

Rapport annuel biovigilance 2014

Sommaire

Introduction.....	4
1. Les données 2014.....	5
1.1 Sources de données.....	5
1.2 CLB et déclarations.....	6
1.3 Répartition des déclarations et des événements par types de produits.....	7
1.4 Répartition des déclarations par type de déclarants.....	8
1.5 Répartition des signalements par régions.....	11
1.6 Répartition des effets indésirables par gravité.....	12
1.7 Répartition des incidents dans la chaîne thérapeutique.....	12
1.8 Données générales sur les activités.....	13
2. Les évolutions des déclarations.....	17
2.1 Effets indésirables.....	17
2.2 Incidents.....	18
3. Les événements déclarés.....	19
3.1 Evénements ORGANES.....	19
3.1.1 Généralités effets indésirables et incidents.....	19
3.1.2 Problématiques rein.....	21
3.1.3 Problématiques foie.....	28
3.1.4 Problématiques cœur et poumons.....	33
3.1.5 Problématiques pancréas.....	37
3.1.6 Conclusion sur les effets indésirables « organes ».....	37
3.2 Evénements CELLULES.....	38
3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES.....	38
3.2.2 Problématiques CSP autologues.....	40
3.2.3 Problématiques CSP allogéniques.....	41
3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques.....	42
3.2.5 Problématiques sang placentaire.....	43
3.2.6 Problématiques photochimiothérapie extracorporelle (PCE) et CSH médullaires à usage orthopédique.....	43
3.2.7 Conclusion sur les événements « cellules ».....	43
3.3 Evénements TISSUS.....	44
3.3.1 Généralités effets indésirables et incidents TISSUS.....	44
3.3.2 Problématiques vaisseaux.....	45
3.3.3 Problématiques cornée.....	45
3.3.4 Problématiques tissus utilisés en recherches biomédicales.....	45
3.3.4.1 Tissus composites allogéniques.....	46
3.3.4.2 Ménisque.....	46
3.3.5 Conclusion sur les événements « tissus ».....	46
3.4 Evénements PTA.....	46
3.5 Evénements LAIT.....	47
4 Les autres faits marquants de l'année 2014.....	49
4.1 Risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites.....	49
4.2 Mise en place d'une étude de suivi post-greffe de cornées.....	49
4.3 Groupe de travail Transplantation de microbiote fécal.....	50
4.4 Risque de transmission du VHE par les produits issus du corps humains.....	50
Conclusion et synthèse.....	51

Liste des abréviations

ABM	Agence de la biomédecine
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de Santé
BT	Banque de tissus
BIOVAC	Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins
CLB	Correspondant local de biovigilance
CLB ABM	Correspondant local de biovigilance de l'Agence de la biomédecine
CLB ES	Correspondant local de biovigilance d'un établissement de santé
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Cellules souches hématopoïétiques issues du sang périphérique
CSST	Comité spécifique spécialisé temporaire
DDAC	Donneur décédé après arrêt cardiaque
DGS	Direction Générale de la Santé
DGOS	Direction générale de l'Organisation des Soins
EBV	Virus Epstein-Barr
EI(s)	Effet(s) indésirable(s)
EIG	Effet indésirable grave
ES	Etablissement de santé (préleveur et/ou greffeur)
LUI	Lactarium à usage intérieur
LUIE	Lactarium à usage intérieur-extérieur
MAP	Machine à perfusion
MDS	Médicament dérivé du sang
NE	Non évaluable
NR	Non reçu
PCE	Photochimiothérapie extra-corporelle
PMO	Prélèvement multi-organes
PSL	Produit Sanguin Labile
PTA	Produit thérapeutique annexe
RAS	Rapport annuel de synthèse (ou rapport de synthèse annuel)
UTC	Unité de production des préparations de thérapie cellulaire
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E

Introduction

Comme chaque année, le rapport annuel de Biovigilance rédigé par les évaluateurs en charge de la biovigilance à l'ANSM est une source de données utiles pour tous ceux qui s'intéressent aux domaines de la transplantation de cellules, de tissus et d'organes ainsi qu'à l'utilisation thérapeutique du lait maternel. Les éléments fournis par ce rapport sont aussi l'occasion de faire le point sur ces différentes stratégies thérapeutiques et d'analyser l'évolution des incidents et effets indésirables relatifs à ces produits de santé d'un genre particulier.

De façon générale, on peut noter que les grandes tendances qui se dessinaient les années précédentes restent d'actualité. Brièvement on peut citer :

L'augmentation générale des déclarations de biovigilance qui s'affirme depuis 2010 (+30% cette année).

Cette augmentation générale est principalement le fait de l'augmentation des déclarations pour les organes qui représentent plus de 60 % du total.

Pour les cellules, on constate une stabilisation des chiffres de déclaration depuis 2012.

Le faible nombre de déclarations pour les tissus pourrait refléter le haut niveau de sécurité de ces produits. Cette analyse est sûrement vérifiée pour les greffons osseux. Cependant, pour les autres tissus (cornées, artères ...) il ne faudrait pas qu'une sous déclaration masque une réalité plus contrastée.

Les déclarations relatives au lait maternel sont encore très peu nombreuses (2 déclarations). Ce chiffre faible traduit sans doute les difficultés à la mise en place d'un système simple, efficace et performant pour le lait maternel qui est un produit avec de nombreuses spécificités qui en font un produit à part dans le champ des produits issus du corps humain.

Enfin on peut également constater que de façon très globale, ce sont les problèmes de contamination infectieuse des greffons de toute provenance qui sont le plus fréquemment à l'origine des déclarations.

Au-delà de ces tendances générales, les évaluateurs de Biovigilance ont aussi identifié des problématiques particulières qui méritent une attention spécifique et qui pourraient faire l'objet d'un travail de fond permettant une meilleure compréhension des causes et des propositions de mesures à prendre. Il s'agit des risques de transmission d'herpès virus dans les greffes de tissus composites, pour lesquels un groupe de travail s'est réuni cette année, de la transmission du virus de l'hépatite E par les greffons et des problèmes de délai de transparence pour les cornées.

Ces problématiques émergentes montrent à l'évidence que le niveau de vigilance pour les produits issus du corps humain ne doit pas baisser et que tous les acteurs concernés, et en particulier les CLB, doivent continuer à se mobiliser pour renforcer le niveau de déclaration et contribuer de ce fait à l'élévation du niveau de sécurité de ces produits de santé.

Nicolas Ferry, directeur BIOVAC

1. Les données 2014

Au 31 mars de chaque année, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) reçoit les rapports de synthèse adressés, conformément à l'article R.1211-45, par les correspondants locaux de biovigilance (CLB) en poste dans des établissements exerçant des activités de fabrication, transformation, préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation de produits issus du corps humain, autres que les produits sanguins labiles (PSL) et les gamètes ou embryons, et par le CLB de l'Agence de la biomédecine (ABM). A partir de ces rapports et sur la base des déclarations reçues directement par l'ANSM, les évaluateurs en charge de la biovigilance dans l'équipe des thérapies innovantes et des produits issus du corps humain au sein de la Direction des produits biologiques (BIOVAC), rédigent annuellement un rapport de biovigilance conformément à l'article R.1211-34 du code de la santé publique.

1.1 Sources de données

Les fichiers sources utilisés pour la rédaction de ce rapport ont consisté en l'analyse des rapports de synthèse des CLB des établissements producteurs qui ont été réceptionnés entre le 18 janvier et le 7 juillet 2015 et des déclarations des CLB réceptionnées par la cellule de biovigilance du 1^{er} janvier au 31 décembre 2014.

Au total, 483 déclarations ont été reçues à l'ANSM au cours de l'année 2014. Elles faisaient état de 549 événements se répartissant en 295 effets indésirables et 254 incidents.

Ce chiffre est en augmentation par rapport aux données de 2013 avec un gain de l'ordre de 10% avec une forte augmentation de plus de 30% du nombre de déclarations d'effets indésirables (voir partie 2.2). Les déclarations d'incidents restent stables (voir partie 2.1).

Pour la quatrième année, la cellule de biovigilance a également réceptionné les rapports de synthèse des lactariums qui font, depuis 2011, l'objet d'une centralisation des données d'activité et de vigilance à l'ANSM.

Les rapports annuels adressés à l'ANSM émanent de :

- 23 unités de thérapie cellulaire (23/33 soit 69%) autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution, cession de PTC utilisées en routine ou dans le cadre d'essais cliniques ;
- 28 banques de tissus (28/30 soit 93%) autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution ou cession de tissus utilisés en routine ou dans le cadre d'essais cliniques ;
- 14 lactariums (14/34 soit 41%) autorisés au titre de l'article L.2323-1 soit 47% (8/17) des lactariums à usage intérieur-extérieur et 35% (6/17) des lactariums à usage intérieur ;
- 7 (7/8 soit 90%) fabricants de PTA ;
- l'Agence de la biomédecine.

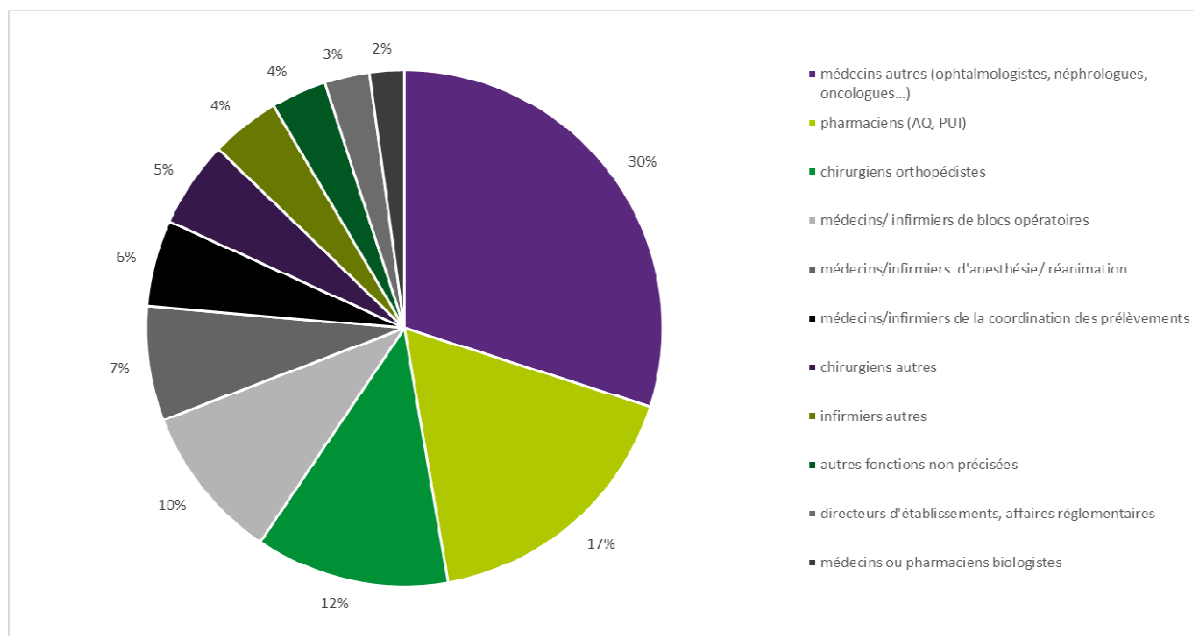
Il est à noter en 2014 :

- L'ouverture de l'UTC du CHRU de Lille le 16/06/2014.
- L'ouverture de l'unité de conservation et de distribution des cellules de l'EFS Bourgogne Franche Comté, site de Dijon, le 16/06/2014.
- La cessation d'activité de la banque de tissus du CHU de Pointe à Pitre, le 5/05/2014.
- La cessation d'activité de la société « Tous les biomatériaux.com », le 9/10/2014.
- La fermeture du lactarium de Lisieux le 1^{er} janvier 2014.
- L'AMM de la spécialité Celsior a été transférée à la société IGL le 21/10/2014.

1.2 CLB et déclarations

Au 31 décembre 2014, 532 CLB étaient enregistrés dans la base de données de la cellule biovigilance de l'ANSM. Leur répartition est la suivante :

Figure 1 : Répartition des CLB par domaines de spécialités



Le nombre de CLB continue à croître par rapport à 2013 (525 CLB enregistrés au 31 décembre 2013) en raison, notamment, de la désignation de nouveaux correspondants dans des structures telles des cliniques privées exerçant des activités de greffes osseuses.

En 2014, le délai moyen de signalement (du professionnel de santé au CLB) était de 44 jours (36 jours pour les organes, 30 jours pour les cellules et 67 jours pour les tissus) et le délai moyen de déclaration (du CLB à l'ANSM) de 6 jours (4 jours pour les organes, 6 jours pour les cellules et 9 jours pour les tissus, hors essais cliniques). Pour rappel, les délais légaux sont de 48 heures pour le signalement quel que soit le type d'incident ou d'effet indésirable pour le professionnel de santé, de 48 heures pour les déclarations d'évènements graves et de 15 jours pour les déclarations des autres évènements par le CLB.

Figure 2 : Evolution des délais de signalement par produits

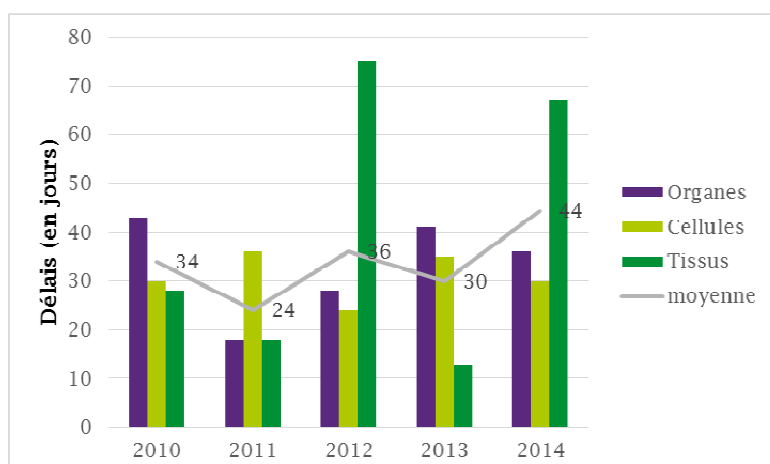
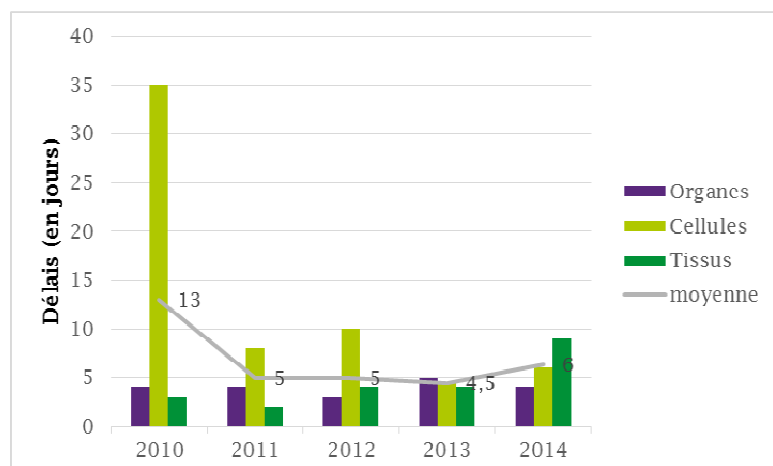


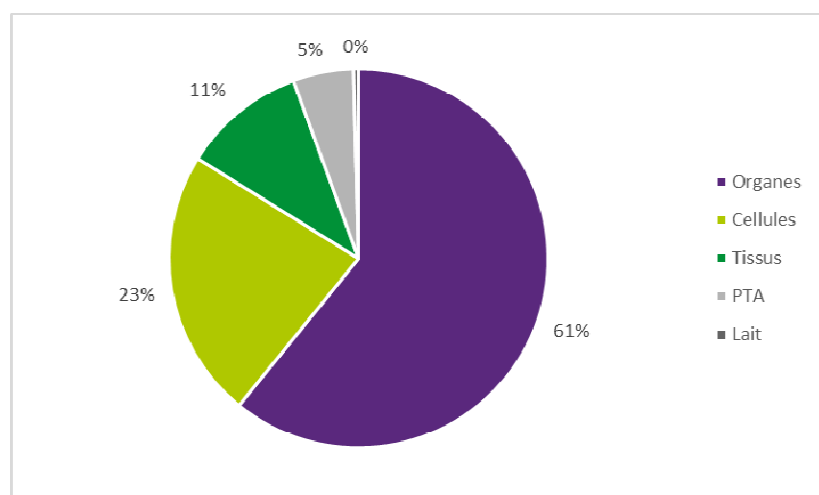
Figure 3 : Evolution des délais de déclaration par produits



1.3 Répartition des déclarations et des événements par types de produits

La figure suivante illustre la part respective des différentes catégories de produits concernés par les déclarations réceptionnées en biovigilance :

Figure 4 : Répartition des déclarations par produits



La majorité des déclarations reçues (61%) concernent des événements liés à la greffe d'organes (effets indésirables chez le receveur ou incidents de la chaîne de greffe, indépendamment de l'imputabilité du greffon ou de l'activité de greffe). Près d'un quart des déclarations concernent les activités de thérapie cellulaire et les 16% restants se répartissent entre les activités tissulaires et les défauts de qualité des PTA. Il est à noter que deux déclarations relatives au lait maternel ont été réceptionnées en 2014, ce qui souligne l'effort à accomplir pour développer les notifications par les professionnels dans ce domaine.

Les figures ci-dessous illustrent la répartition des différentes catégories de produit en fonction du type d'événements déclarés :

Fig. 5 : Répartition des EI par catégories de produits

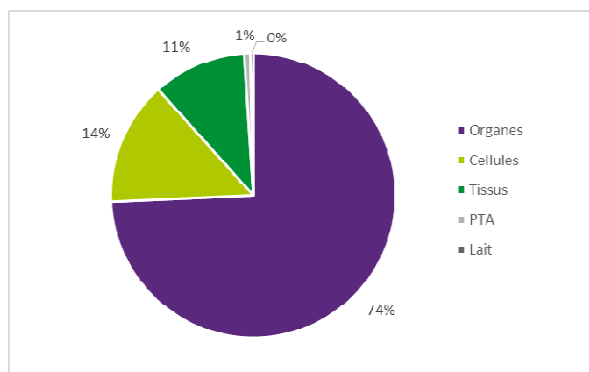
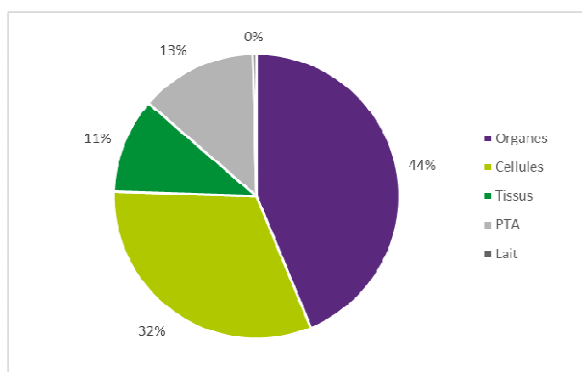


Fig. 6 : Répartition des incidents par catégories de produits



Concernant les effets indésirables (Fig.5), il est à noter la très nette prédominance des organes, dont le nombre de déclaration est en augmentation par rapport à 2013 (+40% contre +33% entre 2012 et 2013). Cette prédominance peut s'expliquer, en partie, par le fait que le champ de la biovigilance couvre non seulement les problèmes de qualité et de sécurité des greffons mais également les événements liés aux activités de greffe. Ces derniers comprennent, à titre d'exemples, les complications post-opératoires qui peuvent être nombreuses et pour partie attendues au décours d'interventions lourdes sur des patients fragiles.

