

# Rapport annuel biovigilance 2015

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Les données 2015</b> .....	<b>5</b>
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 Données générales sur les activités .....	12
<b>2. Les évolutions des déclarations</b> .....	<b>16</b>
2.1 Effets indésirables .....	16
2.2 Incidents.....	17
<b>3. Les événements déclarés</b> .....	<b>18</b>
3.1 Evénements ORGANES.....	18
3.1.1 Généralités effets indésirables et incidents .....	18
3.1.2 Problématiques rein.....	20
3.1.3 Problématiques foie.....	22
3.1.4 Problématiques cœur et poumons.....	23
3.1.5 Problématiques pancréas .....	23
3.1.6 Conclusion sur les effets indésirables « organes » .....	23
3.2 Evénements CELLULES .....	24
3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES.....	24
3.2.2 Problématiques CSP autologues .....	26
3.2.3 Problématiques CSP allogéniques.....	26
3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques .....	27
3.2.5 Problématiques sang placentaire.....	27
3.2.6 Conclusion sur les événements « cellules » .....	27
3.3 Evénements TISSUS .....	27
3.3.1 Généralités effets indésirables et incidents TISSUS.....	27
3.3.2 Problématiques cornée .....	28
3.3.3 Problématiques artères .....	28
3.3.4 Problématiques tissus utilisés en recherches biomédicales .....	29
3.3.5 Conclusion sur les événements « tissus » .....	29
3.4 Evénements PTA.....	29
3.5 Evénements LAIT .....	30
<b>Conclusion et synthèse</b> .....	<b>31</b>

Contact : ANSM, Direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins  
143/147 bd Anatole France. 93285 Saint-Denis Cedex  
Tél : 01 55 87 34 76 Fax : 01 55 87 34 92 Mail : biovigilance@ansm.sante.fr

## 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 permet de présenter les faits marquants qui sont survenus durant l'année, que ces faits concernent la transplantation de cellules, de tissus et d'organes, ainsi que l'utilisation thérapeutique de lait maternel.

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 permettant d'assurer la sécurité des patients.

L'activité de déclaration, depuis sa mise en œuvre, ne cesse de croître traduisant ainsi la montée en puissance de ce système et la meilleure adhésion des professionnels de santé à ce dernier.

Ce rapport est rédigé conformément à l'article R. 1211-33 du code de la santé publique.

L'année 2015 est marquée par une diminution du nombre de déclarations d'effets indésirables et une augmentation des déclarations d'incidents.

La majorité des déclarations reçues (58%) concerne 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 concerne les activités de thérapie cellulaire. Les 15% restants se répartissent entre les activités tissulaires et les défauts de qualité des produits thérapeutiques annexes. Cette répartition reste stable par rapport à 2014. Six déclarations relatives au lait maternel ont été réceptionnées.

## 1. Les données 2015

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 3 janvier et le 22 septembre 2016 et des déclarations des CLB réceptionnées par la cellule de biovigilance du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015.

Au total, 488 déclarations ont été reçues à l'ANSM au cours de l'année 2015. Elles faisaient état de 540 événements se répartissant en 223 effets indésirables et 317 incidents.

Ce chiffre est stable par rapport aux données de 2014 avec pour la première année une forte diminution (-25%) du nombre de déclarations d'effets indésirables (voir partie 2.2) et une augmentation (+25%) des déclarations d'incidents (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 :

- 28 unités de thérapie cellulaire (28/35 soit 80%) autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution, cession de PTC utilisées en routine ou dans le cadre d'essais cliniques ;
- 20 banques de tissus (20/31 soit 64,5%) autorisées pour des activités de préparation, conservation, distribution ou cession de tissus utilisés en routine ou dans le cadre d'essais cliniques ;
- 16 lactariums (16/33 soit 48,5%) autorisés au titre de l'article L.2323-1 soit 59% (10/17) des lactariums à usage intérieur-extérieur et 37,5% (6/16) des lactariums à usage intérieur ;
- 6 (6/8 soit 75%) fabricants de PTA ;
- l'Agence de la biomédecine.

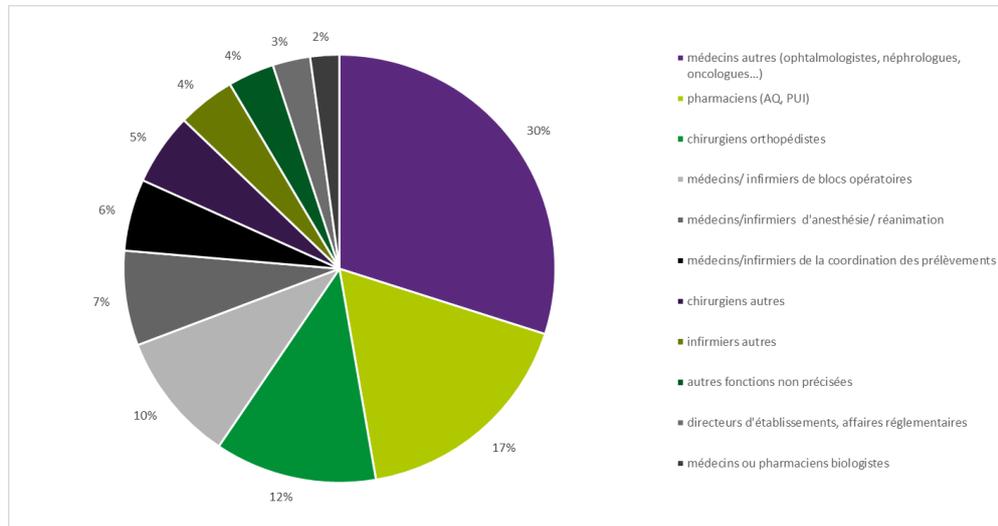
Il est à noter en 2015 :

- La cessation d'activité de la banque de tissus de l'Institut Mutualiste Montsouris, le 22/05/2015.
- L'ouverture de la banque de tissus de la société Straumann, le 28/05/2015.
- L'ouverture de nouveaux locaux de l'unité de thérapie cellulaire au sein de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, EFS Pyrénées-Méditerranée, le 16/09/2015.
- La cessation d'activité l'unité de thérapie cellulaire du site de Saint-Etienne, EFS Auvergne-Loire, le 31/12/2015.

## 1.2 Correspondants locaux de biovigilance (CLB) et déclarations

Au 31 décembre 2015, 540 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 reste stable par rapport à 2014 (532 CLB enregistrés au 31 décembre 2014). Pour rappel, la désignation d'un unique correspondant pour plusieurs activités (organes/BT/UTC) ou pour plusieurs établissements de santé est possible.

En 2015, le délai moyen de signalement (du professionnel de santé au CLB) était de 33 jours (23 jours pour les organes, 38,5 jours pour les cellules et 38 jours pour les tissus) et le délai moyen de déclaration (du CLB à l'ANSM) de 5 jours (5 jours pour les organes, 8 jours pour les cellules et 2 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



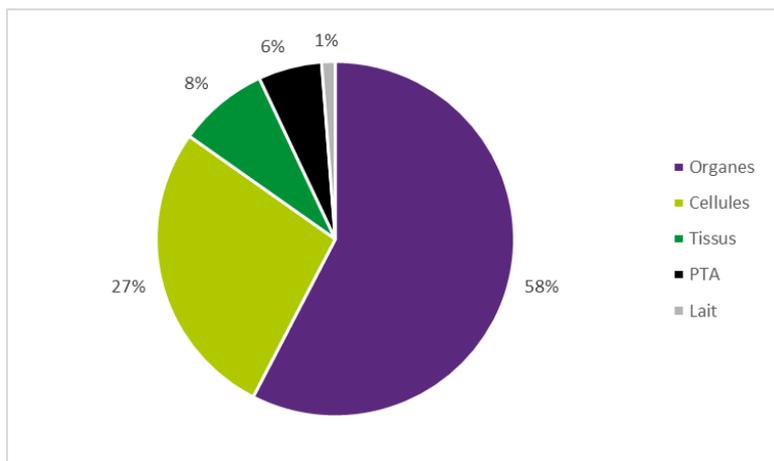
Figure 3 : Evolution des délais de déclaration par produits



