaliers de tissus cellules (FEHTC) et des professionnels de l'AMP également concernés par cette problématique. Cette réflexion avait été initiée à la demande du directeur général de la santé, au vu de la récurrence des incidents concernant des pertes de contenu de récipients cryogéniques notamment dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation. En 2015 et 2016, deux déclarations de biovigilance avaient signalées des pertes importantes de greffons.

Ces réunions ont également eu pour objectif de discuter des modalités d'amélioration des pratiques dans les unités de thérapie cellulaire, les banques de tissus et les centres d'assistance médicale à la procréation (AMP), disposant d'une zone de conservation et de récipients cryogéniques à remplissage automatique ou manuel.

Le guide rédigé à l'issue de ces différentes rencontres a été diffusé en juin 2018.

La diffusion des bulletins d'informations BIO'VIGILANCES

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

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

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

Cette année 2018 a vu la diffusion de deux de ces bulletins d'informations en janvier et en septembre.

Ils sont disponibles sur le site de l'Agence (<https://www.agence-biomedecine.fr>) et sont diffusés à l'ensemble des CLB, aux directions qualité des établissements ; il est envisagé à terme de l'adresser également aux gestionnaires de risques des hôpitaux concernés par les activités de biovigilance...)

Pour plus d'informations et de détails, le rapport annuel de Biovigilance 2018 est téléchargeable à partir de juillet 2019 sur le site de l'agence de la biomédecine :

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

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

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

<https://www.agence-biomedecine.fr/Biovigilance-Lait-Maternel>