1.4 Répartition des déclarations par type de déclarants

• Concernant les organes

294 déclarations « organes » (217 déclarations d'EIs et 109 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2014 et se répartissaient comme suit :

Fig. 7 : Origine des déclarations d'EIs -organes

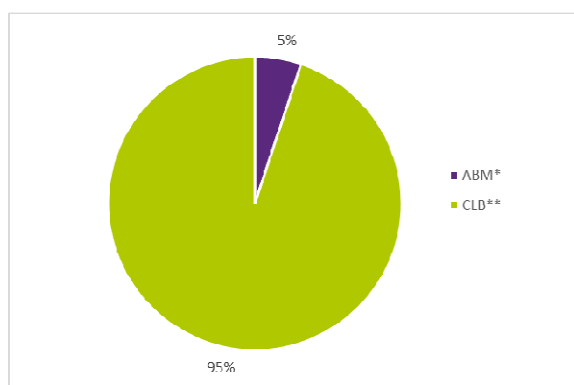
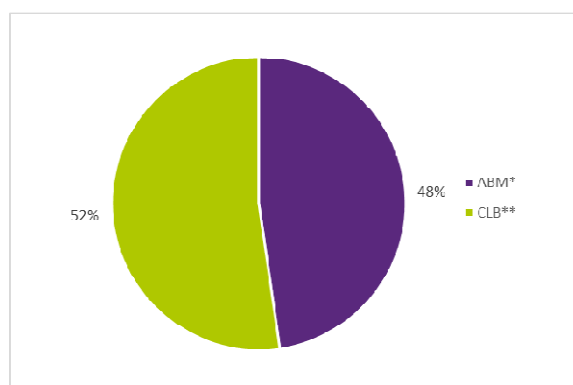


Fig. 8 : Origine des déclarations d'incidents- organes



* Correspondant local de biovigilance de l'ABM

** Correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé

La proportion des déclarations effectuées par les correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans les établissements de santé (ES) autorisés à prélever ou à greffer des organes continue de progresser pour la troisième année consécutive. La part des déclarations d'effets indésirables reste stable 95% (en 2013 et en 2014). De même, concernant les incidents de la chaîne de greffe, l'ABM a vu sa part se maintenir dans la déclaration (45% en 2013 versus 48% en 2014). Cette progression traduit pour partie la politique d'incitation aux déclarations mise en place par l'ABM et l'ANSM depuis plusieurs années.

Il est important de rappeler que les services de régulation et d'appui régionaux (SRA) de l'ABM, de par leurs fonctions de répartition et d'attribution des greffons dans la chaîne de greffe d'organes, sont en première ligne pour gérer l'alerte lors d'observations d'incidents. Ainsi, l'ABM reste une pourvoyeuse importante de déclarations via le retour d'information effectué per-prélèvement ou per-greffe par les professionnels auprès des SRA.

• Concernant les cellules

111 déclarations « cellules » (44 déclarations d'Els et 76 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2014 et se répartissaient comme suit :

Fig. 9 : Origine des déclarations d'Els-cellules

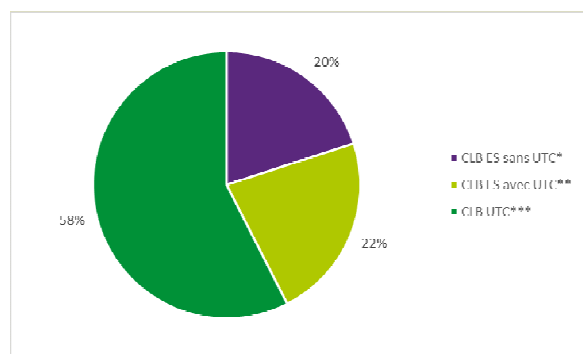
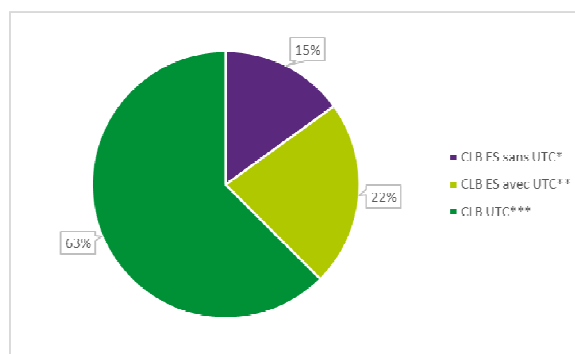


Fig. 10 : Origine des déclarations d'incidents-cellules



* Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé non doté d'une unité de thérapie cellulaire

** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé doté d'une unité de thérapie cellulaire

*** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'une unité de thérapie cellulaire hors établissement de santé

Les déclarations d'effets indésirables sont assez majoritairement réalisées par les CLB exerçant leurs activités dans un établissement de santé pour le compte des unités de thérapie cellulaire. Ce point reflète le bon retour d'information post-administration auprès des UTC mais suggère également une délégation des obligations de déclarations à l'UTC en lieu et place de l'établissement de santé.

• Concernant les tissus

51 déclarations « tissus » (31 déclarations d'Els et 27 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2014 et se répartissaient comme suit :

Fig. 11 : Origine des déclarations d'Els-tissus

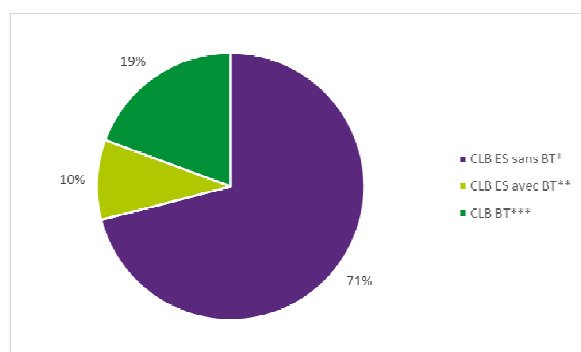
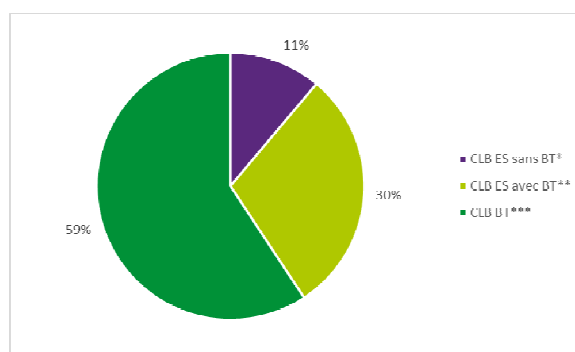


Fig. 12 : Origine des déclarations d'incidents-tissus



* Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé non doté d'une banque de tissus

** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans un établissement de santé doté d'une banque de tissus

*** Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'une banque de tissus hors établissement de santé

Les déclarations d'effets indésirables concernant les tissus sont plus fréquemment le fait de correspondants locaux situés dans des établissements ne possédant pas de banque de tissus. Cette situation particulière n'est par contre pas retrouvée en ce concerne les incidents puisque presque deux tiers d'entre eux sont déclarés directement par des CLB exerçant leur fonction dans des banques.

- **Concernant le lait maternel**

La lactovigilance fait partie intégrante de la biovigilance mais la communication auprès des professionnels sur les obligations de déclarer les événements indésirables est récente. Deux déclarations concernant le lait maternel à usage thérapeutique ont été enregistrées dans la base de données en 2014.

L'année 2014 a été marquée par la fermeture du lactarium de Marmande, suite à la présence d'une contamination bactérienne à *Bacillus cereus* (germe de l'environnement). Le lactarium de Marmande produit environ 30% du lait maternel français et est le seul en France à produire du lait pasteurisé lyophilisé, dont la durée de conservation pendant 18 mois à température ambiante, qui permet une distribution sur l'ensemble du territoire français en particulier les territoires ultramarins.

- **Concernant les produits thérapeutiques annexes**

La vigilance relative aux produits thérapeutiques annexes (PTA) entre dans le champ de la biovigilance contrairement aux dispositifs médicaux (DM) ou aux médicaments pouvant également entrer en contact avec les produits biologiques (organes, tissus, cellules, lait). Le statut de PTA, de DM ou de médicament n'étant pas toujours connu des professionnels de santé utilisateurs de ces produits, la biovigilance a vocation à être une porte d'entrée pour transmettre, le cas échéant, les déclarations en matériovigilance ou en pharmacovigilance pour toute investigation à mener en lien avec les fabricants. La biovigilance gère quant à elle tout ce qui concerne l'impact des événements en termes de santé publique dans le domaine des activités de greffe ou d'administration des produits issus du corps humains (tels que définis dans l'article R.1211-29 du CSP).

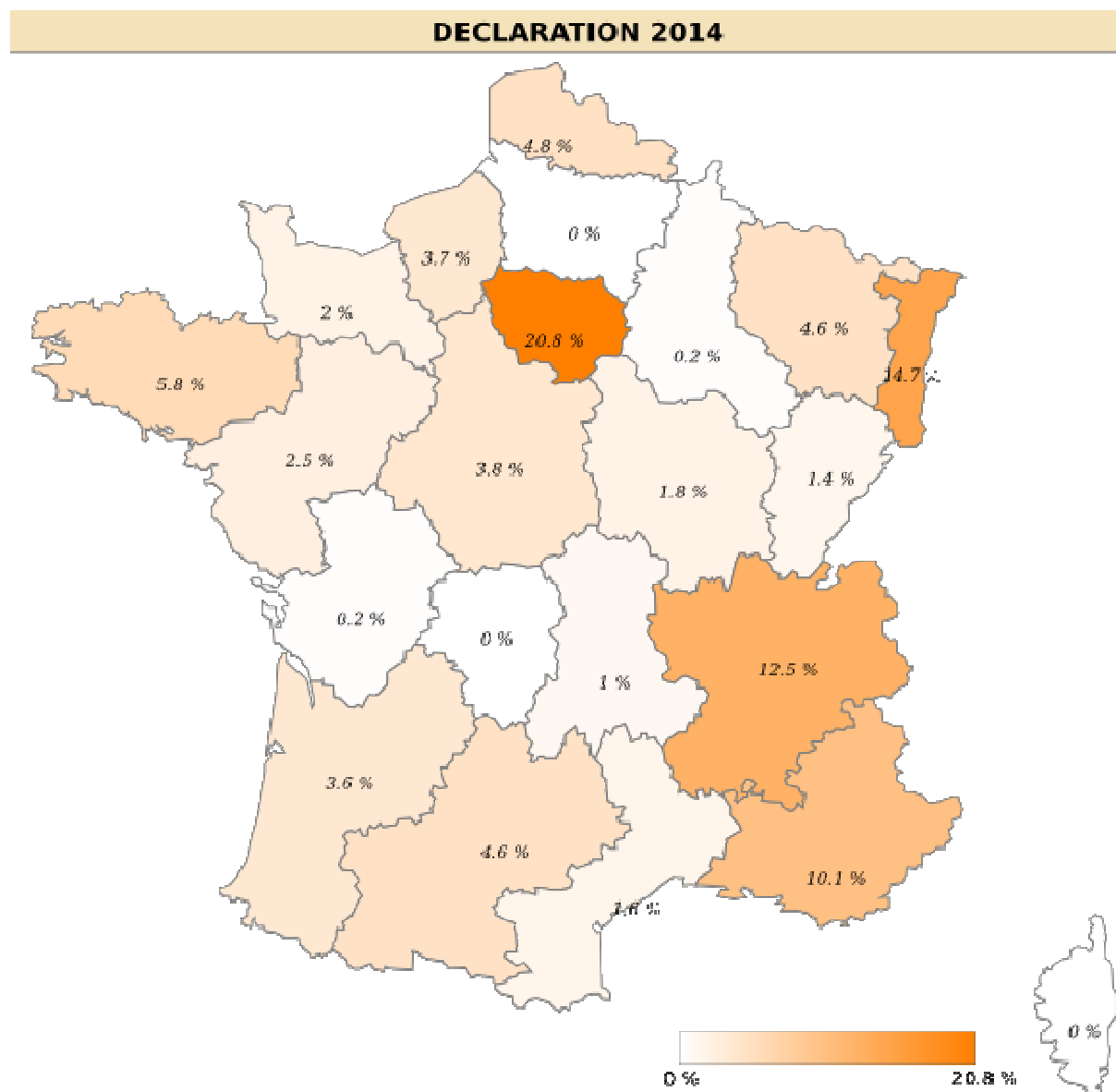
En 2014, la biovigilance a reçu 43 déclarations mettant en cause la qualité intrinsèque des PTA.

Sept d'entre elles concernaient des informations relatives au suivi post-don de donneurs de plasma reconnus ultérieurement atteints d'une forme sporadique, probable ou certaine, de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces dons de plasma ont servi à la fabrication d'albumine médicament utilisée lors de la préparation des produits biologiques par les banques de tissus et les unités de thérapie cellulaire. Aussi, pour chaque déclaration et conformément à l'avis de la Commission Nationale de Biovigilance du 29 janvier 2010, un courrier d'information a été adressé aux CLB et aux personnes responsables des structures de production afin de leur apporter toutes les informations dont dispose l'ANSM pour pouvoir prendre les mesures nécessaires concernant les produits de santé encore en stock. Vingt-neuf déclarations relatives au suivi post-don, destinées à informer l'ANSM des mesures prises localement par les sites de production concernés.

Deux déclarations concernant des mésusages liés à l'utilisation de PTA ont également été adressées en biovigilance.

1.5 Répartition des signalements par régions

- Localisation géographique des signalements ayant fait l'objet d'une déclaration :



Déclaration/ Signalement/ Notification : Modalités de transmission des informations relatives à certains événements, effets indésirables, incidents, selon la réglementation en vigueur, à une structure de vigilance locale ou régionale dans la plupart des cas et/ou directement à l'ANSM.

Les signalements peuvent être effectués par tous professionnels de santé tels que définis à l'article R1211-32 du CSP. Les déclarations sont adressées par les CLB (art. R1211-46 et R1211-47 du CLB). Une déclaration peut porter sur un ou plusieurs événements.

1.6 Répartition des effets indésirables par gravité

Les déclarations d'effets indésirables concernent à la fois des effets graves et non graves, attendus ou inattendus et liés ou susceptibles d'être liés aux produits thérapeutiques ou aux activités concernant ces produits (greffes, prélèvements...).

L'appréciation de la gravité au stade initial de l'enquête fait partie des items introduits dans la fiche de déclaration de biovigilance publiée au Journal officiel de la République française le 2 décembre 2010.

Celle-ci est déterminée à l'aide d'une échelle d'intensité comportant 5 niveaux :

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

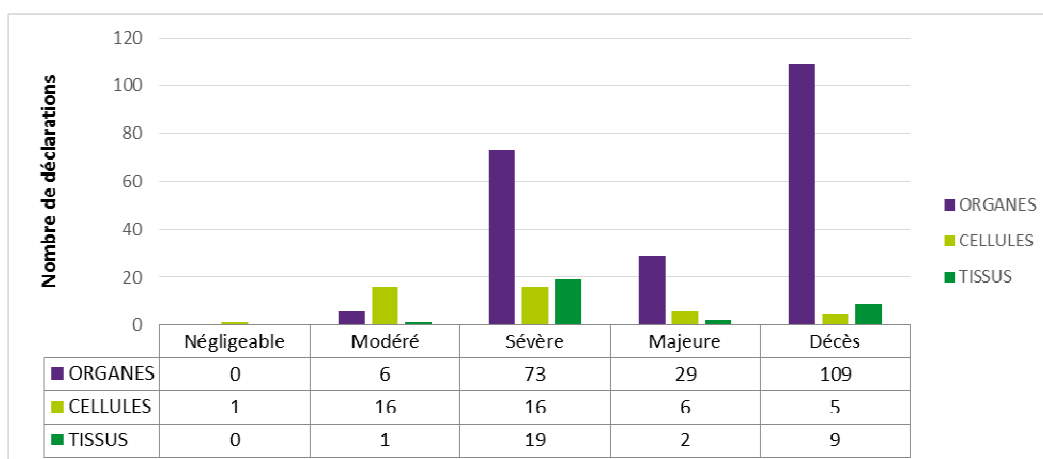
2-Modérée : Manifestations cliniques ou biologiques sans menace vitale à court ou long terme et ne nécessitant pas d'hospitalisation.

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 greffon ou les activités de prélèvement ou de greffe doivent systématiquement être déclarées et ceci à un niveau de gravité supérieur ou égal à 3.

4-Majeure : Menace vitale immédiate.

5-Décès.

L'histogramme 1 suivant illustre la répartition des intensités initiales des déclarations relatives aux effets indésirables :



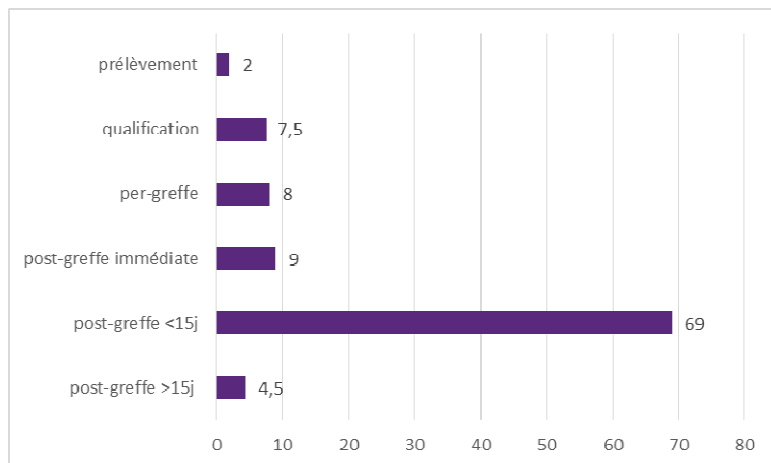
Pour rappel, la **cotation de la gravité est factuelle** et ne repose pas sur une probabilité de survenue de complications (si de telles complications surviennent ultérieurement en lien avec l'effet indésirable initial, alors la cotation de la gravité est réévaluée lors de la clôture de l'enquête).

A la déclaration, on constate en 2014 que les effets indésirables graves (\geq au niveau 3) représentent 92% des effets avec une proportion majoritaire pour les organes (79% de l'ensemble des effets indésirables graves soit 2 fois plus qu'en 2013).