### 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 (58%) concerne 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 concerne les activités de thérapie cellulaire et les 15% restants se répartissent entre les activités tissulaires et les défauts de qualité des PTA. Cette répartition reste stable par rapport à 2014. Il est à noter que six déclarations relatives au lait maternel ont été réceptionnées en 2015 (contre 2 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

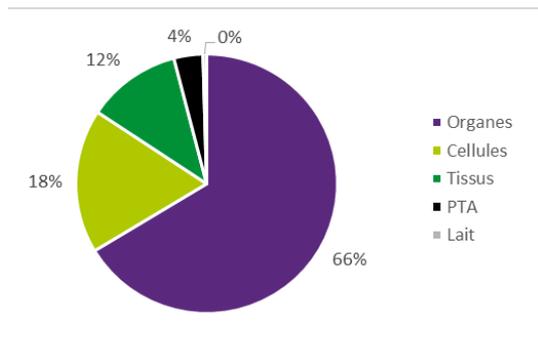
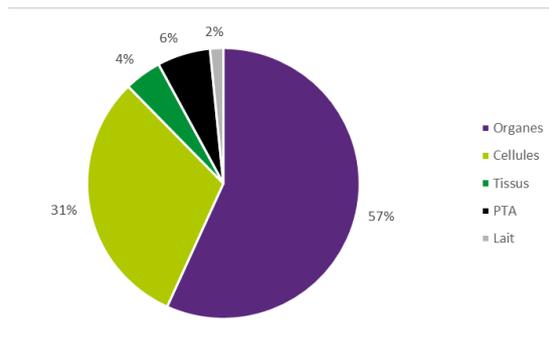


Fig. 6 : Répartition des incidents par catégories de produits



Concernant les effets indésirables (Fig.5), il est à noter la très nette prédominance des organes. 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. A noter néanmoins que pour la première année on observe une forte diminution (-25%) du nombre de déclarations d'effets indésirables au profit des déclarations d'incidents (+25%) (voir partie 2).

#### 1.4 Répartition des déclarations par type de déclarants

##### • Concernant les organes

328 déclarations « organes » (148 déclarations d'EIs et 180 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2015 et se répartissaient comme suit :

Fig. 7 : Origine des déclarations organes

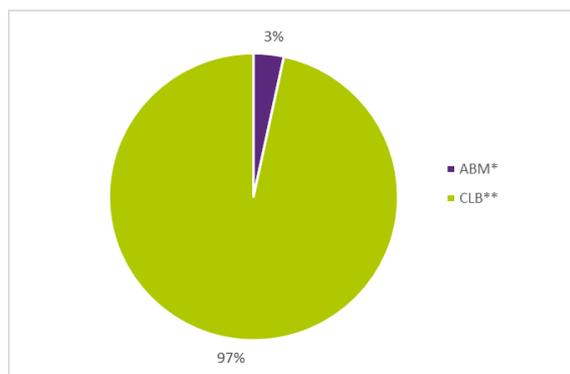
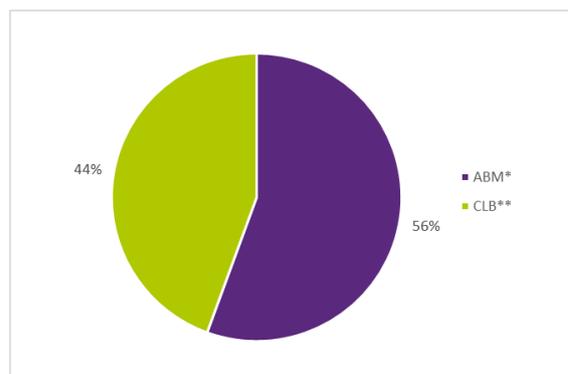


Fig. 8 : Origine des déclarations d'incidents- organes



\* Correspondant local de biovigilance de l'ABM

\*\* Correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé

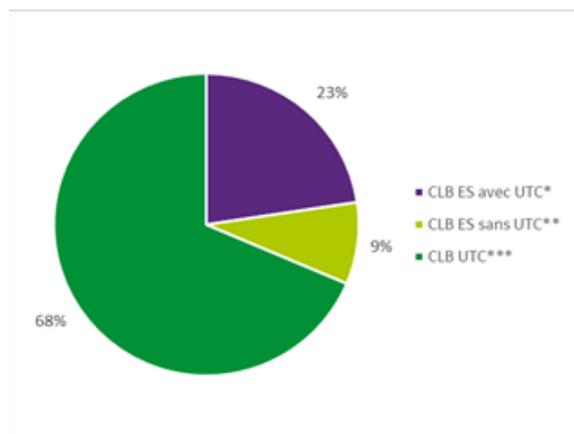
La proportion des déclarations effectuées par les correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité dans les établissements de santé (ES) autorisés à prélever ou à greffer des organes est légèrement diminuée par rapport à 2014 (73,5% en 2014 versus 70,5% en 2015). Ceci s'explique par le fait que la part des déclarations d'effets indésirables reste stable 97% (95% en 2013 et en 2014). Mais que, concernant les incidents de la chaîne de greffe, l'ABM voit sa part augmenter dans la déclaration (48% en 2014 versus 56% en 2015). Cette progression est sans doute le reflet d'une augmentation importante du nombre des déclarations d'incidents reçues en 2015. En effet, 54% de déclarations relatives aux organes concernaient des incidents en 2015 contre 37% en 2014.

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**

138 déclarations « cellules » (39 déclarations d'EIs et 99 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2015 et se répartissaient comme suit :

Fig. 9 : Origine des déclarations « cellules »



\* 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 dans un établissement de santé non doté d'une unité de thérapie cellulaire

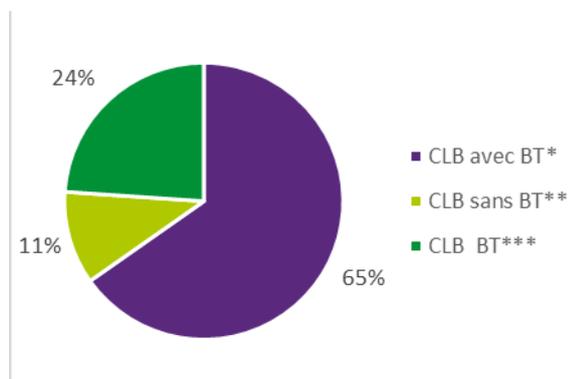
\*\*\* Correspondants locaux de biovigilance exerçant leur activité au sein d'une unité de thérapie cellulaire hors établissement de santé

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**

40 déclarations « tissus » (27 déclarations d'EIs et 13 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2015 et se répartissaient comme suit :

Fig. 10 : Origine des déclarations « 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 effets indésirables et les incidents concernant les tissus sont plus fréquemment 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. Six déclarations concernant le lait maternel à usage thérapeutique ont été enregistrées dans la base de données en 2015.