1.7 Répartition des incidents dans la chaîne thérapeutique

La localisation des incidents, selon les étapes de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à la greffe et au suivi post-greffe, montre que la date de mise en évidence de la majorité des incidents déclarés est le post-greffe inférieur à 15 jours. Ils concernent fréquemment le rendu d'un contrôle microbiologique positif, pour les organes ou les cellules, dont le résultat est connu *a posteriori* de la greffe. Le plus souvent, ces incidents sont sans effet indésirable chez le receveur en raison de l'antibioprophylaxie mise en œuvre.

Histogramme 2 : Localisation des incidents selon les étapes de la chaîne thérapeutique pour les organes (en pourcentage)



Histogramme 3 : Localisation des incidents selon les étapes de la chaîne thérapeutique pour les cellules (en pourcentage)



1.8 Données générales sur les activités

Les données d'activités mentionnées dans le présent rapport pourront être différentes de celles retrouvées dans d'autres rapports d'activités (rapport de l'ABM, rapport de l'EFS, ...) puisqu'elles concernent des items qui peuvent être différents. De plus, ces données doivent être lues à titre informatif. Elles ont été collectées dans le but d'estimer les volumes de chaque activité afin d'avoir un dénominateur pertinent pour comparer le nombre d'effets et d'incidents observés pour chaque type de produits.

Concernant le lait, s'agissant du troisième rapport d'activité pour l'ensemble des lactariums, les données sont encore hétérogènes et difficilement exploitables. Les valeurs sont donc à prendre avec précaution et sont sous estimées au vu de l'absence d'information systématique relative à certains items (i.e non renseignement du nombre de nourrissons receveurs, nature du don personnalisé ou anonyme...) et du nombre de rapports non réceptionnés.

- Concernant le nombre total de donneurs prélevés :
 - pour les cellules, les donneurs ont été comptabilisés autant de fois que de nombre de prélèvements réellement effectués, chaque acte de prélèvement étant à risque d'incident ou d'effet indésirable ;
 - pour les donneuses de lait, celles-ci ont été comptabilisées une seule fois pour toute la période du don.

- Concernant la validation des produits biologiques :
 - pour les organes, ce chiffre correspond au nombre d'organes prélevés ;
 - pour les tissus/cellules : lorsqu'un tissu ou des cellules prélevés ont donné lieu à plusieurs greffons validés, par principe il a été compté le nombre de greffons obtenus. Les greffons importés qui ont nécessairement transité par une BDT ou une UTC française pour être validés avant leur distribution sur le territoire national ont également été comptés parmi les greffons validés. Pour la peau le chiffre est indiqué en m² ;
 - pour le lait, le chiffre indiqué correspond au volume de lait validé exprimé en litre.

Pour les PTC, le lait des lactariums et les tissus, leur validation peut s'effectuer avec un décalage de temps par rapport à leur prélèvement en raison de leur procédé de transformation. En conséquence, les produits biologiques validés peuvent avoir été prélevés en 2013 et de la même façon, des produits prélevés en 2014 peuvent n'être comptabilisables parmi les produits biologiques validés qu'en 2015.

- Concernant les produits distribués : la distribution (correspondant à la délivrance des produits en fonction des besoins au vu de prescriptions médicales nominatives) permet de refléter le nombre moyen de produits biologiques utilisés par acte de greffe ou d'administration. La comptabilisation s'est effectuée selon la règle suivante : si des greffons ont été regroupés (ou a contrario si un greffon a été divisé), seul un greffon a été compté. Pour les organes, le prélèvement et la greffe sont liés. En conséquence, seul le nombre total de greffes réalisées est exploitable.

- Concernant les actes d'administration ou de greffes :
 - pour les tissus/cellules, si un patient a été greffé plusieurs fois à des temps différents, celui-ci a été compté autant de fois que d'actes de greffes. En effet, chaque acte de greffe est potentiellement à risque de survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. Les patients greffés avec des greffons importés ont également été comptabilisés ;
 - pour le lait des lactariums, les nourrissons traités sur une période de temps n'ont été comptabilisés qu'une seule fois.

- Concernant les cessions internationales : les activités d'exportation vers une banque étrangère ne sont pas comptabilisées. Concernant les activités d'importation, les données relatives à la transformation des produits suivie de leur exportation sans mise sur le marché national ne figurent pas dans le tableau ci-après.

Tableau n°1 : Données générales d'activité de production organes/cellules

Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombres d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés	Nombre de produits biologiques exportés
ORGANES	Cœur	452	452		423	4	8
	Cœur-Poumon	13	13		13		
	Foie	1324	1368		1280		14
	Intestin	4	4		3		1
	Pancréas / Ilots	202	202		79		
	Poumon	328	354		327	1	4
	Rein	2086	3569		3232	1	3
	Total	2226	5962		5357	6	30
CELLULES	CSH périphériques - allogéniques	940	1498	1419	1263	471	117
	CSH périphériques - autologues	4424	8432	3749	3126		
	CSH médullaires - allogéniques	349	479	452	452	155	40
	CSH médullaires - autologues	18	38	18	11		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	190	190	190	190		
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	128	188	8	5		
	CSH placentaires non apparentées	8969	1524	252	195	170	175
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	216	919	478	365	84	12
	CSM issues de tissu adipeux	NP	NP	NP	NP		
	CSM médullaires	8	8	8	8		
	Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	1395	1798	1798	1439		
	Autres cellules triées (TIL...)	4	2	2	2		
	Total	16640	15076	8374	7056	880	344

Tableau n°1 (suite) : Données générales d'activité de production tissus/lait

Nature du produit biologique		Nombre de donneurs prélevés ou nombres d'actes de prélèvements	Nombre de produits biologiques validés ou d'organes prélevés	Nombre de tissus, de PTC, de lait maternel distribués	Nombre de receveurs ou d'actes d'administration ou de greffes	Nombre de produits biologiques importés	Nombre de produits biologiques exportés
TISSUS	Artère	362	420	455	344	41	1
	Cornée	4283	5149	4477	4190	61	181
	Placenta pour membranes amniotiques	118					
	Membrane amniotique		2115	2725	1784		7
	Ménisque/cartilage	129	53	24	23	20	
	Os massif	80	215	254	244	86	4
	Parathyroïde autologue	19	NP				
	Peau	106	13,35(m²)	22,85(m²)	67	1,7(m²)	
	Feuillets épidermiques	NP	20,85(cm²)	45,4(cm²)	9		
	Tendon/ligament	5	41	52	45	63	
	Tête fémorale	22087				NP	NP
	Tête fémorale cryoconservée		1871	1789	1472		260
	Os spongieux viro-inactivé		30919	29806	25369	2256	4399
	Cœur pour Valve	119					NP
	Valve		48	87	76	58	
	Veine	4826	1190	1143	833	15	7
	Volet crânien ou côte autologue	150	110	101	101		
	Total	32284	41916*	40913*	34557	2603*	4859
LAIT	Lait pasteurisé	4849	27180,3(L)	22300,1(L)	2083		
	Lait lyophilisé	2000**	15786(L)	7425(L)	NP		
	Total	6849	42966,3(L)	29725,1 (L)	2083		
Total organes/cellules/tissus/lait		57999	62954*	49287***	49053	3489	5152

* : Hors peau et/ou lait ** : Environ *** : Hors peau, lait et organes

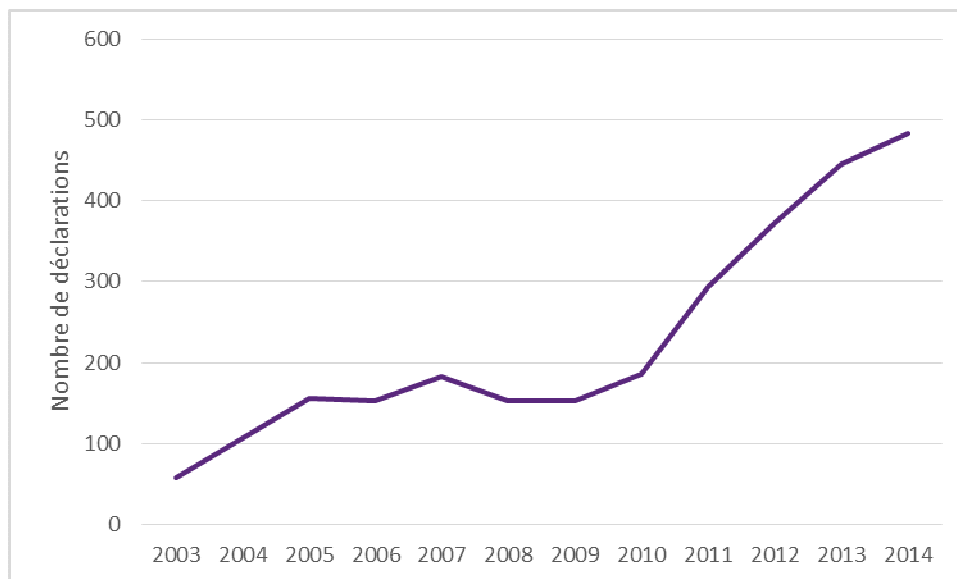
2. Les évolutions des déclarations

Le présent chapitre a pour objet d'illustrer sous forme de graphiques, les évolutions en termes de nombre de déclarations total (EIs + incidents) ou de catégories (EI ou incident). Pour les années 2003 et 2004, la répartition des incidents et des effets indésirables parmi l'ensemble des déclarations n'est pas disponible.

La biovigilance a été créée en 2003 afin que l'ensemble des produits de santé soit couvert par un système de vigilance permettant d'une part un retour d'information sur les pratiques médicales de routine et d'autre part la mise en œuvre de mesures correctrices mettant ainsi les patients au centre d'un dispositif plus protecteur et de meilleure qualité.

Les premières années ont principalement été consacrées à la mise en place du dispositif par le biais de mesures organisationnelles et structurantes à travers la nomination des correspondants locaux de biovigilance (CLB), le développement d'outils méthodologiques d'aide à l'organisation locale et à la déclaration, comme le guide de biovigilance de 2006, mis à jour en 2011 ou la fiche de déclaration actualisée. La montée en charge progressive de la biovigilance s'est traduite par une augmentation de près de 60% des déclarations réceptionnées à partir de 2010-2011. Depuis, l'activité de déclaration ne cesse de croître, de l'ordre de 20 à 30% par an. Ces chiffres traduisent d'avantage une meilleure notification des incidents et des effets indésirables au fil du temps que des signaux d'alerte sur une moindre qualité ou sécurité des produits et des pratiques. Ils sont ainsi le signe d'une montée en puissance et d'une meilleure adhésion au système des professionnels de santé.

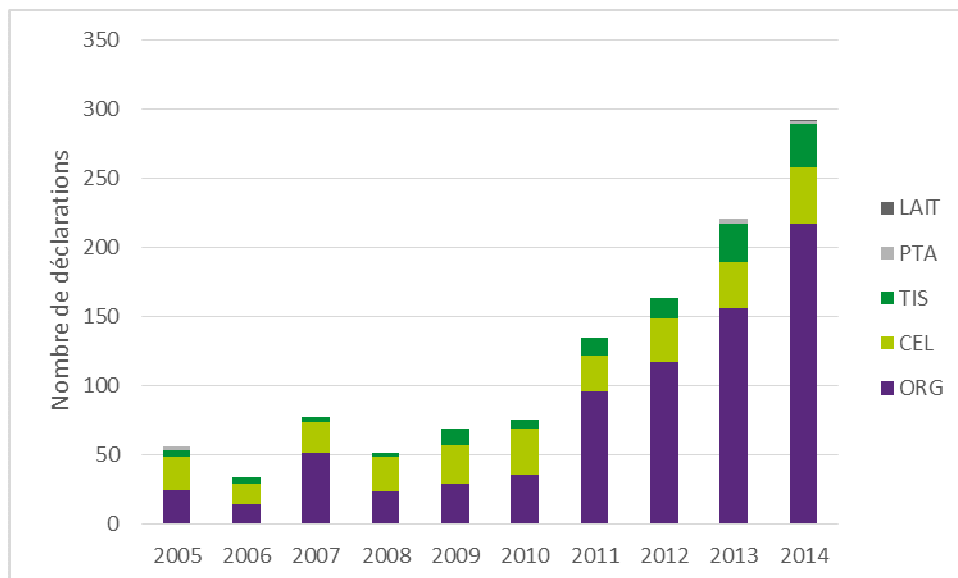
Fig. 13 : Evolution du nombre de déclarations annuelles de biovigilance



2.1 Effets indésirables

Les effets indésirables concernant les organes constituent toujours la majorité des effets indésirables déclarés. Les raisons sont multiples mais s'expliquent sans doute par une meilleure remontée d'information par les cliniciens du fait d'une part de la nécessité de réinscrire les receveurs sur liste d'attente dans certains cas et d'autre part d'une moins grande standardisation des critères de qualité des greffons comparativement à ceux existants pour les cellules et les tissus, préparés et contrôlés avant administration par les banques de tissus ou de cellules. L'existence de ces critères de qualité explique potentiellement que les déclarations d'effets indésirables liés à l'utilisation de cellules soient restées globalement constantes au fil des ans mais tendent à augmenter (25 déclarations annuelles en moyenne, entre 2005 et 2011 et 35 entre 2012 et 2014). Enfin, ce qui concerne les tissus, le nombre de déclarations reste peu fréquent bien qu'ils constituent les produits thérapeutiques les plus utilisés (de l'ordre de 35 000 greffes annuelles en 2014).

Histogramme 4 : Répartition d'effets indésirables par catégories de produits

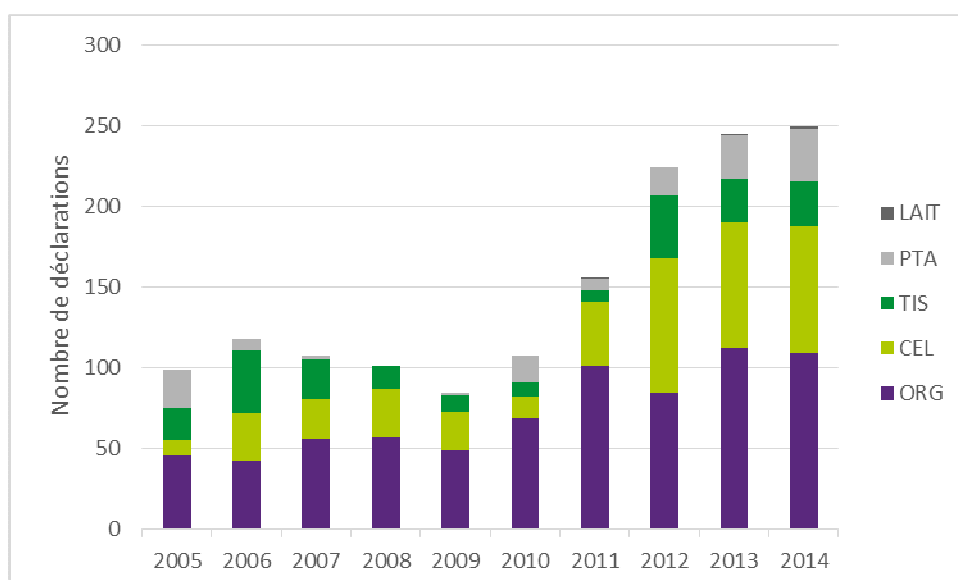


2.2 Incidents

L'évolution observée pour les effets indésirables se retrouve pour les déclarations d'incident : la mise en œuvre de critères de qualité et de processus standardisés pour les cellules et les tissus explique probablement la répartition des déclarations.

Il est rappelé que seuls les incidents mis en évidence ou survenant après la validation finale du greffon ou entraînant une perte de chance pour un receveur ou un risque pour un donneur vivant (par exemple : nouveau prélèvement dans le cadre d'un don de CSH) font l'objet de déclarations de biovigilance. Les autres incidents sont gérés dans le cadre du management de la qualité propre à chaque site (gestion des non-conformités).

Histogramme 5 : Répartition des incidents par catégories de produits



3. Les événements déclarés

Le nombre total de déclarations d'effets indésirables pour l'année 2014, quelle que soit leur gravité, était de 295 (versus 222 en 2013) dont notamment :

- 1 séroconversion VHE chez un receveur rénal ;
- 2 cas concernant un mésusage de PTA (Custodiol) pour lesquels les patients sont décédés;
- 9 déclarations d'effets indésirables chez des donneurs sains de cellules souches hématopoïétiques (5 cas de donneur en situation allogénique non apparentée et 4 cas en situation allogénique apparentée).

Le nombre total de déclarations d'incidents sur l'année 2014 est de 254 dont 41 concernant des PTA (versus 244 dont 27 concernant des PTA en 2013). Parmi les incidents, on compte notamment :

- 78 contrôles microbiologiques positifs à agents fongiques ou agents fongiques et bactéries déclarés en biovigilance, dont 6 ayant entraîné un effet indésirable pouvant être lié à une contamination du liquide de conservation. A ces déclarations s'ajoutent 1144 signalements positifs à bactéries seules remontés à l'ABM, sans effet indésirable chez les receveurs et non notifiés en biovigilance en cours d'année (données extraites du rapport annuel de synthèse de l'ABM) ;
- 13 déclarations ayant trait à la découverte de pathologies malignes chez le donneur alors qu'au moins un organe a été greffé ;
- 48 déclarations relatives à une contamination de greffon de CSH sans conséquence clinique chez les receveurs ;
- 36 déclarations relatives au suivi post-don de donneurs de plasma reconnus ultérieurement atteints d'une forme sporadique, probable ou certaine, de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

3.1 Evénements ORGANES

3.1.1 Généralités effets indésirables et incidents

294 déclarations « organes » (217 déclarations d'Els et 109 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2014.

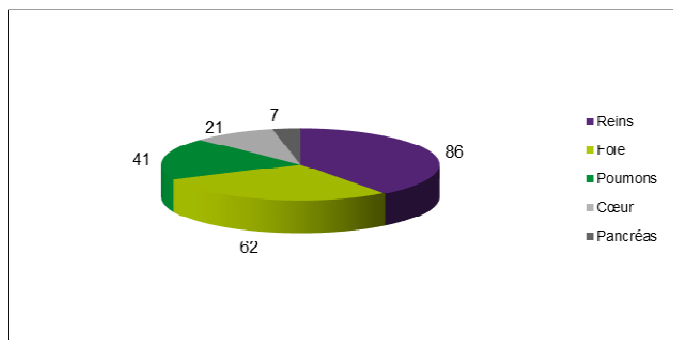
Les principales catégories **d'effets indésirables** déclarés au cours de l'année 2014 sont les suivantes ^a:

- 116 déclarations d'effets indésirables entraînant un décès chez le receveur dont 40 déclarations d'effets indésirables de nature infectieuse et 65 déclarations d'effets indésirables faisant suite à un acte et ayant entraîné un décès;
- 79 déclarations d'effets indésirables entraînant une détransplantation dont 53 déclarations de détransplantation sur thrombose;
- 1 déclaration de tumeur maligne chez le receveur n'entraînant pas de décès ni de détransplantation;
- 19 déclarations d'infection n'entraînant pas de décès ou de détransplantation chez le receveur ;
- 2 déclarations d'effet indésirable chez le donneur vivant.

^a Note : Les données relatives aux Els ayant trait aux organes sont extraites, et complétées le cas échéant, du rapport de synthèse 2014 de l'ABM disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr rubrique « espaces des professionnels / prélèvement et greffe / biovigilance ».

Les schémas ci-dessous illustrent d'une part la répartition des effets indésirables par types d'organes et d'autre part, les EIs par type d'organes lorsqu'ils sont rapportés au nombre d'organes greffés :

Fig. 14 : Nombre total d'effets indésirables déclarés par type d'organes



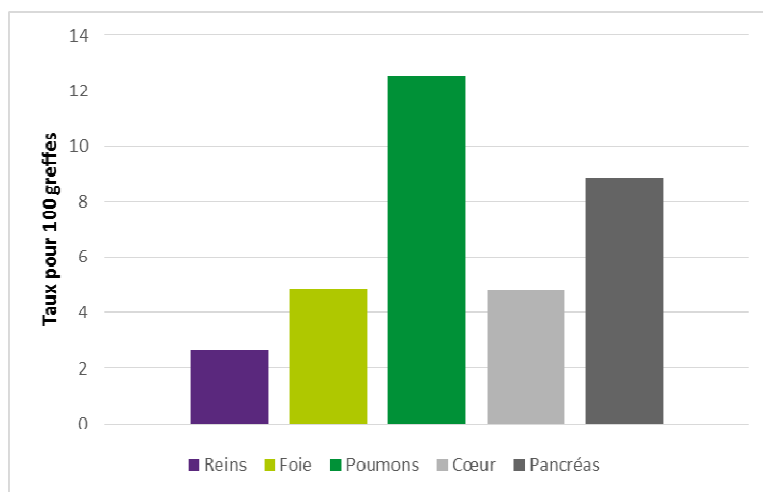
Remarques :

La rubrique reins inclut 1 rein-pancréas et 3 rein-foie

La rubrique cœur inclut 1 cœur-poumons, 1 cœur-rein, 1 cœur-foie

La rubrique poumons inclut 1 poumon-foie

Histogramme 6 : Répartition des taux d'EIs pour 100 greffes



Les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (86 EIs déclarés en 2014 – figure 14). Rapporté au nombre de greffes réalisées (histogramme 6), les greffes rénales sont associées à un taux de 4,8% de déclarations d'effet indésirable (86/3232) (contre 2,5% en 2013) alors que proportionnellement, les greffes poumons, pour 2014, sont associées au plus fort taux de déclarations d'effets indésirables (12,5%).

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés pour les organes est de 4% (soit un peu plus d'1 EI déclaré toutes les 25 greffes).

Les principales catégories d'incidents déclarés au cours de l'année 2014 sont les suivantes ^b:

- 13 déclarations ayant trait à la découverte de pathologies malignes chez le donneur alors qu'au moins un organe a été greffé;
- 2 déclarations d'autres maladies chez le donneur dont au moins un organe a été greffé ;
- 7 déclarations d'incidents lors du conditionnement du greffon ;
- 7 déclarations d'incidents relatifs au contrôle qualité du greffon ;
- 7 déclarations d'incidents « autres » (erreur de typage, erreur de saisie numéro cristal...);
- 73 déclarations mettant en évidence un risque de contamination.

Concernant les incidents, la majorité des déclarations a trait aux contaminations de liquides de conservations d'organes lors du prélèvement. Ces contaminations semblent rarement occasionner d'effets indésirables (seules 6 déclarations d'effets indésirables graves en lien avec des contaminations de liquide de conservation ont été déclarées en 2014) et témoignent des difficultés de maîtrise de ce risque.

3.1.2 Problématiques rein

En 2014, l'augmentation sensible (+10%) des déclarations d'effets indésirables relatives aux greffes rénales se poursuit. Comme mentionné dans le rapport 2013, elle résulte pour partie de la politique mise en œuvre conjointement par l'ABM et par l'ANSM visant à inciter à la notification des événements graves (décès, détransplantation, échec primaire...) et contribue à la remontée d'informations plus exhaustives sur les complications précoces post-greffes rénales.

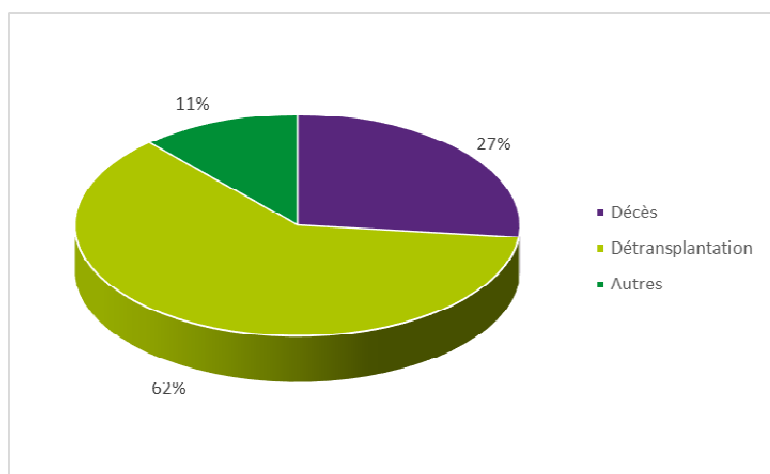
Il est à noter deux effets indésirables déclarés concernant des donneurs vivants d'imputabilité certaine :

- Un arrêt circulatoire inexplicé en per-opératoire ayant conduit à l'interruption de la procédure;
- Une péritonite sur perforation de l'angle colique une semaine après le prélèvement.

Les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (86 EI déclarés en 2014). Le nombre d'Eis associés à des greffes rénales a augmenté depuis 2012 (79 en 2013 contre 60 en 2012)

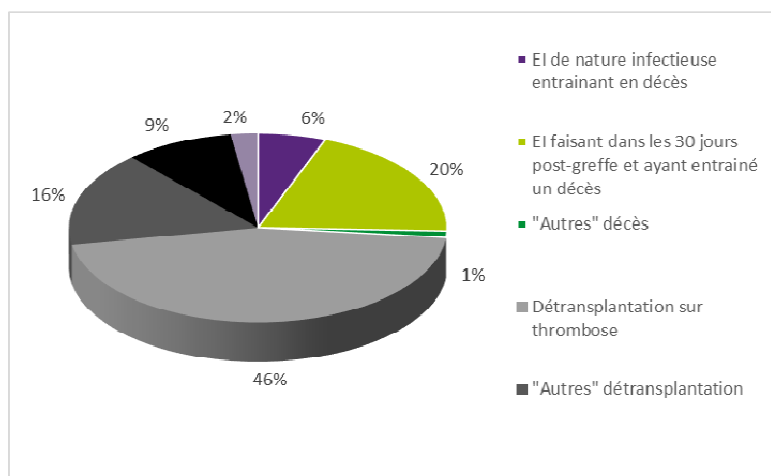
Les principales conséquences des 86 déclarations d'effets indésirables (figure 15) lors de greffes rénales et leur typologie (figure 16) sont représentées ci-dessous :

Fig. 15 : Principales conséquences des effets indésirables



^b Note : Les données relatives aux incidents ayant trait aux organes sont détaillées dans le rapport de synthèse 2014 de l'ABM disponible sur le site www.agence-biomedecine.fr rubrique « espaces des professionnels / prélèvement et greffe / biovigilance ».

Fig. 16 : Typologie des déclarations des effets indésirables REIN



Complications de type décès

❖ Origine infectieuse

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Rein D Rein G	Choc septique à <i>E. coli</i> et défaillance multiviscérale J8	2	BV14ORG99 152-14
Rein D	Décès suite à un problème infectieux (germe non rapporté) J19	NR	BV14ORG35 046-14
Rein D	Choc septique à <i>E. coli</i> et hémorragique M9	4	BV14ORG43 058-14
Rein D	Leucoencéphalopathie à virus JC M18	3	BV14ORG193* 311-14
Rein D	Choc septique secondaire à une infection d'un pontage fémoro-fémoral (germe non rapporté) A9	1	BV14ORG278 460-14

❖ Survenant dans le mois suivant la greffe rénale

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Reins	Défaillance multiviscérale sur ischémie mésentérique J13	NR	BV14ORG103-01 167-14
Rein D	Ischémie mésentérique J5	1	BV14ORG48 066-14
Rein D	Hémorragie de la loge avec nécrose du greffon J8	2	BV14ORG173 282-14
Rein D	Thrombose artério-veineuse J4	4	BV14ORG189 307-14
Rein D	Infarctus mésentérique J5	4	BV14ORG220 399-14
Rein D	Infarctus mésentérique J3	NR	BV14ORG242 403-14
Rein D	Défaillance multiviscérale sur embolie pulmonaire massive J4	NR	BV14ORG261 438-14
Rein D	Choc cardiogénique réfractaire dans un contexte de non fonction primaire du greffon J3	3	BV14ORG249 392-14
Rein G	Choc hémorragique sur rupture anastomotique au niveau de l'artère iliaque J1	4	BV14ORG27 42-14
Rein G	Arrêt cardiorespiratoire sur inhalation J5	1	BV14ORG49 067-14
Rein G	Arrêt cardiorespiratoire Deuxième reprise chirurgicale pour transplantectomie suite à une thrombose de la veine du greffon J4	3	BV14ORG50 068-14
Rein G (MAP)	Arrêt cardiorespiratoire J1	3	BV14ORG142 218-14
Rein G	Défaillance multiviscérale avec probable thrombose veineuse extensive J2	NR	BV14ORG95 147-14
Rein G	Défaillance multiviscérale J1	4	BV14ORG98 153-14
Rein G	Défaillance multiviscérale J6	NE	BV14ORG213 348-14
Rein G	Ischémie hépatique (probable thrombose du tronc coeliaque) H36	1	BV14ORG210 347-14
Rein G (MAP) Foie	Défaillance multiviscérale et embolie pulmonaire J29	3	BV14ORG184 301-14

❖ « Autres »

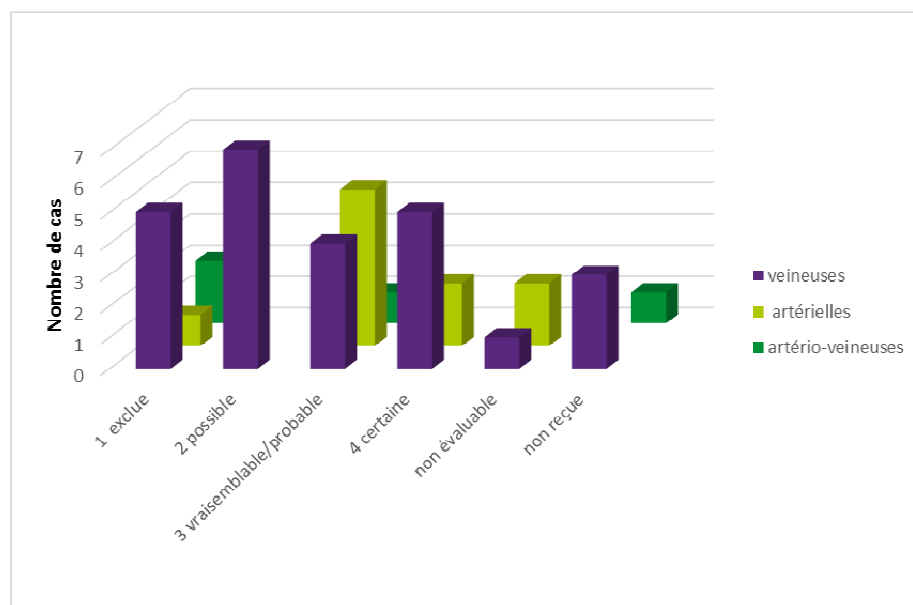
Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Rein D	Néoplasie multimétastatique (peu d'information sur le type de tumeur (« carcinome sarcomatoïde ») développée à partir des cellules du donneur, caryotype D) M18	4	BV14ORG164 267-14

Complications de type détransplantation

❖ Origine thrombotique

Les cas de thromboses veineuses et/ou artérielles constituent l'effet indésirable le plus fréquent lors des greffes rénales (39 déclarations en 2014, 35 en 2013). Presque la moitié ont une imputabilité forte (3 « vraisemblable » ou 4 « certaine ») Dans l'ensemble des cas, la survenue d'une thrombose a conduit à une transplantectomie. Dans un cas (BV14ORG189), la détransplantation a été suivie par le décès du patient dans un contexte d'instabilité hémodynamique importante avec une imputabilité de niveau 4 (« certaine »).

Histogramme 7 : imputabilité en fonction des origines artérielles et/ou veineuses des thromboses rénales



Les causes de ces complications vasculaires sont difficilement identifiables et le plus souvent multifactorielles (anatomie du rein prélevé avec nombre d'artères, fines ou pas, nombre de veines, calibres, présence de calcifications, thromboprophylaxie du receveur, type d'anastomoses réalisées, expérience des équipes, travail commun des chirurgiens urologues et vasculaires, ainsi que de nombreux paramètres qui dépendent du receveur). La mise en place d'un groupe de travail multidisciplinaire pourrait être envisagée afin de faire un état de lieux pour tenter d'harmoniser les pratiques et de mettre en place des indicateurs précoces de surveillance utile pour permettre aux équipes de se situer par rapport aux valeurs communément admises.

❖ Origine infectieuse

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Rein D	Abcès de la loge de la transplantation 1 mois et 9 jours	3	BV14ORG42 60-14

❖ Origine tumorale

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Rein D	Carcinome de haut grade de malignité avec une délétion du chromosome 3 de type VHL suggérant un carcinome à cellules claires de haut grade de malignité Fuhrman 4 M+9	NE	BV14ORG03 372-13

❖ « Autres »

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Reins (MAP)	Détransplantation précoce H6	NR	BV14ORG199 322-14
Rein G	Carcinome excréto-urinaire (patient sous immunosuppresseur) M15	3	BV14ORG89* 137-14
Rein G	Dysfonction primaire du greffon Post-greffe	4	BV14ORG94 145-14
Rein G	Dysfonction primaire du greffon Post-greffe	3	BV14ORG11-01 217-14
Rein G	Tumeur rénale M10	NE	BV14ORG138 223-14
Rein D	Dysfonction primaire du greffon J1	3	BV14ORG109 170-14
Rein D	Insuffisance rénale persistante M2, 2	4	BV14ORG11-02 257-14
Rein D	Dysfonction primaire du greffon J1	2	BV14ORG234 385-14

* : cette déclaration a fait l'objet d'un signalement en pharmacovigilance

Complications n'entraînant ni décès ni détransplantation chez le receveur

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Rein D	Résultat du liquide de conservation positif à <i>Candida albicans</i> Post-greffe	NR	BV14ORG26 034-14
Rein D	Pyélonéphrite emphysémateuse à <i>Enterobacter cloacae</i> et <i>Escherichia coli</i> Post-greffe	1	BV14ORG34 047-14
Rein (MAP)	Pyélonéphrite à staphylocoque à coagulase négative M1,5	NR	BV14ORG209-1 404-14
Rein G	Séroconversion VHE Après investigation, les receveurs des reins D et G ont tous les 2 présenté une infection à VHE. l'analyse phylogénétique a montré une parfaite homologie de séquence entre les souches infectant les 2 receveurs et la souche virale détectée a posteriori chez le donneur d'organes M10	4	BV14ORG190 308-14
Rein G Pancréas	Survenue de deux anévrysmes chez le receveur Post-greffe	NR	BV14ORG25-01 30-14bis
Rein G	Séroconversion VHE A4	2	BV14ORG22 014-14
Rein D			
Rein D	Hématome péri greffon et thrombose de la veine fémorale droite J12	4	BV14ORG131 206-14

* : une enquête ascendante à l'exercice de l'hémovigilance a été initiée suite à cet évènement indésirable

Complications survenues chez un donneur vivant

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM
Rein G	Arrêt circulatoire de 48 secondes Per-opératoire	4	BV14ORG105 161-14
Rein G	Péritonite sur perforation de l'angle colique gauche S1 post-prélèvement	4	BV14ORG122 190-14

FOCUS REIN

Deux déclarations relatives à des séroconversions pour le virus de l'hépatite E (VHE) chez des receveurs de reins ont été reçues en 2014.

La première déclaration concerne deux receveurs de reins greffés en juin 2009. La recherche du VHE a été initiée chez l'un des deux receveurs de rein du fait d'une altération de sa fonction hépatique. Le diagnostic a été confirmé en décembre 2013. Par la suite, du fait de ce signalement, des recherches ont été effectuées chez le receveur du rein controlatéral qui présentait également une altération de la fonction hépatique. Les échantillothèques disponibles n'ont pas permis de dater précisément les deux séroconversions vis-à-vis du VHE. Par ailleurs, les recherches effectuées chez le receveur du foie issu de ce même prélèvement multi-organes n'ont pas mis en évidence d'infection par le VHE (PCR sérique et sérologies IgG/IgM négatives). Il semble, à ce stade des investigations, que l'infection à VHE des deux receveurs de reins ne soit pas en lien avec le donneur dont les résultats sérologiques étaient négatifs. Néanmoins, des investigations complémentaires sont en cours : une comparaison génotypique des souches des deux receveurs devrait être réalisée ainsi qu'une analyse complémentaire du sérum du donneur d'organes.

La deuxième déclaration concerne également deux receveurs rénaux, transplantés en août 2013. L'infection a été diagnostiquée en mai 2014 chez le receveur du rein gauche. L'enquête sur le mode de transmission a également inclus une enquête transfusionnelle, le patient ayant été transfusé de deux culots globulaires en post-greffe rénale. Les résultats des investigations ont montré que :

- l'analyse du sérum du donneur (uniquement reins) a révélé une sérologie VHE positive (PCR et IgG/IgM). Un génotype 3f a été identifié ;
- l'ARN viral était indétectable dans les échantillons analysés dans le cadre de l'enquête transfusionnelle ;
- le receveur du greffon rénal controlatéral présentait une virémie détectable à 5.97 log UI/mL et une sérologie négative.
- la comparaison des séquences a révélé une homologie de 100% entre les souches infectant les deux receveurs rénaux et le donneur d'organes.

L'homologie de séquence entre la souche virale infectant les deux receveurs et celle détectée chez le donneur d'organes est en faveur d'une imputabilité de la transmission de l'hépatite E par les greffons rénaux qui est donc considérée comme certaine.

La littérature scientifique concernant le VHE et les transplantations d'organes et de tissus est peu abondante. Un cas a été publié^c. Il s'agit d'un receveur de foie, qui a développé une infection VHE après greffe, et pour lequel le séquençage du génome viral a prouvé que la contamination du receveur était due à la transplantation. Ces cas explorés et documentés prouvent que la transmission par un organe est possible.