### • 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).

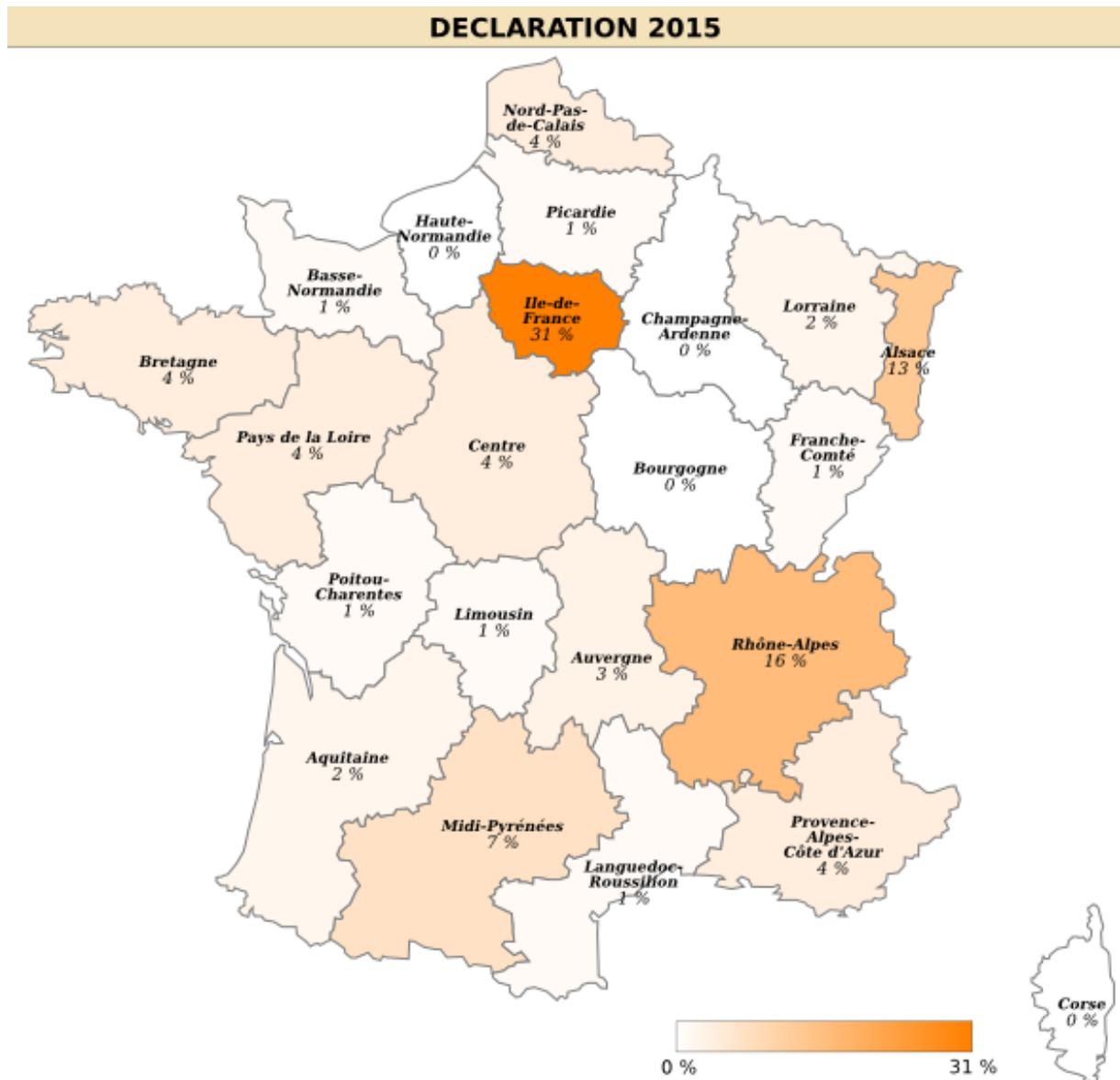
En 2015, la biovigilance a reçu 28 déclarations mettant en cause la qualité intrinsèque des PTA.

Six 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. Huit déclarations relatives au suivi post-don, destinées à informer l'ANSM des mesures prises localement par les sites de production concernés.

Trois déclarations (dont une issue de la littérature parue en 2015) 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.

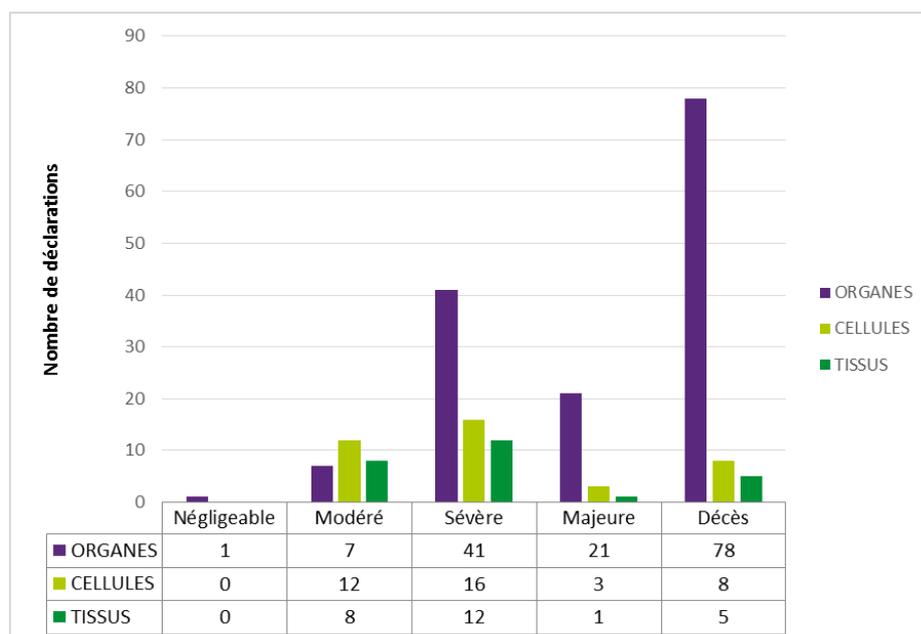
**4-Majeure** : Menace vitale immédiate.

**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 2015 que les effets indésirables graves ( $\geq$  au niveau 3) représentent 87% des effets avec une proportion majoritaire pour les organes (75% de l'ensemble des effets indésirables graves -79% en 2014-).



## 1.7 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 m<sup>2</sup> ;
  - 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	511	511		471	2	9
	Cœur-Poumon	8	8		8		
	Foie	1393	1432		1355	1	15
	Intestin	5	5		3		1
	Pancréas / Ilots	122/81	122/81		78**		
	Poumon	343	367		345	2	2
	Rein	2228	3810		3486		4
	<b>Total</b>	<b>2396*</b>	<b>6336</b>		<b>5746</b>	<b>5</b>	<b>31</b>
CELLULES	CSH périphériques - allogéniques	760	1297	1047	911	446	57
	CSH périphériques - autologues	3231	6826	2856	2453		
	CSH médullaires - allogéniques	289	375	385	383	118	16
	CSH médullaires – autologues	4	14	5	2		
	CSH médullaires autologues à usage orthopédique	179	179	179	179		
	CSH placentaires en situation intrafamiliale	88	140	7	6		
	CSH placentaires non apparentées	6751	765	125	101	85	101
	Lymphocytes et autres cellules mononucléées allogéniques	178	631	393	319	61	10
	CSM issues de tissu adipeux	NP	NP	NP	NP		
	CSM médullaires	NP	NP	NP	NP		
	Autres cellules mononucléées autologues (PCE, ...)	507	743	746	510		
	Autres cellules triées (TIL...)	NP	NP	NP	NP		
	<b>Total</b>	<b>11987</b>	<b>10970</b>	<b>5743</b>	<b>4864</b>	<b>710</b>	<b>184</b>

\*Le nombre total de donneurs prélevés est inférieur à la somme de l'ensemble des donneurs, étant donné qu'un donneur peut être prélevé de plusieurs organes.

\*\* Greffe de pancréas uniquement.