Dans le cadre de la prise en charge des greffés, la perturbation des bilans hépatiques observés en post-greffe est le plus souvent reliée à la iatrogénie des traitements médicamenteux mis en œuvre. L'hypothèse d'une infection à VHE n'est pas toujours explorée et le diagnostic de cette infection est probablement sous-estimé.

Par ailleurs, la difficulté pour disposer d'une échantillothèque exploitable (donneur et receveur) rend délicates les investigations ultérieures. Une réflexion plus globale sur la sélection biologique des donneurs vis-à-vis du VHE pourrait être utile au vu de la séroprévalence dans la population générale, afin de mettre en œuvre, le cas échéant, des traitements précoces^d. Néanmoins, en cas de perturbation hépatique chronique, l'hypothèse d'une infection à VHE doit être recherchée.

A noter : un point de situation sur les cas de transmissions VHE par les produits issus du corps humains (produits sanguins labiles, médicaments dérivés du sang et organes) survenus en France a fait l'objet d'une présentation en octobre 2014 à l'EMA dans le cadre du *Workshop on Viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus*.

^c Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, Berg T, Hofmann J. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):500-2.

^d Kamar N1, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, Radenne S, Coilly A, Garrigue V, D'Alteroche L, Buchler M, Couzi L, Lebray P, Dharancy S, Minello A, Hourmant M, Roque-Afonso AM, Abravanel F, Pol S, Rostaing L, Mallet V. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1111-20.

3.1.3 Problématiques foie

Les principales conséquences (figure 17) et leur typologie (figure 18) des 62 effets indésirables (37 en 2013), dont 38 décès (22 en 2013), déclarés en 2014 chez les receveurs hépatiques sont représentées ci-dessous :

Fig. 17 : Principales conséquences des effets indésirables

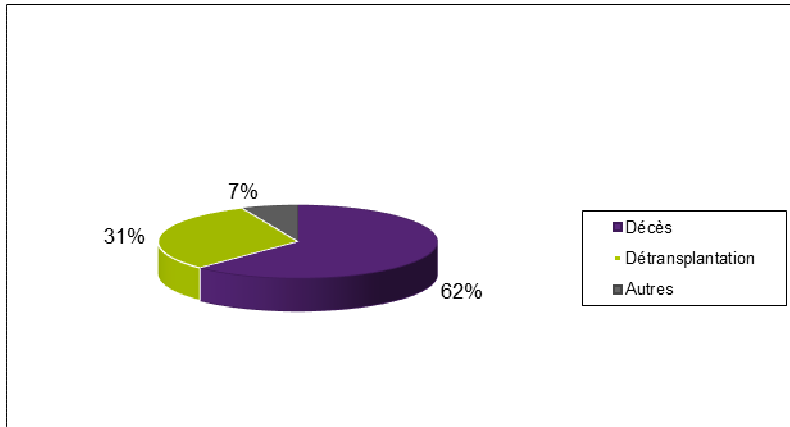
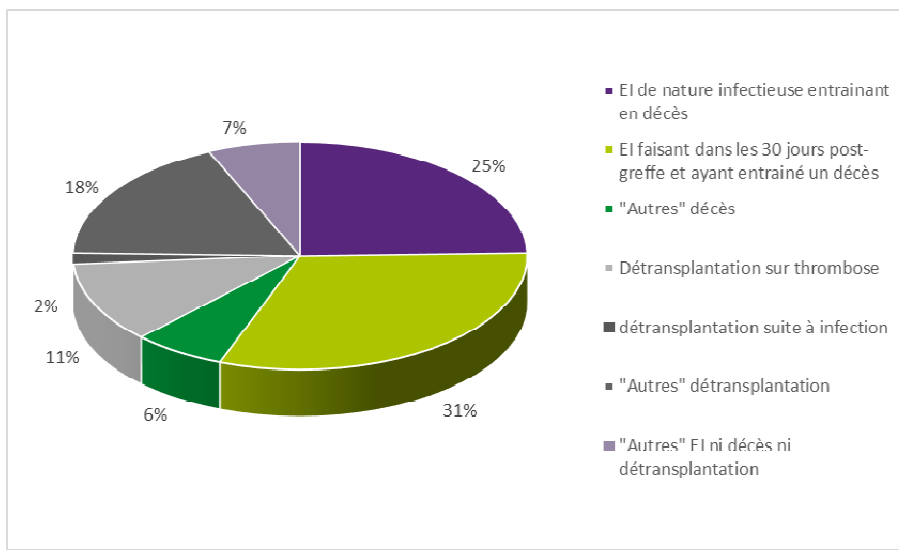


Fig. 18 : Typologie des déclarations des effets indésirables FOIE



Complications de type décès

❖ Origine infectieuse

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Foie (DDAC)	Choc septique à <i>E.coli</i> J14	1	BV14ORG18 015-14
Foie	Défaillance multiorganes puis choc septique à point de départ abdominal et pulmonaire (germe non rapporté) J2	1	BV14ORG29 039-14
Foie	Choc septique puis hémorragie digestive massive (germe non rapporté) J10	1	BV14ORG30 040-14
Foie	Choc septique sur pneumopathie à <i>E. coli</i> et <i>Enterococcus faecium</i> et thrombose artérielle J45	1	BV14ORG55 079-14
Foie	Choc septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et défaillance multiviscérale M2	4	BV14ORG05-01 81-14
Foie	Choc septique à <i>Klebsiella pneumoniae</i> et <i>Enterococcus faecium</i> associé à une défaillance multiviscérale J54	1	BV14ORG58-01 083-14
Foie	Choc septique à <i>E. coli</i> J9	NR	BV14ORG64 089-14
Foie	Choc septique à <i>Streptococcus pneumoniae</i> à point de départ pulmonaire J45	1	BV14ORG81 132-14
Foie	Choc septique à <i>E. coli</i> J23	1	BV14ORG12FU2* 136-14
Foie	Choc septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> J23	1	BV14ORG92 146-14
Foie	Abcès cérébraux et hépatiques à <i>Klebsiella sp</i> et <i>Aspergillus sp</i> J51	3	BV14ORG151 249-14
Foie	Choc septique à <i>E. coli</i> (BLSE) et défaillance multiviscérale J23	3	BV14ORG119-01FU 265-14
Foie	Chocs septiques répétés (germe non rapporté) J3	2	BV14ORG283 478-14
Foie	Ischémie digestive importante et choc septique (germe non rapporté) M1, 5	2	BV14ORG290 487-14
Foie	Défaillance multiviscérale septique incontrôlable (germe non rapporté) J52	2	BV14ORG294 495-14

*Auxquelles s'ajoutent les déclarations BV14ORG12 et BV14ORG12FU relatives à 2 détransplantations hépatiques sur thrombose survenues dans un contexte infectieux. Ces 3 déclarations concernent un seul receveur.

❖ Survenant dans le mois suivant la greffe hépatique

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Foie	Défaillance multiviscérale J2	1	BV14ORG56 078-14
Foie	Hémorragie cérébrale sur rupture d'anévrisme J16	1	BV14ORG63 091-14
Foie	Syndrome hépatopulmonaire sévère et hypoxie J10	2	BV14ORG60 092-14
Foie	Intervention hémorragique avec défaillance multiviscérale J3	1	BV14ORG62 093-14
Foie (DDAC)	Défaillance multiviscérale J1	NR	BV14ORG74 122-14
Foie	Défaillance multiviscérale H6	1	BV14ORG82 133-14
Foie	Rejet aigu brutal J12	NR	BV14ORG100 155-14
Foie	Défaillance multiviscérale J2	4	BV14ORG102 158-14
Foie	Choc hémorragique J0	3	BV14ORG126 194-14
Foie	Trouble majeur de la crase J1	1	BV14ORG133 209-14
Foie	Défaillance multiviscérale J3	1	BV14ORG166 268-14
Foie	Choc hémorragique décompensé et arrêt cardiorespiratoire J1	3	BV14ORG175 280-14
Foie	Défaillance multiviscérale secondaire aux conséquences d'une inhalation et d'une occlusion sur bride S2	1	BV14ORG208 338-14
Foie	Choc hémorragique J12	NR	BV14ORG214 345-14
Foie	Choc hémorragique J0	NR	BV14ORG216 350-14
Foie	Hémorragies massives J9	NE	BV14ORG257 429-14
Foie	Choc cardiogénique J0	1	BV14ORG263 446-14
Foie	Défaillance multiviscérale (contexte d'intervention techniquement difficile) J1	3	BV14ORG267 450-14
Foie G	Choc hémorragique J0	1	BV14ORG78 129-14

❖ « Autres »

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Foie	Instabilité hémodynamique secondaire à une hémorragie intra-abdominale J51	4	BV14ORG45 063-14
Foie	Choc cardiogénique M2	NE	BV14ORG72 111-14
Foie	GVH cutané associé à une pancytopenie M3	3	BV14ORG168 273-14
Foie G	Dysfonction du greffon M1	NR	BV14ORG149 245-14

Complications de type détransplantation

❖ Origine thrombotique

Nature du greffon ¹	Nature de l'effet indésirable ⁴	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Foie	Thromboses artérielles	2	BV14ORG79 130-14
Foie		2	BV14ORG134 208-14
Foie		NE	BV14ORG144 226-14
Foie		NR	BV14ORG264 445-14
Foie D		3	BV14ORG247 408-14
Foie	Thrombose septique artérielle M7	2	BV14ORG12* 007-14
Foie	Thrombose septique artérielle-Problème infectieux majeur avec contamination à <i>E. coli</i> J36	2	BV14ORG12FU* 090-14

*Ces déclarations concernent le même receveur auxquelles s'ajoute la déclaration BV14ORG12FU2 relative au décès de ce receveur dans un contexte de choc septique à *E. coli* à J23 post-greffe

❖ Origine infectieuse

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Foie	Anévrysme mycotique de l'artère hépatique J42	4	BV14ORG167 272-14

❖ « Autres »

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Foie G	Dysfonction primaire du greffon J7	NR	BV14ORG10 004-14
Foie	Dysfonction primaire du greffon J2	4	BV14ORG28 38-14
Foie	Dysfonction primaire du greffon Post-greffe	4	BV14ORG58 082-14
Foie	Dysfonction primaire du greffon J1	4	BV14ORG80 131-14
Foie	Dysfonction primaire du greffon J2	4	BV14ORG83 134-14
Foie	Dysfonction primaire du greffon J2	4	BV14ORG101 157-14
Foie	Dysfonction primaire du greffon J7	3	BV14ORG148 243-14
Foie	Dysfonction primaire du greffon J7	1	BV14ORG217 352-14
Foie	Détransplantation – cause non rapportée 1 an et 9 mois	1	BV14ORG132 207-14
Foie	Hémopéritoine massif J3	NR	BV14ORG24-01 41-14
Foie	Choc hémorragique Per-greffe	NR	BV14ORG211 346-14

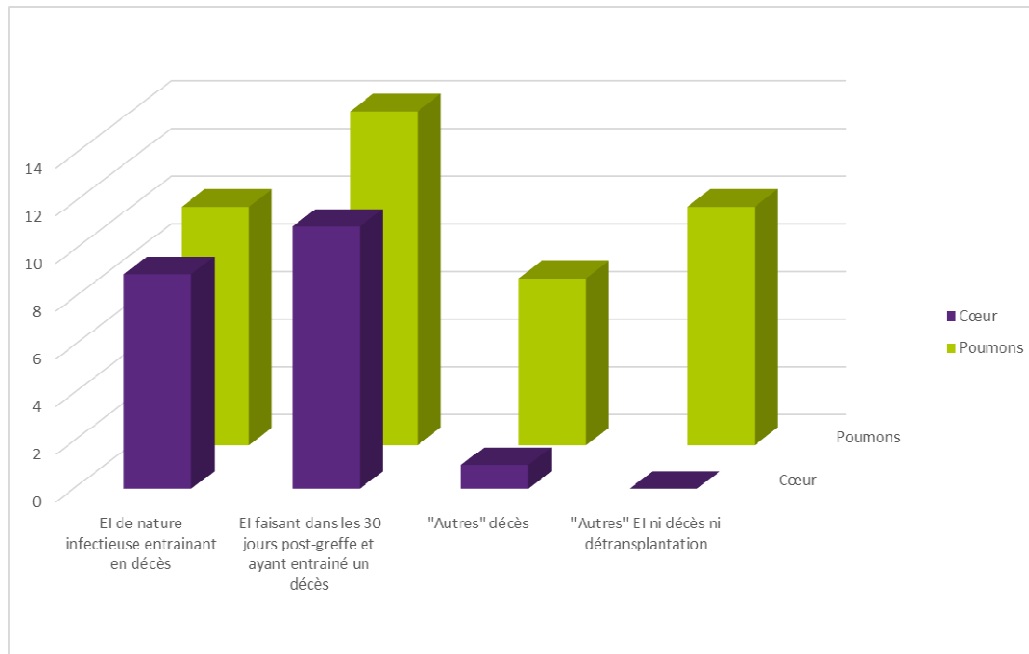
Complications n'entraînant ni décès ni détransplantation chez le receveur

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Foie	Coccidioïdomycose chez le receveur	NR	BV14ORG40-02 192-14
Foie	Packing du greffon contaminé à <i>Candida albicans</i> puis choc septique à <i>Escherichia coli</i> et défaillance multi-viscérale J2	3	BV14ORG119-01 203-14
Foie	Séroconversion VHE M1	2	BV14ORG152* 244-14
Foie	Découverte sur la biopsie hépatique de revascularisation d'un infiltrat plasmocytaire anormal, suspect, avec monotype lambda	4	BV14ORG02 389-13

3.1.4 Problématiques cœur et poumons

Les effets indésirables déclarés en 2014 chez les greffés pulmonaires (41 versus 18 en 2013) ou cardiaques (21 versus 13 en 2013) sont regroupés ci-dessous:

Histogramme 8 : Typologie des déclarations des effets indésirables Poumons et/ou Cœur



La rubrique cœur inclut 1 cœur-poumons, 1 cœur-rein, 1 cœur-foie

La rubrique poumons inclut 1 poumon-foie

Complications de type décès

❖ Origine infectieuse

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Cœur	Choc septique à <i>E. coli</i> M4	1	BV14ORG44 054-14
Cœur	Choc septique et défaillance multiviscérale J6	4	BV14ORG46 064-14
Cœur	Choc septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> J25	1	BV14ORG114 174-14
Cœur	Choc septique à <i>Candida albicans</i> et défaillance multiviscérale J10	2	BV14ORG147 234-14
Cœur	Pneumopathie à <i>Aspergillus fumigatus</i> M4	3	BV14ORG183 302-14
Cœur	Choc septique (germe non rapporté) J14	NR	BV14ORG219 359-14
Cœur	Pneumopathie avec SDRA et état septique J6	1	BV14ORG259 437-14

Cœur	Défaillance multiviscérale dans un contexte d'infection à <i>Staphylocoque epidermidis</i> J0	NR	BV14ORG277 465-14
Poumons	Choc septique à <i>E.Coli</i> (BLSE) et défaillance multiviscérale J39	1	BV14ORG04-01 117-14
Poumons	Choc septique à <i>Candida albicans</i> et défaillance multiviscérale S1	4	BV14ORG116 177-14
Poumons	Choc septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> J5	3	BV14ORG197 319-14bis
Poumons	Pneumopathie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> M8	1	BV14ORG200 324-14
Poumons	Aspergillose disséminée A1	1	BV14ORG201 325-14
Poumons	Contamination pulmonaire à <i>Coccidioides sp</i> M9,5	4	BV14ORG40-01 087-14
Poumon D	Septicémie sur lymphome diffus EBV induit A8	3	BV14ORG181* 289-14
Poumon D	Choc septique à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> J126	1	BV14ORG178-01 407-14
Poumon D	Choc septique à <i>Enterococcus faecalis</i> et <i>Staphylococcus epidermidis</i> A7	1	BV14ORG268 442-14
Poumons Foie	Aspergillose disséminée S3	3	BV14ORG156 254-14
Cœur Foie	Choc septique à <i>Candida glabrata</i> M4	1	BV14ORG57 077-14

❖ Survenant dans le mois suivant la greffe

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Cœur	AVC ischémique massif J3	NR	BV14ORG05 02-14
Cœur	Choc hémorragique sur saignement diffus J8	4	BV14ORG47 065-14
Cœur	Défaillance primaire et défaillance multiviscérale J4	3	BV14ORG239 398-14
Cœur	Défaillance primaire du greffon J8	3	BV14ORG250 415-14
Cœur	Défaillance multiviscérale avec ischémie mésentérique J17	3	BV14ORG179-01 423-14
Cœur	Multiples complications bronchiques anastomotiques avec arrêt cardiorespiratoire J8	NR	BV14ORG256-01 435-14
Cœur	Défaillance multiviscérale J5	4	BV14ORG287 482-14
Cœur	Arrêt cardiorespiratoire sur défaillance primaire du greffon J10	2	BV14ORG293 488-14
Cœur	Dysfonction primaire du greffon J6	4	BV14PTA21 434-14
Poumons	Défaillance multiviscérale J25	4	BV14ORG59 086-14

Poumons	Cardiopathie de stress J4	1	BV14ORG33 045-14
Poumons	Défaillance respiratoire compliquée d'un choc hémorragique per opératoire et d'un arrêt cardiaque J2	3	BV14ORG96 149-14
Poumons	Hémorragie per-opératoire massive J0	1	BV14ORG129 201-14
Poumons	Défaillance multiviscérale avec difficultés chirurgicales opératoires J4	4	BV14ORG130 205-14
Poumons	Défaillance multiviscérale J17	NR	BV14ORG146 231-14
Poumons	Décès de cause inconnue J15	3	BV14ORG221 362-14
Poumons	Choc hémorragique J0	1	BV14ORG244 402-14
Poumons	Hémorragie alvéolaire J7	3	BV14ORG252 419-14
Poumons	Complications bronchiques anastomotiques J29	2	BV14ORG256-02 458-14
Poumons	CIVD et défaillance multiviscérale J3	1	BV14ORG289 484-14
Poumon D	Défaillance multiviscérale conséquence d'une CIVD J1	2	BV14ORG07-01 020-14
Poumon D	Dysfonction du greffon d'origine vasculaire, détransplantation J13	1	BV14ORG36 048-14
Poumon D	Défaillance du greffon avec SDRA J13	4	BV14ORG176 285-14
Cœur- poumons	Choc cardiogénique dans un contexte de reprise pour dissection aortique, syndrome de reperfusion et surinfection pulmonaire J13	1	BV14ORG31 043-14
Rein G Coeur	Défaillance primaire et défaillance multiviscérale et chocs hémorragiques J5	4	BV14ORG121 185-14

❖ « Autres »

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Cœur	Hémorragie cérébrale massive avec thrombose veineuse J39	NE	BV14ORG174-01 424-14
Poumons	Dysfonction primaire du greffon J39	4	BV14ORG71 112-44
Poumons	Dysfonction primaire du greffon M 3,5	3	BV14ORG155 253-14
Poumons	Dysfonction primaire du greffon M2	4	BV14ORG157 255-14
Poumons	Défaillance multiviscérale sur ischémie mésentérique J41	NR	BV14ORG262 444-14
Poumons	Décès sur emphysème M 5,5	3	BV14ORG153 251-14
Poumons	Décès pour mucoviscidose compliquée de rejet mixte M 9,5	4	BV14ORG154 252-14
Poumons	Dysfonction primaire du greffon J43	3	BV14ORG177 293-14

Complications n'entraînant ni décès ni détransplantation chez le receveur

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Poumons	Hémoculture et LBA du receveur positif à <i>Staphylococcus aureus</i> multisénsible Per-greffe	3	BV14ORG04 001-14
Poumons	Packing du greffon positif à <i>E. coli</i> et <i>Moraxella Catharrhallis</i> puis syndrome infectieux Post-opératoire	2	BV14ORG37 056-14
Poumons	Contamination pulmonaire à <i>Candida albicans</i> (PTA contaminé à <i>Candida albicans</i>) J10	2	BV14ORG106 162-14
Poumons	Sérologies TPHA et VDRL du receveur positives avec notion de sérologies syphilis positives connues chez le donneur A1	NR	BV14ORG120 176-14
Poumons	Frottis de bronche du greffon et LBA du receveur positif à <i>Candida albicans</i> J1	NR	BV14ORG186 304-14
Poumons	Choc septique à <i>Staphylococcus aureus</i> Post-opératoire	3	BV14ORG202-01 326-14bis
Poumons	Candidémie (liquide de conservation contaminé à <i>Candida albicans</i>) J1	3	BV14ORG231 379-14
Poumons	Contamination à <i>Candida albicans</i> (liquide de conservation contaminé à <i>Candida albicans</i>) J0 post-greffe	4	BV14ORG232 382-14
Poumons	Séroconversion HHV8 sarcome de Kaposi chez le receveur avec résultat positifs à posteriori de la sérologique HHV8 du donneur M9	NR	BV14ORG251 409-14
Poumon D	Carcinome épidermoïde pulmonaire moyennement différencié Lobectomie supérieure droite (greffe en 2005)	3	BV14ORG279 464-14

3.1.5 Problématiques pancréas

7 effets indésirables associés à une greffe pancréatique ont été déclarés. L'ensemble des déclarations concerne des détransplantations dont le niveau d'imputabilité est fort c'est-à-dire supérieur ou égal à 3 « vraisemblable ».