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	255	532	420	304	28	166
	Cornée	4761	5155	4379	4260		118
	Placenta pour membranes amniotiques	70					
	Membrane amniotique		1725	1757	1702		25
	Ménisque/cartilage	15	21	20	25	15	1
	Os massif	62	84	100	100	15	
	Parathyroïde autologue	NP	NP	NP	NP		
	Peau	41	21(m <sup>2</sup> )	7,27(m <sup>2</sup> )	49		
	Feuillets épidermiques	NP	NP	NP	NP		
	Tendon/ligament	13	23	23	20	31	
	Tête fémorale	24059					
	Tête fémorale cryoconservée		2567	1501	1292		
	Os spongieux viro-inactivé		37535	34988	27181	297	4225
	Cœur pour Valve	80					
	Valve		78	73	73	34	
	Veine	6590	1373	1340	930		6
	Volet crânien ou côte autologue	321	252	184	184	1	1
	<b>Total</b>	<b>36267</b>	<b>49345*</b>	<b>44785*</b>	<b>36120</b>	<b>421*</b>	<b>4542</b>
LAIT	Lait pasteurisé	4663	24167,2(L)	35430,7(L)	1938		
	Lait lyophilisé	2000**	15786(L)	7425(L)	NP		
	<b>Total</b>	<b>6663</b>	<b>39913,2 (L)</b>	<b>42855,7 (L)</b>	<b>1938</b>		
<b>Total organes/cellules/tissus/lait</b>		<b>57313**</b>	<b>66651*</b>	<b>50528***</b>	<b>48668</b>	<b>1136</b>	<b>4757</b>

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

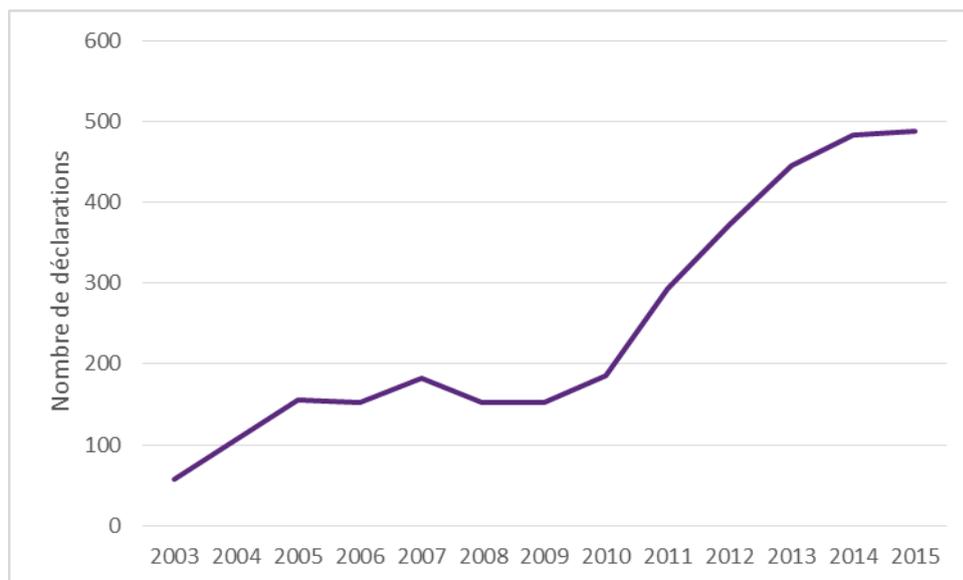
## 2. Les évolutions des déclarations

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.

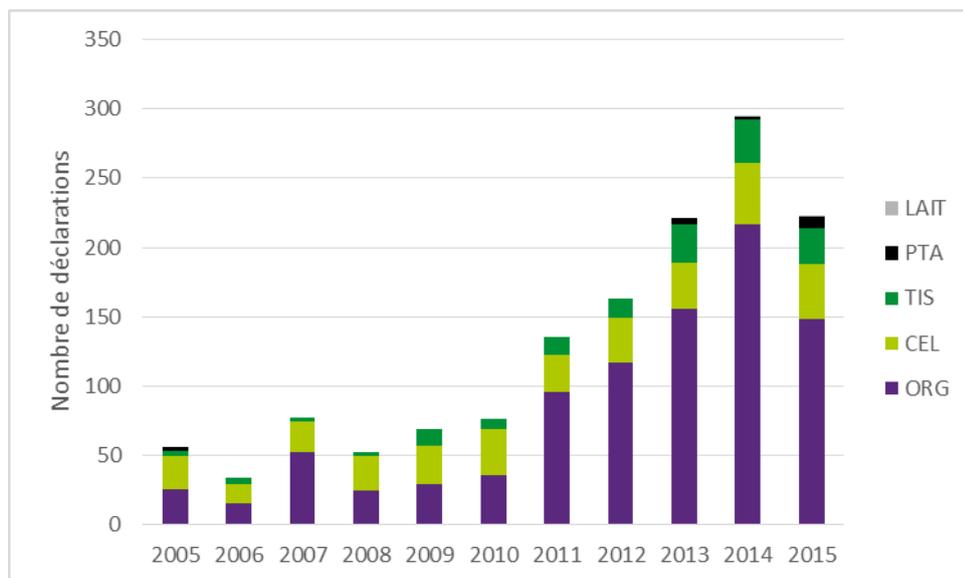
Fig. 11 : Evolution du nombre de déclarations annuelles de biovigilance



### 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 37 entre 2012 et 2015). 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 36 000 greffes annuelles en 2015). A noter néanmoins que pour la première année on observe une forte diminution (-25%) du nombre de déclarations d'effets indésirables, principalement concernant les organes.

Histogramme 2 : Répartition d'effets indésirables par catégories de produits

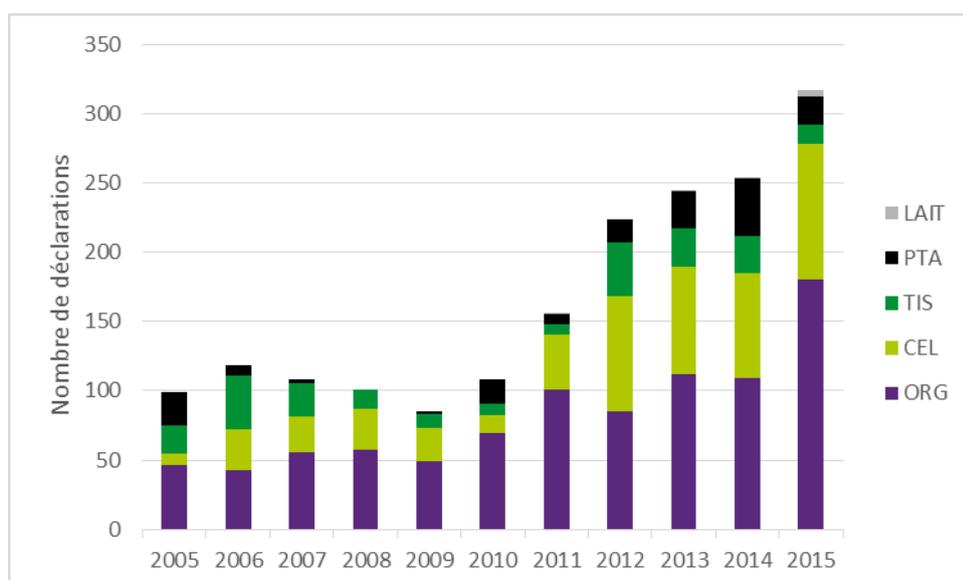


## 2.2 Incidents

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). Comme indiqué ci-dessous, la diminution du nombre de déclarations d'effets indésirables relatifs aux organes s'est effectuée *au profit* des déclarations d'incidents (+25%).

Histogramme 3 : Répartition des incidents par catégories de produits



### 3. Les événements déclarés

Le nombre total de déclarations d'effets indésirables pour l'année 2015, quelle que soit leur gravité, était de 223 (versus 295 en 2014) dont notamment :

- 5 cas concernant un mésusage de PTA pour lesquels 4 patients sont décédés;
- 4 déclarations d'effets indésirables chez des donneurs sains de cellules souches hématopoïétiques (3 cas de donneur en situation allogénique non apparentée et 1 cas en situation allogénique apparentée).

Le nombre total de déclarations d'incidents sur l'année 2015 est de 317 dont 20 concernant des PTA (versus 254 dont 41 concernant des PTA en 2014). Parmi les incidents, on compte notamment :

- 131 contrôles microbiologiques positifs à agents fongiques ou agents fongiques et bactéries déclarés en biovigilance, dont 4 ayant entraîné un effet indésirable pouvant être lié à une contamination du liquide de conservation. À ces déclarations s'ajoutent 1432 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) ;
- 14 déclarations ayant trait à la découverte de pathologies malignes chez le donneur alors qu'au moins un organe a été greffé ;
- 59 déclarations relatives à une contamination de greffon de CSH sans conséquence clinique chez les receveurs ;
- 14 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 Événements ORGANES

##### 3.1.1 Généralités effets indésirables et incidents

281 déclarations « organes » (148 déclarations d'EIs et 180 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2015.

Les principales catégories **d'effets indésirables** déclarés au cours de l'année 2015 sont les suivantes <sup>a</sup>:

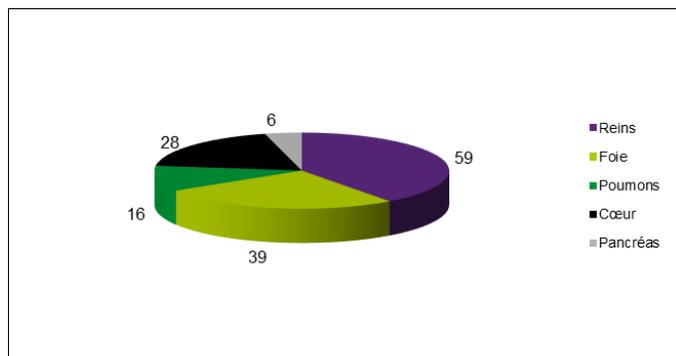
- 72 déclarations d'effets indésirables entraînant un décès chez le receveur dont 22 déclarations d'effets indésirables de nature infectieuse et 32 déclarations d'effets indésirables de nature cardiovasculaire (hémorragies, thromboses vasculaires...) ;
- 51 déclarations d'effets indésirables entraînant une détransplantation dont 39 déclarations d'effets indésirables de nature cardiovasculaire (hémorragies, thromboses vasculaires...) ;
- 7 déclarations d'infection n'entraînant pas de décès ou de détransplantation chez le receveur.

---

<sup>a</sup> Note : Les données relatives aux EIs ayant trait aux organes sont extraites, et complétées le cas échéant, du rapport de synthèse 2015 de l'ABM disponible sur le site [www.agence-biomedecine.fr](http://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. 12 : Nombre total d'effets indésirables déclarés par type d'organes

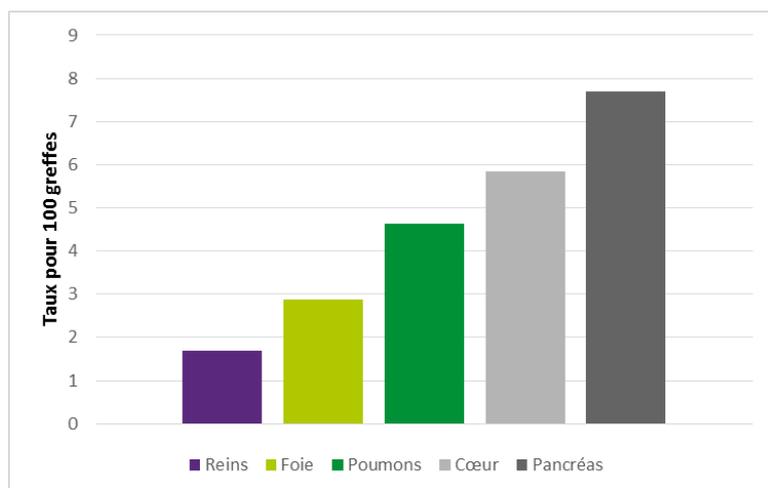


Remarques :

La rubrique reins inclut 5 rein-pancréas et 1 rein-foie

La rubrique cœur inclut 1 cœur-rein

Histogramme 4 : Répartition des taux d'EIs pour 100 greffes



Les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables (59 EIs déclarés en 2015 – figure 12). Rapporté au nombre de greffes réalisées (histogramme 4), les greffes rénales sont associées à un taux de 1,7% de déclarations d'effet indésirable (59/3486) (contre 2,5% en 2014 et 2,5% en 2013) alors que proportionnellement, les greffes pancréas, pour 2015, sont associées au plus fort taux de déclarations d'effets indésirables (7,7%).

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés pour les organes est de 2,5% (soit un peu plus d'1 EI déclaré toutes les 40 greffes).

Les principales catégories d'**incidents** déclarés au cours de l'année 2015 sont les suivantes <sup>b</sup>:

- 14 déclarations ayant trait à la découverte de lésions suspectes de pathologies malignes chez le donneur alors qu'au moins un organe a été greffé;

<sup>b</sup> Note : Les données relatives aux incidents ayant trait aux organes sont détaillées dans le rapport de synthèse 2015 de l'ABM disponible sur le site [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr) rubrique « espaces des professionnels / prélèvement et greffe / biovigilance ».

- 4 déclarations « d'autres maladies » chez le donneur dont au moins un organe a été greffé ;
- 12 déclarations d'incidents lors du conditionnement du greffon ;
- 4 déclarations d'incidents relatifs au contrôle qualité du greffon ;
- 9 déclarations d'incidents « autres » (erreur de typage, erreur de saisie numéro cristal, perte de greffon mis sous machine à perfusion, retard de prise en charge de la répartition, culture PTA non réalisée...)
- 131 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 avec, pour 2015, 1307 liquides de conservation contaminés à bactéries seules et 125 liquides de conservation positifs à agents fongiques ou agents fongiques et bactéries. Ces contaminations semblent rarement occasionner d'effets indésirables puisque seules 4 déclarations d'effets indésirables graves en lien avec des contaminations de liquide de conservation ont été déclarées en 2015.

### 3.1.2 Problématiques rein

Pour la première année depuis 2012, 2015 voit une diminution sensible (-30%) des déclarations d'effets indésirables relatives aux greffes rénales (86 en 2014, 79 en 2013 et 60 en 2012). Néanmoins, comme les années précédentes, les greffes rénales sont associées au nombre le plus élevé d'effets indésirables déclarés pour les organes (59 EI déclarés en 2015).

Aucun effet indésirable n'a été déclaré concernant des donneurs vivants en 2015.

Les principales conséquences des 59 déclarations d'effets indésirables (figure 13) lors de greffes rénales et leur typologie (figure 14) sont représentées ci-dessous :

Fig. 13 : Principales conséquences des effets indésirables

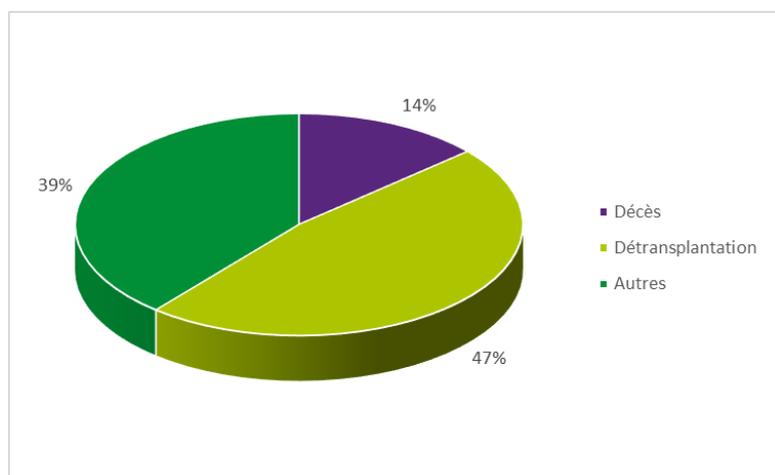
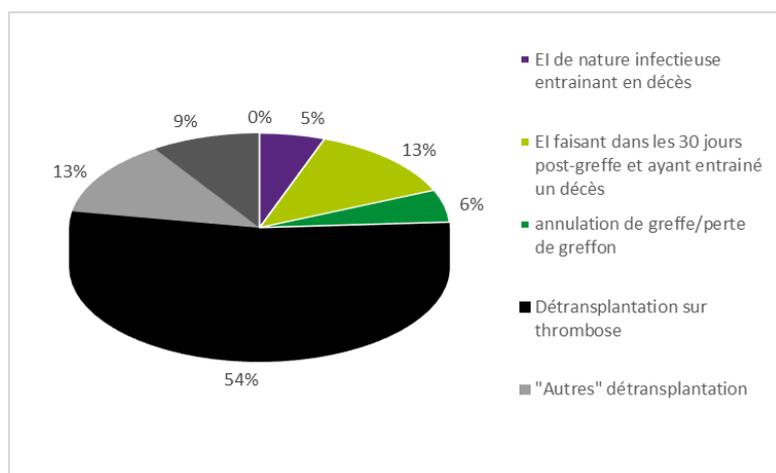