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM réf. ABM
Pancréas	Thromboses veineuses	3	BV14ORG65 096-14
Pancréas		3	BV14ORG66 097-14
Pancréas	Thromboses artérielles	4	BV14ORG179 291-14
Pancréas	Thromboses artério-veineuses	3	BV14ORG228 375-14
Pancréas		3	BV14ORG227 376-14
Pancréas		NE	BV14ORG08 398-13
Pancréas	Détransplantation sur choc hémorragique au déclampage	NR	BV14ORG85 xxx-xxx

A noter, la survenue de deux anévrysmes chez le receveur dans le cadre d'une greffe rein-pancréas n'entraînant ni décès ni détransplantation (voir 3.1.2 Problématiques rein- BV14ORG25-01).

3.1.6 Conclusion sur les effets indésirables « organes »

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les activités de greffes d'organes poursuit son augmentation progressive, soit près de 40% de déclarations supplémentaires (117 en 2012, 156 en 2013 et 217 en 2014). La part de déclarations des correspondants locaux de biovigilance en poste dans des établissements autorisés pour les prélèvements ou pour les greffes devient largement majoritaire (206/217 déclarations). Cette situation conforte la politique mise en œuvre depuis plusieurs années par l'ANSM et l'ABM d'incitation à la déclaration directe.

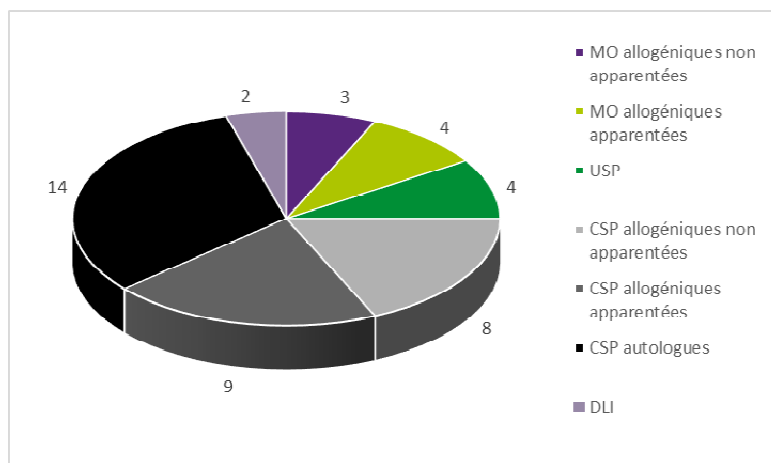
Ce circuit permet au CLB de l'établissement, seul en capacité de collaborer étroitement avec les équipes de prélèvement ou de greffe ainsi qu'avec la structure de coordination hospitalière de prélèvement, de procéder aux investigations nécessaires dans le cadre des enquêtes de biovigilance. Par ailleurs, ce circuit assure un ancrage local indispensable à la vérification des mesures correctives mises en œuvre le cas échéant, en l'absence d'échelon régional de biovigilance.

3.2 Evénements CELLULES

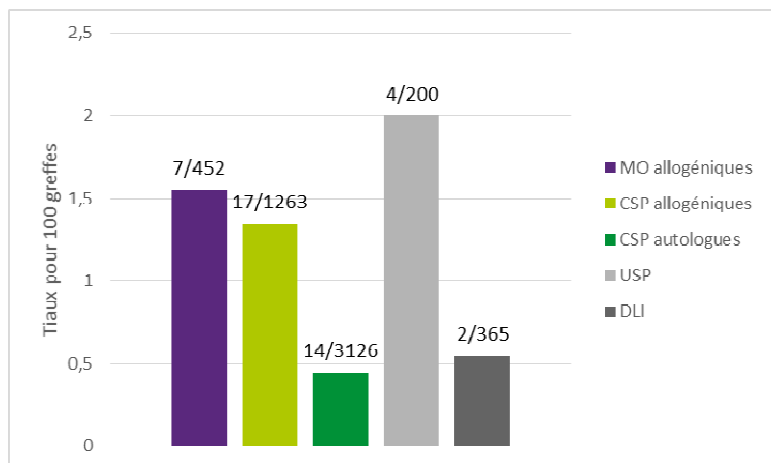
3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES

111 déclarations « cellules » (44 déclarations d'EI et 76 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2014. Les figures ci-dessous illustrent d'une part la répartition des 44 effets indésirables par types de préparations de thérapie cellulaire (PTC) administrées et d'autre part, les taux d'EIs par type de PTC administrées rapportées au nombre d'actes de greffe réalisés.

Fig. 18 : Nombre total d'EIs par type de Cellules-PTC



Histogramme 9 : Répartition des EIs pour 100 administrations



La correction apportée aux données brutes par le nombre de greffes réalisées permet d'observer un taux particulièrement faible, mais en augmentation, d'effets indésirables pour les greffes de CSP autologues (0,45 EI pour 100 greffes en 2014, 0,27 EI pour 100 greffes en 2013 et 0,24 EI pour 100 greffes en 2012).

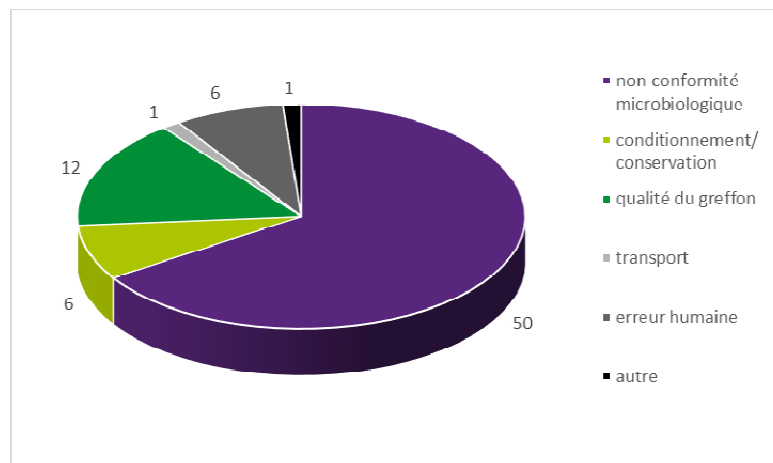
Dans le cadre des greffes de CSH à usage orthopédique aucun effet indésirable n'a été déclaré à la cellule de biovigilance. De même, aucun effet indésirable n'a fait l'objet d'une déclaration dans le cadre des greffes de moelles osseuses autologues dont le nombre reste faible (11 greffes en 2014, 7 greffes en 2013 et 9 greffes en 2012).

Il est à noter que parmi les 44 effets indésirables déclarés en 2014, 10 ont concerné des donneurs sains volontaires.

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 0,62% (soit 1 EI déclaré toutes les 161 administrations/greffes)

Typologie des principaux incidents concernant les préparations de thérapie cellulaire

Fig.19 : Répartition des déclarations d'incidents « cellules/PTC »



En 2014, les 76 déclarations d'incidents survenus au cours de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à l'administration des PTC ont principalement concerné :

⇒ des contrôles bactériologiques positifs avec des résultats obtenus en post-administration (sans impact clinique chez les receveurs) essentiellement liés à des contaminations per-prélèvement de moelles osseuses par des germes commensaux de la flore cutanée (36 déclarations sur 50 concernent des moelles osseuses, chiffre stable par rapport à 2013 37/51). Ce sujet, récurrent depuis quelques années, témoigne d'une moindre maîtrise du prélèvement de moelle et justifie la mise en œuvre d'une réflexion plus générale sur la révision des Bonnes Pratiques de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées en partenariat avec le Registre France Greffe de Moelle et les professionnels du secteur ;

⇒ des problématiques liées au conditionnement des greffons lors de leur prélèvement, transformation ou décongélation (désolidarisation de tubulures, fracture, fuites, fissures de poches, éclatements de poches)⁵ sans lien avec un lot spécifique de dispositifs médicaux ; à noter une fuite dans la centrifugeuse en fin d'aphérèse en lien avec un défaut de collage de la tubulure (erreur humaine), 1 arrêt de congélation à -35°C d'un PTC en cours pour défaut d'alimentation en azote (réservoir vide) nécessitant un nouveau prélèvement du patient, 1 cas de vidange d'une cuve d'azote contenant des PTC lors d'une nouvelle mise en service.

⇒ des incidents faisant part de greffons non-conformes aux prescriptions (prélèvement pauvre, faible viabilité ou chute de rendement après décongélation, discordance de résultats entre les données du site expéditeur et celles du destinataire, non-conformité à réception) entraînant un risque de retard de prise en charge (annulation de la greffe) ou de sortie tardive d'aplasie ;

⇒ 1 problématique « transport » relatif à un mauvais colisage du greffon emballé dans un contenant secondaire type sachet directement mis en contact avec les *Ice Pack*, induisant une conservation pendant le transport transatlantique dans la limite inférieure basse de la courbe de température. (Pour rappel, des recommandations relatives « [au] transport des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées » ont été publiées en octobre 2012 sur le site de l'ANSM afin de sensibiliser les acteurs impliqués et d'harmoniser les pratiques.

⇒ des erreurs humaines liées au non-respect des procédures et aboutissant à la perte d'un greffon: 1 oubli de poches dans l'appareil de congélation et 1 erreur de typage HLA suite à une probable inversion d'étiquettes.

⁵ Les problématiques liées au conditionnement concernent le plus souvent des produits ayant le statut de dispositifs médicaux. Il en ressort que ce type d'incident peut faire l'objet de déclarations en matériovigilance non comptabilisées dans le présent rapport.

3.2.2 Problématiques CSP autologues

Le nombre de déclarations concernant des effets indésirables liés au prélèvement ou à l'administration de CSP autologues reste faible au regard du nombre de greffes avec uniquement 14 déclarations confirmant la tendance observée les années antérieures concernant la qualité et la sécurité de ces greffons. Il n'en demeure pas moins que ces greffes s'effectuent chez des patients fragiles et que des effets indésirables graves ont été rapportés.

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM
CSP autologues	Sensation de nausées, dyspnée et bronchospasmes en fin d'injection, résolutif J0	NP	BV14CEL10
	Fièvre non documentée dans un contexte de PTC testé positif à la décongélation à <i>Bacillus sp</i> , résolutif J7	2	BV14CEL22
	Fièvre non documentée dans un contexte de PTC testé positif à la décongélation à <i>Staphylococcus schleiferi</i> , résolutif J4	2	BV14CEL23
	Sortie d'aplasie retardée J21	2	BV14CEL26
	Décès dans un tableau de SDRA et contexte infectieux documenté (candidose systémique, aspergillose, grippe B) J25	2	BV14CEL26
	Hypotension avec nausées ayant nécessité l'interruption de l'injection, résolutif J0	NP	BV14CEL36
	Echec de mobilisation lors d'un second prélèvement rendu nécessaire suite à une rupture de 2 poches congelées	4	BV14CEL49*
	Fièvre dans un contexte de PTC testé positif à la décongélation à <i>Actinomyces</i> , résolutif J non précisé	3	BV14CEL59
	Annulation de la greffe après mobilisation du patient pour absence de poches	4	BV14CEL63
	Pics fébriles à répétition lors de l'hospitalisation per-prélèvement Infection et PTC testé positif à <i>Fusarium</i>	1	BV14CEL79
	Paresthésie générale, trouble de la vision et angoisse à l'injection, résolutif J0	NP	BV14CEL80
	Fièvre (39°C) et frissons à l'injection puis pic fébrile pendant la période d'aplasie, résolutif J0	3	BV14CEL95
	Sortie d'aplasie retardée J18	3	BV14CEL108
	Décès du patient suites à complications infectieuses et évolution de la maladie M2	2	BV14CEL110

* : cette déclaration a fait l'objet d'un signalement en matériovigilance

FOCUS CSP AUTOLOGUES

Une déclaration relative à de mauvais rendements lors de la décongélation de cellules souches hématopoïétiques périphériques autologues (CSP) prélevées par aphérèse chez des patients atteints de SPRUE réfractaire (ou de lymphome associé à une maladie cœliaque) a été adressée en biovigilance en 2014.

La SPRUE réfractaire (affection intestinale caractérisée par une diarrhée, une glossite douloureuse et une anémie hypochrome) correspond à une maladie cœliaque primitivement ou secondairement résistante au régime sans gluten. En fonction du type de SPRUE réfractaire, elle peut constituer une forme de passage entre maladie cœliaque et lymphome T invasif. Les traitements habituellement

utilisés associent corticoïdes et immunosuppresseurs. Par ailleurs, des résultats récents suggèrent également un effet bénéfique de l'autogreffe de cellule souches périphériques avec amélioration clinique des patients. Ce type de traitement fait actuellement l'objet d'une recherche clinique en France.

L'enquête, réalisée par le correspondant local de biovigilance, a mis en évidence, lors des collectes des cellules souches, les éléments suivants:

- une discordance entre le nombre de cellules CD34+ du sang périphérique et le nombre de cellules CD34+ collectées (inférieure);
- un faible rendement à la décongélation malgré un prélèvement de qualité satisfaisante.

Suite à la survenue de ces cas, l'équipe médicale en lien avec l'unité de thérapie cellulaire a mis en place un protocole recommandant de prélever au moins un greffon de 6.5×10^6 cellules CD34+/kg. Ce prélèvement est ensuite congelé sous la forme de deux greffons de 3×10^6 cellules CD34+/kg, conservés pour la greffe et d'une poche "test" d'au moins 0.5×10^6 cellules CD34+/kg. Cette poche a pour but d'être décongelée plusieurs semaines avant la greffe afin d'apprécier le rendement putatif à la décongélation du greffon et limiter le risque d'une découverte tardive d'une perte cellulaire massive avant greffe. Ces préconisations pourraient être discutées à l'ANSM dans un groupe de travail spécialisé temporaire portant sur les prélèvements de cellules souches dits "à risque" comprenant également les produits riches en cellules de la lignée granuleuse.

3.2.3 Problématiques CSP allogéniques

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les CSP allogéniques augmente mais reste également relativement faible (16 déclarations en 2014 versus 11 déclaration en 2013), mais avec 2,5 fois moins de greffes que les CSP autologues, la part des EI est donc plus importante (1,3 EI pour 100 greffes versus 0,44 EI pour 100 greffes). Ces 17 déclarations sont présentées ci-après.