Fig. 14 : Typologie des déclarations des effets indésirables REIN



A noter notamment :

- Un décès secondaire à une septicémie à *Enterococcus faecalis* et endocardite des valves aortiques, mitrale et tricuspideenne- imputabilité 2 « possible » ;
- Un décès lié à une décompensation respiratoire aiguë sur pneumopathie bilatérale d'origine virale, virus Influenza A H1N1- imputabilité 3 « vraisemblable » ;
- Un décès lié à une détresse respiratoire dans un contexte de pneumopathie aiguë - imputabilité 2 « possible » ;
- Un décès, lors d'une 3<sup>ème</sup> transplantation, lié à une ischémie digestive par collapsus associé à deux épisodes de bradycardie - imputabilité 3 « vraisemblable » ;
- Un décès suite à des thromboses successives en lien avec une pathologie auto-immune du receveur- imputabilité 3 « vraisemblable » ;
- Un syndrome inflammatoire post-greffe immédiate associé à une hémoculture positive à *Enterobacter cloacae*. Le germe est retrouvé dans le liquide de perfusion, mais l'analyse des souches n'a pu être réalisée- imputabilité non évaluable.

Les cas de thromboses veineuses et/ou artérielles constituent l'effet indésirable le plus fréquent lors des greffes rénales (29 déclarations en 2015, 39 en 2014, 35 en 2013). 72% de ces déclarations 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 (BV15ORG76), la détransplantation a été suivie par le décès du patient dans un contexte de choc cardiogénique avec insuffisance hépatocellulaire et insuffisance rénale aiguë.

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). Un état des lieux pourrait permettre 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.

### 3.1.3 Problématiques foie

Les principales conséquences (figure 15) et leur typologie (figure 16) des 39 effets indésirables (62 en 2014, 37 en 2013), dont 38 décès (38 en 2014, 22 en 2013), déclarés en 2015 chez les receveurs hépatiques sont représentées ci-dessous :

Fig. 15 : Principales conséquences des effets indésirables

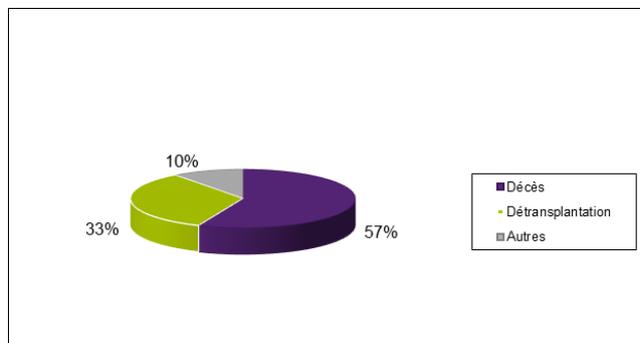
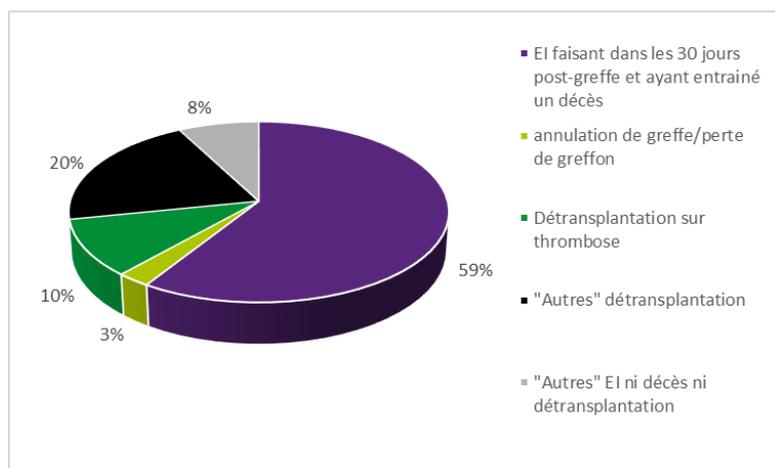


Fig. 16 : Typologie des déclarations des effets indésirables FOIE



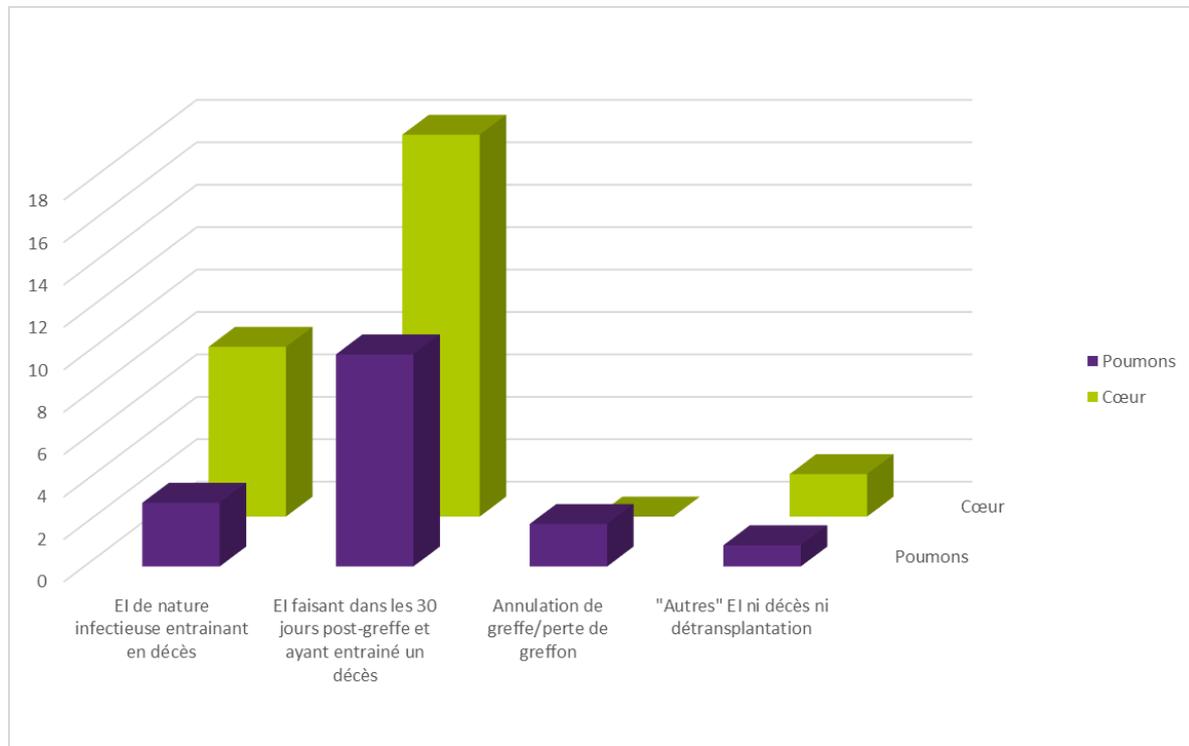
#### A noter notamment :

- Une septicémie sur angiocholite avec sténose et fistule des voies biliaires dans un contexte de contamination du liquide de conservation à *Enterococcus durans*. L'analyse confirme la clonogénicité des souches- imputabilité 4 « certaine » ;
- Un rejet aigu cellulaire avec suffusion hémorragique et atteinte vasculaire centro-lobulaire, confirmée par histologie ayant conduit à une détransplantation/retransplantation- imputabilité 4 « certaine » ;
- Une dissection de l'artère hépatique ayant conduit à l'annulation de la greffe- imputabilité 4 « certaine » ;
- Quatre cas de détransplantation sur thrombose. Les patients ont pu bénéficier d'une nouvelle greffe.

### 3.1.4 Problématiques cœur et poumons

Les effets indésirables déclarés en 2015 chez les greffés pulmonaires (16 versus 41 en 2014) ou cardiaques (28 versus 21 en 2014) sont regroupés ci-dessous:

Histogramme 5 : Typologie des déclarations des effets indésirables Poumons et/ou Cœur



#### A noter notamment :

- Une médiastinite à *Staphylococcus epidermidis* chez un receveur cardiaque dans un contexte de liquide de conservation positif à *Candida albicans*, *Streptococcus salivarius* et *Staphylococcus epidermidis*. Les antibiogrammes des deux souches sont différents imputabilité 1 « exclue » ;
- Une séroconversion à VHE chez un receveur cardiaque. Les analyses virologiques du donneur sont négatives- imputabilité 1 « exclue » ;
- Un cas de suture d'aspect nécrotique chez un receveur pulmonaire dans un contexte de liquide de conservation contaminé à *Candida albicans*- imputabilité non précisée.

### 3.1.5 Problématiques pancréas

6 effets indésirables associés à une greffe pancréatique ont été déclarés. 5 déclarations concernent des détransplantations sur thrombose avec un niveau d'imputabilité de 2 « possible » à 3 « vraisemblable ». Une déclaration concerne une détransplantation sur nécrose du greffon avec épanchement intra abdominal. Les hypothèses d'une infection et d'altération de la vascularisation artérielle secondaire n'ont pu être investiguées.

### 3.1.6 Conclusion sur les effets indésirables « organes »

Le nombre de déclarations concernant les activités de greffes d'organes poursuit son augmentation progressive, soit près de 30% de déclarations supplémentaires (117 en 2012, 156 en 2013 et 217 en 2014, 281 en 2015). A noter toutefois, pour la première année, une diminution du nombre de déclarations d'effets indésirables relatifs aux organes *au profit* des déclarations d'incidents (+25%).

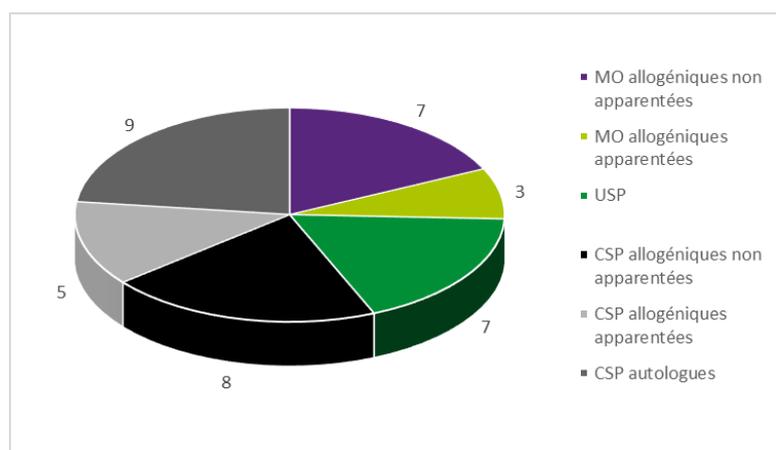
La part de déclarations des correspondants locaux de biovigilance en poste dans des établissements autorisés pour les prélèvements ou pour les greffes reste largement majoritaire (220/281 déclarations). Cette situation conforte la politique mise en œuvre depuis plusieurs années par l'ANSM et l'ABM d'incitation 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

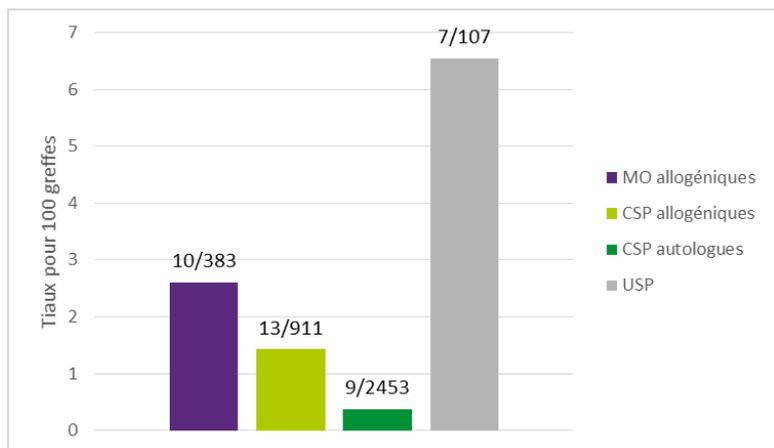
### 3.2.1 Généralités effets indésirables et incidents CELLULES

133 déclarations « cellules » (39 déclarations d'EIs et 99 déclarations d'incidents) ont été réceptionnées en 2015. Les figures ci-dessous illustrent d'une part la répartition des 39 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. 17 : Nombre total d'EIs par type de Cellules-PTC



Histogramme 6 : 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 globalement en augmentation, d'effets indésirables pour les greffes de CSP autologues (0.36 EI pour 100 greffes en 2015, 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).

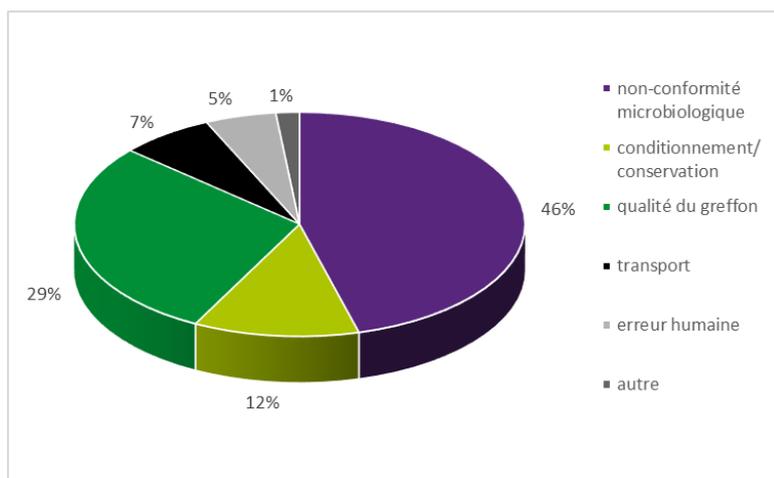
Dans le cadre des greffes de CSH à usage orthopédique aucun effet indésirable n'a été déclaré à la cellule de biovigilance en 2015. De même, aucun effet indésirable n'a fait l'objet d'une déclaration dans le cadre des greffes de moelles osseuses autologues dont le nombre reste faible (2 greffes en 2015, 11 greffes en 2014, 7 greffes en 2013 et 9 greffes en 2012).

Il est à noter que parmi les 39 effets indésirables déclarés en 2015, 4 ont concerné des donneurs sains volontaires.

Le pourcentage d'effets indésirables déclarés dans cette catégorie de produits thérapeutiques est de 1% (contre 0,62% en 2014) (soit 1 EI déclaré toutes les 100 administrations/greffes).

Typologie des principaux incidents concernant les préparations de thérapie cellulaire

Fig.18 : Répartition des déclarations d'incidents « cellules/PTC »



En 2015, les 99 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 (50% concernent des moelles

osseuses). 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)<sup>3</sup> sans lien avec un lot spécifique de dispositifs médicaux.