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM Réf ABM
CSP allogéniques Manifestations donneur	Céphalées importantes (migraines) et d'intensité croissante, nausées et vomissements lors de la stimulation ayant nécessité une hospitalisation, résolutif	3	BV14CEL06
	Douleur thoracique avec palpitations, céphalées fronto-orbitaires, héli spasme facial, sécheresse oculaire lors de la stimulation, résolutif	NE	BV14CEL16°
	Apparition lors de la cytophérèse d'un globe vésical et d'une rétention urinaire aiguë sur adénome prostatique traité, ayant entraîné hospitalisation pour sondage urinaire et adénectomie par voie haute en urgence	4	BV14CEL33°*
	Douleur aigue persistante et hématome volumineux à la face postérieure du bras à l'issue de la cytophérèse, résolutif	4	BV14CEL34
	Thrombopénie post-prélèvement	4	BV14CEL41*
	Hypocalcémie majeure avec diplopie ayant conduit à l'arrêt du prélèvement et à une hospitalisation, résolutif	2	BV14CEL61*
	Apparition lors de la cytophérèse d'une rétention urinaire aiguë sur adénome prostatique connu et traité, ayant nécessité un sondage urinaire	4	BV14CEL73°*
CSP allogéniques Manifestation receveur	Désaturation et fièvre post-administration Résultats TRALI négatifs, hypothèse d'une forte contamination en CD3 suspectée J0	NP	BV14CEL8 FGM2014-02
	Apparition à l'administration de frissons et douleurs abdominales avec hyperthermie et désaturation à l'administration, ayant entraîné une hospitalisation pour détresse respiratoire aiguë probablement secondaire à une OAP dans un contexte de sepsis sévère J0 et J13	4	BV14CEL40*
	Frissons et sensation d'oppression thoracique avec pic fébrile à 38,2°C en fin d'administration	2	BV14CEL55*

	J0		
	Fièvre (38,1°C) et malaise avec désaturation en post-administration, transfert en réanimation J0	3	BV14CEL57 FGM2014-19
	Frissons puis fièvre (39°C) avec tachycardie en post-administration J0	2	BV14CEL58 FGM2014-20
	Séroconversion VHB M4	NE	BV14CEL65*
	Frissons puis fièvre (38,1°C), HTA et douleur thoracique en post-administration J0	NP	BV14CEL94 FGM2014-34
	Forte toxicité du conditionnement, choc septique, absence de sortie d'aplasie à 2 mois, défaillance poly viscérale chronique, décès M2	3	BV14CEL109 FGM2014-39
	Séroconversion HHV6 M2	1	BV14CEL111*

* : greffons en situation apparentée

° : ces déclarations ont fait l'objet d'un signalement en pharmacovigilance

3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques

7 déclarations concernant des moelles allogéniques ont été reçues en 2014 (versus 10 en 2013 et 12 en 2012) :

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM Réf ABM
CSH-MO allogéniques	Saignement anormal aux points de ponction ayant entraîné l'arrêt du prélèvement	3	BV14CEL106 FGM2014-38
Manifestations donneur	Douleur importante au site de ponction ayant entraîné un arrêt de travail de 3 semaines	3	BV14CEL107 FGM2014-37
CSH-MO allogéniques Manifestations receveur	Pics fébriles et signes d'infection en rapport avec une septicémie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> J5	1	BV14CEL01*
	Echec de greffes et décès sur sepsis sévère à <i>Candida crusei</i> M2	3	BV14CEL04*
	Fièvre (38°C) à l'administration J0	2	BV14CEL56*
	Pic fébrile non documenté J6	3	BV14CEL92*
	Echec de sortie d'aplasie suite à réactivation toxoplasmique compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique	3	BV14CEL104 FGM2014-40

* : greffons en situation apparentée

3.2.5 Problématiques sang placentaire

Le nombre de déclarations d'effets indésirables post-greffes d'unités de sang placentaire reste stable (3 déclarations reçues en 2014, contre 4 2013 et 2012) mais non négligeable au regard du relatif faible nombre de greffes effectuées (257 greffes) :

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM Réf ABM
USP	Echec de greffe	4	BV14CEL45
	Echec de greffe	2	BV14CEL64
	GVH digestive de grade 4	2	BV14CEL75 FGM2014-26
	PCR positive à VHE*	1	BV14CEL75 FGM2014-26

* : cette déclaration a fait l'objet d'un signalement en hémovigilance

3.2.6 Problématiques photochimiothérapie extracorporelle (PCE) et CSH médullaires à usage orthopédique

Deux déclarations d'effet indésirable concernant une DLI (Donor Lymphocyte Infusion) ont été reçues en 2014 :

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM Réf ABM
PCE	Septicémie à <i>Staphylococcus aureus</i> avec spondylodiscite multifocale cervicale dans contexte de PTC contaminé M3	4	BV14CEL67
	Frissons et fièvre (38,5°C) lors du prélèvement	3	BV14CEL68

Concernant l'administration de CSH médullaire à usage orthopédique, aucune déclaration d'effet indésirable n'a été réceptionnée en 2014. Une déclaration d'incident faisant état de contrôle bactériologique positif à *Staphylococcus epidermidis* avec résultats post-administration ont également été adressées en biovigilance sans impact clinique chez le receveur à ce jour. Il est à noter que, s'agissant de risque d'infections nosocomiales osseuses, la surveillance des receveurs doit être prolongée durant une année post-greffe *a minima*.

3.2.7 Conclusion sur les événements « cellules »

Le nombre de déclarations concernant les activités cellulaires qui avait particulièrement augmenté en 2012 (+87% d'incidents déclarés et +43% d'effets indésirables en 2012 par rapport à 2011) s'est stabilisé en 2014 (111 déclarations en 2014 versus 112 déclarations en 2013 et 115 en 2012). Néanmoins, la sous-déclaration des événements « repères » (non-prise ou rejet). Les observations réalisées les années antérieures concernant la sous-déclaration des effets indésirables « attendus » restent d'actualité dans une discipline où l'équilibre de la balance bénéfice/risque peut être difficile à maintenir en fonction des indications thérapeutiques. Le travail initié en 2012 sur les événements cliniques devant faire l'objet de déclarations devra être poursuivi afin de proposer aux cliniciens des directives précises. A l'instar des remarques faites pour les événements « organes », il pourrait être pertinent de recueillir certains indicateurs d'évaluation, tels que la fréquence des décès mesurés à 100 jours par « transplant related mortality » ou le « short or long term graft function », destinés également à sensibiliser les équipes lors de l'observation de toute dérive non expliquée, en complément des données actuellement fournies dans les rapports annuels de synthèse. La transmission de ces indicateurs, qui repose davantage sur les professionnels des secteurs cliniques,

nécessiterait d'impliquer davantage les cliniciens. En effet, le mode de recueil des données des rapports est actuellement confié aux seules unités de thérapie cellulaire.

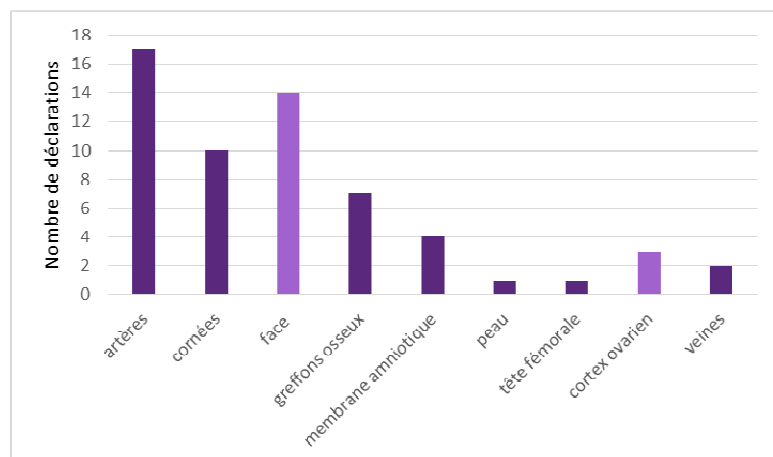
Concernant les incidents, la diffusion, fin 2012, de nouvelles recommandations de transport a permis de vérifier en 2014 la persistance de la tendance favorable concernant la limitation de l'impact des problématiques liées au transport des CSH (une déclaration relative à un problème de colisage reçue en 2014).

3.3 Evénements TISSUS

3.3.1 Généralités effets indésirables et incidents TISSUS

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les greffes de tissus reste particulièrement faible au regard du nombre de produits greffés.

Parmi les 51 déclarations (27 I et 31 EIs) réceptionnés en biovigilance à l'ANSM, 38 déclarations concernent des tissus utilisés en routine et 20 des tissus utilisés dans le cadre d'essais cliniques (face et tissu adipeux). En effet, s'agissant des recherches biomédicales portant sur un tissu, les déclarations des événements indésirables et des incidents survenant au cours de l'essai doivent être réalisées conformément aux dispositions relatives à la Biovigilance (art. R1123.38 et art. R1211-29 et suivants du CSP). A ce titre, il est rappelé aux promoteurs que l'investigateur doit signaler au CLB de son établissement tous les incidents, risques d'incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux greffons mais aussi ceux liés aux activités, notamment de greffe ou d'administration, dans le respect des délais prévus par la réglementation. Ces déclarations doivent également être adressées au promoteur de l'essai clinique par l'investigateur. Par ailleurs, il est rappelé que la réglementation ne prévoit pas, pour les tissus et les organes, d'événements, d'effets ou d'incidents « attendus » qui ne devraient pas faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM.



Dix déclarations (I et EIs) concernaient des receveurs de cornées et 14 une greffe de tissu composite allogénique dans le cadre d'un essai clinique de greffe de face. Rapportés au nombre de greffes de cornées ou de patients greffés de face (7 inclusions), la part respective des événements est de 0,24% pour les cornées et 50% pour la greffe de face.

Le nombre de déclarations d'incidents, après avoir considérablement augmenté en 2012 avec 39 déclarations (versus 8 en 2011), reste stable en 2014 avec 26 déclarations (23 en 2013), hors essais cliniques ; elles concernent principalement la découverte de contaminations bactériennes ou fongiques pouvant avoir un impact potentiel chez les receveurs des organes prélevés concomitamment aux tissus (qui pour leur part ont fait l'objet d'une destruction). Des résultats de contrôles microbiologiques se sont avérés positifs en post-greffe (résultats des contrôles sur les milieux de conservation ou de transport obtenus après la distribution) et concernent 65% des déclarations tissus reçues (14/26). La majorité de ce type d'incidents est mis en évidence en post-greffe dans un délai inférieur à 15 jours.

3.3.2 Problématiques vaisseaux

Parmi les déclarations relatives aux vaisseaux :

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM
Artères	Arythmie cardiaque pour fibrillation auriculaire, œdème aigu pulmonaire et pneumopathie bilatérale J10	2	BV14TIS02* Et BV14TIS02FU*
	Décès suite à sepsis de prothèse aortique posée en 2007 et spondylodiscite A7	1	BV14TIS18
	Choc hémorragique secondaire à un lâchage de sutures dans contexte de sepsis préexistant J5	1	BV14TIS21
	Décès suite à sepsis antérieur à S aureus et E coli ayant	1	BV14TIS49
Artères et veines	Hémorragie et infection péri-prothétique et musculaire à E coli BLSE, décès dans un contexte d'hémorragie par lâchage du pontage artériel J21	1	BV14TIS36
Veines	Hématome sur rupture d'anastomose termino-terminale J9	4	BV14TIS19
	Hématome sur rupture d'anastomose termino-terminale J13	4	BV14TIS20
	Hémorragie sur rupture de l'anastomose veino-veineuse J3	3	BV14TIS40
	Echec de greffe conduisant à une amputation dans un contexte de récurrence de syndrome ischémique du membre inférieur J15	1	BV14TIS44

* : déclarations reçues dans le cadre d'un essai clinique

3.3.3 Problématiques cornée

Parmi les déclarations relatives aux cornées :

Nature du greffon	Nature de l'effet indésirable	Imputabilité finale	N° déclaration ANSM
Cornées	Rejet de greffe M4	NP	BV14TIS28
	Echec de greffe suite à récurrence de l'abcès mycotique initial J18	1	BV14TIS32
	Rejet de greffe M6	3	BV14TIS51

3.3.4 Problématiques tissus utilisés en recherches biomédicales

Les tissus composites sont actuellement utilisés pour un usage thérapeutique dans le cadre de recherches biomédicales pour, à terme et en fonction des résultats, devenir des alternatives thérapeutiques utilisées en routine dans les activités de greffe.

La biovigilance est également applicable aux recherches biomédicales (art. R1123-38) pour les produits mentionnés à l'article R1211-29 à l'exception des préparations de thérapie cellulaire. A ce

titre, il est rappelé aux promoteurs que l'investigateur doit signaler au CLB de son établissement tous les incidents, risques d'incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux greffons mais aussi ceux liés aux activités, notamment de greffe ou d'administration, dans le respect des délais prévus par la réglementation. Il faut également noter que la réglementation ne prévoit pas, pour les tissus et les organes, d'évènements, d'effets ou d'incidents « attendus » qui ne devraient pas faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM.

3.3.4.1 Tissus composites allogéniques

Dans le cadre d'un essai clinique portant sur la reconstruction de la face par allotransplantation de tissus composites, l'ANSM a été destinataire d'un rapport de synthèse reprenant les données de faisabilité et de suivi des patients greffés. 14 déclarations (initiales et de suivi) ont été adressées à la cellule biovigilance. Au total 4 effets indésirables ont été notifiés chez 7 patients.

Les effets indésirables reçus sont liés :

- à la technique chirurgicale (notamment lorsque les axes vasculaires des receveurs ont été profondément remaniés à la faveur d'opérations antérieures, échec partiel en termes de fonctionnalité ...) : un cas de défaut de suture avec communication bucco-nasale et un cas de paralysie faciale droite ;
- aux rejets (maîtrise parfois délicate dans les contextes d'infections itératives) : un rejet de grade 2 résolutif après augmentation du traitement immunosuppresseur ;
- autre : un cas de décès par pendaison.

3.3.4.2 Ménisque

2 déclarations d'effet indésirable ont été adressées dans le cadre d'une recherche biomédicale relative à l'utilisation de ménisque : un cas de désinsertion du greffon méniscal (imputabilité de niveau 2, possible) et un cas de tendinopathie à 4 mois post-greffe (imputabilité de niveau 1, exclue).

3.3.5 Conclusion sur les événements « tissus »

Le nombre de déclarations concernant les tissus reste faible (0,15% en 2014 versus 0,18% en 2013) notamment au regard du nombre de greffons distribués. Le peu de notifications relatives à des défauts de sécurité peut s'expliquer par la sélection des donneurs et les procédés mis en œuvre. Le très faible nombre de déclarations concernant des problèmes d'efficacité reflètent toutefois la sous-déclaration des professionnels. Les outils mis à disposition, telle que la fiche de signalement spécifique des effets indésirables post-greffe de cornées (cf rapport annuel de biovigilance 2010, travaux du groupe de travail en ophtalmologie), n'ont pas permis d'augmenter significativement les notifications dans ce domaine. A titre d'exemple, le nombre de déclarations « cornées » reste en-deçà des valeurs attendues concernant les décompensations endothéliales primitives immédiates. Le travail de communication auprès des professionnels devra donc être poursuivi.

3.4 Evénements PTA

43 déclarations relatives aux produits thérapeutiques annexes ou aux médicaments entrant en contact avec les organes/tissus/cellules/lait ont été adressées en biovigilance. La majorité des déclarations (41) concernent des incidents :

- 1 erreur humaine ayant conduit à l'utilisation d'une poche de solution de conservation d'organes IGL-1[®], solution de stockage hypothermique pour organes abdominaux (rein, foie, pancréas) de l'Institut Georges Lopez, après la date limite d'utilisation, sans conséquence chez les receveurs d'organes.
- 3 déclarations relatives à un aspect œdématisé de cornées après utilisation de deux lots de Stem alpha 2, milieu de conservation pour la cornée humaine de Stem alpha. Bien que

conforme aux spécifications à libération, un des lots a retrouvé une concentration en fer plus élevée, comme piste évoquée par le fabricant. Le suivi des patients greffés est en cours afin d'évaluer la persistance de cet œdème en post-greffe par les chirurgiens ophtalmologistes.

- 7 déclarations émanant du LFB Biomédicaments s'inscrivant dans le cadre des mesures d'information liées à l'utilisation d'un plasma issu d'un donneur reconnu ultérieurement atteint d'une forme sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) pour la fabrication de médicaments dérivés du sang auxquelles s'ajoutent 30 déclarations de suivi d'information (retour des banques concernées par l'utilisation des lots concernés).

Les 2 déclarations d'effets indésirables reçues en 2014 concernent, comme en 2013, des cas de mésusages liés à l'utilisation de la solution Custodiol[®], solution de rinçage et de stockage hypothermique pour la préservation d'organes de la société Eusapharma. Ces déclarations ont également été adressées en pharmacovigilance. En effet, certains schémas d'administration revendiquaient un usage *in vivo* de ce produit thérapeutique annexe pour l'obtention d'une cardioplégie⁶ provoquée, bien qu'aucune autorisation nationale pour un statut de médicament n'ait été délivrée (NB : l'administration *in vivo* de ce produit pour l'obtention d'une cardioplégie nécessite le statut de médicament). Le fabricant a adressé un courrier à l'ensemble des utilisateurs de la solution Custodiol[®] ainsi qu'à la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire afin de rappeler les modalités d'utilisation du PTA.

En parallèle, suite à la rencontre ANSM/Eusapharma en décembre 2013, le laboratoire a déposé une demande d'ATUc (autorisation temporaire d'utilisation de cohorte) pour l'utilisation de Custodiol[®] qui a reçu l'avis favorable de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques du 16 octobre 2014⁷.

3.5 Événements LAIT

Deux déclarations concernant le lait maternel à usage thérapeutique ont été enregistrées dans la base de données en 2014 :

- une déclaration concerne une erreur d'attribution de lait maternel entre deux nourrissons, sans conséquence clinique ;
- la seconde déclaration concerne le décès de deux nouveaux-nés prématurés dans un contexte d'infections nosocomiales à *Bacillus cereus* présentant le même profil de résistance aux antibiotiques. Parmi les pistes envisagées afin de déterminer la source de contamination possible, le lait maternel lyophilisé produit par le lactarium de Marmande a été évoqué. L'enquête a notamment révélé les éléments suivants :
 - la conformité des résultats bactériologiques des autres flacons du lot incriminé (19 flacons au total) auprès des 3 CHU destinataires. La Direction des Contrôles de l'ANSM a également analysé le dernier flacon du lot incriminé testé négativement ; à noter toutefois qu'un flacon d'un autre lot adressé pour servir de témoin de production a été retrouvé positif à bacilles gram négatif, en faveur d'une contamination environnementale ;
 - l'absence de manifestation biologique chez les autres nourrissons ayant reçu du lait lyophilisé issu de ce lot. De plus, Il apparaît que pour un des deux nourrissons décédés, les prélèvements trachéaux sont positifs au 3^{ème} jour de vie et que le lait lyophilisé a été administré ultérieurement (12^{ème} jour de vie).

Suite à ces éléments, il a été conclu que l'infection à *Bacillus cereus* ne paraissait pas imputable au lait. Par ailleurs, de nombreuses mesures ont été appliquées pour minimiser les sources de *Bacillus cereus* et les contaminations croisées.

Faisant suite à la déclaration de biovigilance, le lactarium a mis en place, de sa propre initiative (pour rappel, l'ANSM ne délivre pas d'autorisation procédé/produit pour le lait), des contrôles renforcés sur sa production de lait pendant 15 jours avec la réalisation, en plus de la technique habituellement mise en œuvre, d'une pré-culture en bouillon. Ces contrôles ont mis en évidence des résultats

⁶ A noter que la solution bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en tant que médicament dans d'autres pays européens et d'une ATU nominative dans l'indication cardioplégie en France.

⁷ Voir Compte-rendu séance du 16/10/2014, Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques, disponible sur le site www.ansm.sante.fr rubrique « activités/ATU/Custodiol ».

hétérogènes, difficilement interprétables, en faveur de contaminations supplémentaires non décelées par la technique habituelle.

Au total, les contrôles renforcés mis en place par le lactarium, l'analyse d'échantillons par l'ANSM et les résultats d'inspections antérieures ont confirmé la nécessité de procéder à des travaux de mise en conformité. La mise en œuvre des travaux et la réouverture du lactarium (soumise à une décision de l'ARS) a fait l'objet au long de l'année 2014 de plusieurs réunions incluant la DGS, la DGOS, l'ARS aquitaine, le CHU de Bordeaux, le lactarium de Marmande et l'ANSM afin notamment de prévenir le risque de rupture de stocks et/ou un défaut d'approvisionnement en particulier pour les territoires ultra-marins. D'autres lactariums ont ainsi été mobilisés pendant plusieurs mois pour éviter la destruction de quantités importantes de produits et les tensions d'approvisionnement en métropole.

Au-delà de la question de l'imputabilité du lait dans la survenue de ces effets indésirables, cette déclaration a soulevé plusieurs questions en termes de contrôle du lait lyophilisé notamment sur la pertinence des contrôles microbiologiques concernant le lait maternel à usage thérapeutique et la révision des bonnes pratiques de décembre 2007.

4 Les autres faits marquants de l'année 2014

4.1 Risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites

Suite à la réception d'une déclaration faisant état de l'apparition de néoplasies (prolifération anormale de cellules) possiblement liées à des infections par le virus Epstein-Barr (EBV) chez un patient inclus dans un essai clinique de greffe de la face, il est apparu nécessaire de mettre en place un comité technique spécialisé temporaire (CCST). L'objectif de ce groupe de travail était de réévaluer le risque infectieux à *Herpesviridae* (HSV, VZV, EBV, CMV) afin d'émettre des recommandations pour la prévention et la gestion du risque de transmission.

En effet, les investigations conduites dans le cadre de cette déclaration avaient mis en évidence l'existence d'une contamination du receveur par les tissus du donneur (mismatch EBV : cas d'un donneur EBV+ couplé avec un receveur EBV-) pouvant être à l'origine des effets indésirables graves observés chez ce patient.

Ce contexte particulier de mismatch, bien connu en situation de greffe d'organes vitaux ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à visée de reconstitution hématologique, est habituellement apprécié par les équipes médicales dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfice/risque de ces interventions. Lors des allotransplantations de tissus composites (greffes au niveau de la face, des membres, d'articulations...) voire de certaines greffes cellulaires à caractère non vital (les îlots de Langerhans par exemple), le bénéfice thérapeutique n'apparaît pas aussi élevé.

Ainsi, les réunions qui se sont tenues en 2013 afin de sensibiliser les professionnels de santé à ce risque et proposer une mise au point concernant le rapport bénéfice/risque de ces greffes au regard de la transmission potentielle des différents *Herpesviridae* ont permis l'élaboration de recommandations⁸ et des mesures à mettre en œuvre pour la prévention de ce risque.

4.2 Mise en place d'une étude de suivi post-greffe de cornées

Suite à la réception de deux déclarations de biovigilance faisant état d'un fait nouveau relatif à des retards de transparençation lors de l'utilisation de cornées conservées dans le produit thérapeutique annexe STEM ALPHA 3, l'ANSM a mis en place un suivi afin d'étudier plus précisément la récurrence et les conséquences des retards de ces transparençations. Via les banques distributrices, l'ANSM a ainsi demandé aux ophtalmologistes greffeurs un retour d'information post-greffe.

A cette fin, l'ANSM a élaboré une fiche de suivi du patient qui a vocation à être renseignée lors d'une consultation post-greffe précoce (dans les 15 jours suivant la greffe) et lors d'une consultation tardive (à partir du 2ème mois post-greffe) afin de disposer d'une cinétique d'évolution des paramètres permettant de quantifier de manière exhaustive les retards de transparençation et d'apprécier leur conséquence clinique, sans contrainte supplémentaire pour les patients (suivi classique). Ce suivi porte notamment sur la mesure de l'acuité visuelle, l'aspect qualitatif du greffon (examen bio microscopique à la lampe à fente pour étude des couches cornéennes et visualisation des plis et œdème), l'aspect fonctionnel du greffon (cinétique de l'épaisseur cornéenne) et l'aspect quantitatif du greffon (décompte cellulaire et morphométrie endothéliale en microscopie spéculaire).

Ce suivi, mis en œuvre en juillet 2013, prévoyait une durée visant l'obtention d'un nombre suffisants de retours d'informations, concernant environ 1000 receveurs de cornées préparées et conservées en milieu STEM ALPHA. Les 6 banques de cornées autorisées pour l'utilisation du procédé/produit STEM ALPHA transmettaient ainsi, lors de la distribution du greffon cornéen, la fiche de suivi aux chirurgiens ophtalmologistes concernés.

Devant la difficulté de certaines banques, malgré plusieurs relances auprès des équipes de greffes, à récupérer les fiches de suivi auprès des chirurgiens, l'ANSM a adressé un courrier à plusieurs directeurs d'établissements ayant reçu des greffons cornéens sur la période, leur rappelant la

⁸ Voir le Point sur le risque de transmission des *Herpesviridae* lors de greffes de tissus composites ou l'administration de préparations cellulaires, à caractère non vital, 28/05/2014 disponible sur le site www.ansm.sante.fr rubrique « s'informer/points d'information ».

nécessité de documenter cliniquement les retards de transparisation afin de vérifier en conditions réelles s'il existe ou non une augmentation de leur survenue et leur caractère résolutif.

Devant le peu de retour d'information des banques concernées (3/6 banques) et suite aux difficultés signalées, l'enquête est poursuivie.

4.3 Groupe de travail Transplantation de microbiote fécal

Le microbiote intestinal est un ensemble de micro-organismes dont la diversité microbienne qui constitue la flore intestinale est spécifique à chaque individu. Dans certaines situations pathologiques associées à un déséquilibre du microbiote intestinal (appelé dysbiose), l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un receveur malade a pour objectif de rééquilibrer la flore intestinale altérée de ce dernier. On parle alors de transplantation de microbiote fécal. Cette approche thérapeutique suscite un intérêt grandissant et fait l'objet d'études cliniques montrant des résultats encourageants mais qui restent limités.

Afin d'encadrer cette pratique et de minimiser les risques associés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a engagé une réflexion collégiale et multidisciplinaire avec la communauté scientifique sur ce sujet émergent avec la mise en place en 2013 d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Transplantation de microbiote fécal ».

Le CSST a ainsi émis des propositions d'encadrement des essais cliniques en lien avec l'utilisation de microbiote fécal pour garantir sa sécurité d'emploi⁹. Des critères de sélection des donneurs et de traçabilité du produit ont ainsi été proposés dans ce premier rapport de travail.

Le microbiote fécal étant utilisé à visée curative ou préventive à l'égard de maladies humaines, il doit être considéré comme un médicament¹⁰, et, à cet égard, sa préparation doit être réalisée sous la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé. Les risques de la transplantation de microbiote fécal, qu'ils interviennent rapidement (risque infectieux ou, allergique notamment) ou à long terme, nécessitent un encadrement. En ce sens, la réalisation d'essais cliniques permet de définir des conditions de sécurité optimales pour le receveur et de collecter des données exploitables en termes d'efficacité. La minimisation des risques consiste à prévenir la transmission d'agents pathogènes (infectieux et autres) du donneur vers le receveur. La sélection rigoureuse et standardisée des donneurs repose sur des données d'anamnèse recueillies au cours d'un entretien médical et sur le dépistage exhaustif d'agents infectieux (bactéries, virus, parasites) dans le sang et les selles. Enfin, l'encadrement du risque repose sur la traçabilité du produit permettant d'identifier et de faire le lien entre les différentes étapes de la procédure de transplantation ainsi qu'entre les profils de donneur(s) et de receveur(s).

4.4 Risque de transmission du VHE par les produits issus du corps humains

La Direction Générale de la Santé a sollicité en janvier 2014 l'ANSM afin de faire le point sur les conséquences de l'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) dans la population française et en particulier sur les risques de transmission de ce virus par les produits issus du corps humains (PSL, MDS et greffons).

L'ANSM est particulièrement sensibilisée sur la problématique VHE à travers le Groupe de Travail sécurité virale et sécurité microbiologique et également la mise en place fin 2013 par le biais d'un CSST VHE d'une réflexion avec des experts et les opérateurs concernés, notamment l'EFS.

Si la transmission du VHE par le sang remonte à un premier cas en France en 2006, elle est aujourd'hui bien documentée ; le fait que des PSL puissent être à l'origine de ces transmissions est donc une certitude. Concernant les MDS, il n'existe à ce jour aucun cas avéré de transmission de VHE dans le monde.

⁹ Voir Rapport sur la transplantation du microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques 20/03/2014 disponible sur le site www.ansm.sante.fr rubrique « s'informer/points d'information ».

¹⁰ Conformément à l'article L. 511-1 du CSP

S'agissant de la transmission via les greffons, il n'y a pas d'étude systématique dédiée à ce sujet. La littérature¹¹ retrouve un cas bien documenté, concernant un receveur hépatique pour lequel le séquençage du génome viral a prouvé que la contamination du receveur était due à la transplantation. A cette publication, s'ajoute une déclaration de biovigilance reçue en 2014 (voir rubrique 3.1.2 Problématique rein) pour laquelle l'enquête a montré l'homologie de séquence entre la souche virale infectant les deux receveurs rénaux et celle détectée chez le donneur d'organes.

Ces cas explorés et documentés prouvent que la transmission par organe est possible, et peut poser un problème du fait des traitements immuno-suppresseurs suivis par tous les patients transplantés.

La réflexion se poursuit, au niveau national, sur la base des données qui seront progressivement obtenues par l'EFS en notamment afin de définir la conduite à tenir en termes de dépistage avec pour objectif de répondre aux différentes situations cliniques rencontrées et ce, de manière compatible avec les possibilités techniques actuellement disponibles. Enfin, l'ANSM est également partie prenante sur cette problématique au niveau européen notamment via l'EMA *Workshop on Viral safety of plasma-derived medicinal products with respect to hepatitis E virus* qui s'est tenu en octobre 2014.

Conclusion et synthèse

Le nombre de déclarations en biovigilance poursuit son augmentation depuis ces dernières années avec, en 2014, un peu moins de 10% de déclarations supplémentaires par rapport à 2013, soit 483 versus 445 déclarations adressées à l'ANSM mais concerne davantage d'évènements (519 en 2014 versus 466 en 2013). Cette progression des déclarations est essentiellement attribuable à l'augmentation du nombre d'effets indésirables déclarés (+32% soit 295 effets indésirables en 2014 contre 222 en 2013).

Les évènements déclarés ne représentent néanmoins qu'une partie des problématiques liées aux activités d'administration ou de greffe. Au vu des déclarations, la biovigilance semble s'exercer davantage sur des défauts de sécurité liés au produit administré ou greffé (risque de transmission d'infection ou de pathologie tumorale) que sur des défauts d'efficacité (défaillance primaire, retard de prise de fonction, échec de greffe...), moins souvent déclarés et potentiellement considérés comme des aléas thérapeutiques connus et attendus.

Pour inciter davantage les professionnels à signaler tout évènement entrant dans le champ de la biovigilance, il paraît donc nécessaire d'une part de développer l'animation du réseau des CLB et d'apporter des solutions et/ou des outils (à titre d'exemple, un portail de déclaration). D'autre part de renforcer l'utilisation des moyens déjà existants tels que la mise à jour du guide de biovigilance, la mise en place d'une meilleure diffusion d'information via le bulletin des vigilances, une incitation à l'utilisation de la fiche de signalement cornées...

Tous ces éléments permettraient de rendre le système plus efficient et garantir ainsi une meilleure sécurité des patients.

¹¹ Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, Berg T, Hofmann J. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol.* 2012 Feb;56(2):500-2.

• Activité de prélèvement et d'administration/greffe

Durant l'année 2014, près de 5962 (+4,1%) organes, 41916 (-2,5%) tissus, 15076 (-25%) produits cellulaires et près de 43000 litres de lait ont été prélevés/collectés et ont permis la réalisation de 46970 (+13%) actes de d'administrations/greffes (hors lait).

• Incidents et effets indésirables

483 déclarations (+8,5%) correspondant à 549 évènements (+16%) ont été réceptionnées en biovigilance à l'ANSM faisant état de :

- ✓ 254 incidents (+2%) se répartissant en 109 incidents organes, 76 incidents cellules, 27 incidents tissus, 41 incidents PTA et 1 incident lait ;
- ✓ 295 (+21,5%) effets indésirables se répartissant en 217 EI organes, 44 EI cellules, 31 EI tissus, 2 EI PTA et 1 EI lait. Parmi ceux-ci, 9 concernaient des donneurs sains volontaires de cellules souches hématopoïétiques et 2 des donneurs vivants de rein.

• Parutions réglementaires

Textes nationaux

Décision no 2013-17 du 31 décembre 2013 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine fixant les tarifs applicables aux registres France greffe de moelle et EUROCORD.

N. B. : texte de 2013, paru en 2014

Arrêté du 10 février 2014 portant nomination de membres des comités d'experts chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante.

Décision du 12 février 2014 fixant le modèle type de rapport de synthèse annuel des effets indésirables et des incidents prévu à l'article R. 1211-45 du code de la santé publique.

Arrêté du 4 avril 2014 établissant des procédures d'information pour l'échange entre Etats membres de l'Union européenne d'organes humains destinés à la transplantation.

Arrêté du 1er août 2014 modifiant l'arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des organes pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé.

Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements.

Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules.

Arrêté du 4 novembre 2014 relatif au dépistage des maladies infectieuses lors des prélèvements à des fins thérapeutiques autologues prévu à l'article R. 1211-22-1 du code de la santé publique et modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques.

Arrêté du 4 novembre 2014 pris en application de l'article R. 1243-15 du code de la santé publique fixant les conditions d'expérience pratique requises pour l'accès aux fonctions de responsable de la préparation et de responsable du contrôle de la qualité dans les établissements mentionnés à l'article L. 1243-2 du code de la santé publique.

Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

Arrêté du 11 décembre 2014 portant nomination des membres des comités d'experts chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante.

Textes communautaires

Règlement délégué (UE) n° 622/2014 de la Commission du 14 février 2014 portant dérogation au règlement (UE) n° 1290/2013 du Parlement européen et du Conseil définissant les règles de participation au programme-cadre pour la recherche et l'innovation «Horizon 2020» (2014-2020) et les règles de diffusion des résultats en ce qui concerne l'entreprise commune pour l'initiative en matière de médicaments innovants.

RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) No 623/2014 DE LA COMMISSION du 14 février 2014 portant dérogation au règlement (UE) no 1290/2013 du Parlement européen et du Conseil définissant les règles de participation au programme-cadre pour la recherche et l'innovation «Horizon 2020» (2014-2020) et les règles de diffusion des résultats en ce qui concerne l'entreprise commune Bio-industries.

Règlement (UE) no 557/2014 du Conseil du 6 mai 2014 portant établissement de l'entreprise commune Initiative en matière de médicaments innovants.

Rappel du contexte réglementaire

Textes nationaux (la liste qui suit est chronologique)

Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain.

Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire qui définit les thérapies cellulaires et géniques.

Loi n° 98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

Loi n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance et modifiant le code de la santé publique.

Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

Décret n° 2004-829 du 19 août 2004 relatif aux conditions d'autorisation de mise sur le marché des produits thérapeutiques annexes et modifiant le code de la santé publique.

Arrêté du 19 août 2004 relatif aux bonnes pratiques de préparation, transformation, de conditionnement, de conservation, d'importation, de transport et de distribution des produits thérapeutiques annexes.

Décret n° 2007-1110 du 17 juillet 2007 relatif à la biovigilance et à l'hémovigilance et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).

Décision du 3 décembre 2007 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 3 de l'article L.2323-1 du code de la santé publique (lactarium).

Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale.

Arrêté du 29 avril 2010 portant nomination à la Commission nationale de biovigilance auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Arrêté du 5 août 2010 fixant les références des normes d'accréditation applicables aux laboratoires de biologie médicale.

Décision du 2 décembre 2010 fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L.1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits.

Décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 du relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain.

Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévus à l'article R.1211-21 du code de la santé publique pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C.

Arrêté du 21 janvier 2011 modifiant l'arrêté du 6 novembre 1996 modifié portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur une personne décédée en vue de transplantation d'organes.

Décision du 21 janvier 2011 fixant le modèle type de rapport de synthèse annuel des effets indésirables et des incidents prévu à l'article R. 1211-45 du code de la santé publique.

LOI n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques - cf. article 8.

Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins.

Arrêté du 19 septembre 2011 pris en application des articles R. 1211-14 et R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.

Arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et aux préparations de thérapie cellulaire.

Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C.

Avis relatif à l'arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C.

Décret n° 2012-1035 du 7 septembre 2012 relatif au prélèvement et à la greffe d'organes.

Circulaire n°DGS/PP4/2012/328 du 31 août 2012 relative aux conditions d'utilisation du placenta, du cordon ombilical et des cellules qui les constituent.

Arrêté du 14 septembre 2012 modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques.

Décision n° 2012-34 du 31 décembre 2012 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine fixant les tarifs applicables au registre France greffe de moelle.

Arrêté du 23 janvier 2013 relatif aux règles de bonnes pratiques tendant à garantir la sécurité et la sûreté biologiques mentionnées à l'article R. 5139-18 du code de la santé publique.

Décision du 3 avril 2013 fixant le modèle de déclaration des incidents et effets indésirables susceptibles d'être dus aux éléments et produits d'origine humaine mentionnés à l'article L. 1211-1 utilisés à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux produits thérapeutiques annexes en contact avec ces éléments et produits.

Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

Arrêté du 20 juin 2013 fixant le modèle de lettre adressée par le médecin aux membres de la famille potentiellement concernés en application de l'article R. 1131-20-2 du code de la santé publique.

Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.

Instruction N°DGOS/R3/2013/299 du 12 juillet 2013 relative aux schémas interrégionaux d'organisation des soins des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques.

Arrêté du 19 juillet 2013 portant nomination de membres des comités d'experts chargés d'autoriser les prélèvements d'organes et de cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sur une personne vivante.

LOI n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires.

LOI n° 2013-715 du 6 août 2013 tendant à modifier la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique en autorisant sous certaines conditions la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires (rectificatif).

Décision no 2013-11 du 17 septembre 2013 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine modifiant la décision no 2012-11 du 12 avril 2012 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 2151-6 du code de la santé publique à produire à l'appui d'une demande d'autorisation de protocole de recherche sur l'embryon ou les cellules souches embryonnaires, d'importation ou d'exportation de cellules souches embryonnaires et de conservation d'embryons ou de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche.

Textes communautaires

Directive 2004/23/CE du 31 mars 2004 du Parlement européen et du Conseil relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et des cellules humains.

Directive 2005/45/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation.

Directive 2006/86/CE du 24 octobre 2006 de la Commission portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.

Directive 2010/45/UE du Parlement européen et du Conseil relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation.

Directive d'exécution 2012/25/UE de la Commission du 9 octobre 2012 établissant des procédures d'information pour l'échange, entre États membres, d'organes humains destinés à la transplantation.

Directive 2012/39/UE de la Commission du 26 novembre 2012 modifiant la directive 2006/17/CE concernant certaines exigences techniques relatives au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine.

Conclusions du Conseil de l'Europe sur le don et la transplantation d'organes n°2012/C 396/03.

Décision d'exécution de la Commission du 22 novembre 2013 relative à la constitution de l'Infrastructure de recherche consacrée aux bios banques et aux ressources biomoléculaires en consortium pour une infrastructure européenne de la recherche (ERIC-BBMRI).