⇒ 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) en particulier pour les greffons de CSH autologues (14 greffons non conformes sur 31 incidents relatifs aux CSH autologues) entraînant un risque de retard de prise en charge (annulation de la greffe) ou de sortie tardive d'aplasie ;

⇒ 2 problématiques « transport » relatif à un recours à un transporteur non habilité et un vol de greffon (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 (absence d'identification du destinataire - patient/service, conditionnement du patient avant validation finale du greffon...).

### 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 9 déclarations (versus 14 en 2014) 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 parmi lesquels notamment :

- Un cas d'arythmie cardiaque avec fibrillation auriculaire à l'administration- imputabilité 2 « possible » ;
- Trois cas de sortie tardive d'aplasie- imputabilité 3 « vraisemblable » ;
- Un cas de troubles neurologiques à l'administration avec sensation de malaise, nausées puis trouble de conscience avec aphasie et hémiparésie dans un contexte de greffon riche en granuleux- imputabilité 4 « certaine » ;
- Une crise convulsive à l'administration- imputabilité 3 « vraisemblable ».

### 3.2.3 Problématiques CSP allogéniques

Le nombre de déclarations d'effets indésirables concernant les CSP allogéniques reste relativement stable ces dernières années (13 déclaration en 2015 versus 16 déclarations en 2014 et 11 déclarations en 2013), mais avec 2,5 fois moins de greffes que les CSP autologues, la part des EI est donc plus importante (1,4 EI pour 100 greffes versus 0,36 EI pour 100 greffes, chiffres comparables à 2014).

A noter notamment :

- Trois cas d'hyperthermie à l'administration- imputabilité 2 « possible » ou 3 « vraisemblable » ;
- Un échec de greffe sur syndrome d'activation macrophagique - imputabilité 3 « vraisemblable » ;
- Une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) cortico résistante, puis décès- imputabilité 4 « certaine » ;
- Trois déclarations d'effets indésirables chez des donneurs sains de cellules souches hématopoïétiques périphériques : une perte d'extension du membre supérieur droit associée à un hématome étendu et un biceps douloureux à la palpation ; une intolérance majeure au citrate et un décès. S'agissant de ce dernier cas, les investigations concernant les

---

<sup>3</sup> 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 matière de pharmacovigilance non comptabilisées dans le présent rapport.

circonstances et les causes du décès ont été particulièrement difficiles à mettre en œuvre compte tenu du contexte (situation allogénique apparentée, procédure médico-légale) et du lieu de survenu du décès (donneuse résidant et décédée en dehors du territoire national). Au regard des investigations réalisées, il n'a pas été considéré alors comme nécessaire de mettre en œuvre des mesures immédiates. Cependant, suite à cet événement, un groupe de travail a été mis en place par l'ABM, en lien avec l'ANSM afin de réévaluer les risques de survenue d'accidents thromboemboliques au cours du prélèvement de CSH et le cas échéant d'établir de nouvelles recommandations.

### 3.2.4 Problématiques CSH médullaires allogéniques

10 déclarations concernant des moelles allogéniques ont été reçues en 2015 (versus 7 en 2014, 10 en 2013 et 12 en 2012) parmi lesquelles :

- Cinq cas d'hyperthermie à l'administration- imputabilité 2 « possible » ou 3 « vraisemblable » ;
- Deux échec de greffe avec chimérisme 100% receveur- imputabilité 2 « possible » ;
- Un cas de malaises vagues, nausées, fatigue, courbatures et chute du taux d'hémoglobine ayant entraîné une hospitalisation de 24 heures et une prolongation d'arrêt de travail chez un donneur médullaire.

### 3.2.5 Problématiques sang placentaire

Le nombre de déclarations d'effets indésirables post-greffes d'unités de sang placentaire a augmenté en 2015 avec 7 déclarations (3 déclarations reçues en 2014, contre 4 2013 et 2012) mais non négligeable au regard du relatif faible nombre de greffes effectuées (107 greffes) avec :

- Quatre échecs de greffe/non sortie d'aplasie - imputabilité 3 « vraisemblable » ;
- Une hémolyse avec hémoglobinurie en fin d'injection- imputabilité 2 « possible » ;
- Une GVH résistante avec réactivation virale à CMV et adénovirus puis décès du patient dans un contexte d'hémorragie massive et de défaillance multiviscérale- imputabilité 4 « certaine » ;
- Une réaction allergique à l'administration (gonflement des paupières) résolutive- imputabilité 3 « vraisemblable ».

### 3.2.6 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 2015 (133 déclarations en 2015 versus 111 déclarations en 2014, 112 déclarations en 2013 et 115 en 2012). Néanmoins, les observations réalisées les années antérieures concernant la sous-déclaration des effets indésirables « attendus » ou « repères » (non-prise ou rejet) restent d'actualité dans une discipline où l'équilibre de la balance bénéfice/risque peut être difficile à maintenir en fonction des indications thérapeutiques. 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.

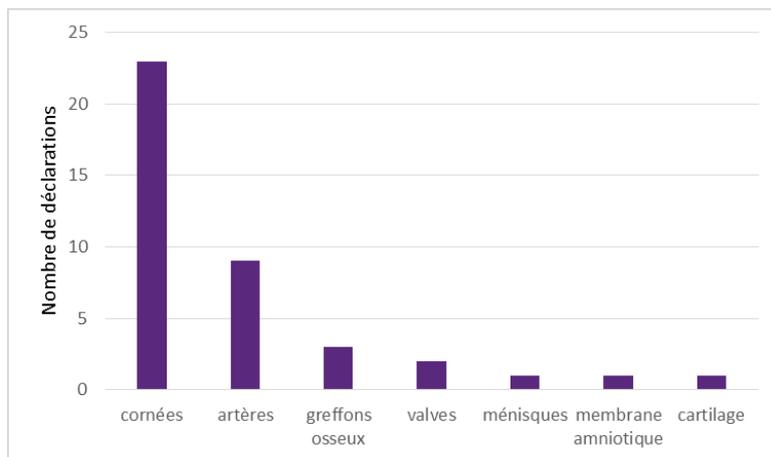
## 3.3 Événements TISSUS

### 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.

40 déclarations dont 27 EIs et 13 I reçus en 2015 (versus 51 déclarations en 2014 dont 27 I et 31 EIs) ont été réceptionnées en 2015 et se répartissent comme suit :

Fig.19 : Répartition des déclarations « tissus »



La majorité des déclarations d'effets indésirables concernaient des cornées (20/27) et des greffons artériels (4/27). Rapportés au nombre de greffes de cornées ou d'artères, leur part respective est de 0,47% pour les cornées et 1,31% pour les artères.

Le nombre de déclarations d'incidents, après avoir considérablement augmenté en 2012 avec 39 déclarations (versus 8 en 2011), est en diminution en 2015 avec 13 déclarations (versus 26 en 2014 et 23 en 2013); 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 61,5% des déclarations tissus reçues (8/13).

### 3.3.2 Problématiques cornée

S'agissant des cornées, ont notamment été déclarés :

- 2 cas d'infection fongique post-greffe. Les résultats des analyses microbiologiques ont confirmé la stérilité du milieu de transport. L'hypothèse d'un retard de ré épithélialisation des greffons, et donc de cicatrisation sous corticoïdes, a potentiellement favorisé une infection opportuniste mycotique. L'imputabilité des greffons/de l'activité de greffe n'a pu être évaluée ;
- 1 cas de développement de dystrophie de type Fuchs. L'imputabilité et l'évolution ne sont pas connues ;
- Les autres déclarations concernent le retour de 17 fiches de suivi à long terme transmises dans le cadre de l'étude « Stem Alpha » sur des greffes réalisées en 2012 et 2013. L'analyse des données est en cours mais il est intéressant de noter que 8/17 cas ont fait l'objet de nouvelle greffe, suite à des rejets notamment.

Le très faible nombre de déclarations concernant des problèmes d'efficacité (décompensation endothéliale primitive, mauvaise adhérence, retard de cicatrisation, retard ou échec de greffes...) reflètent la sous-déclaration des professionnels, le nombre de déclarations « cornées » restant en deçà des valeurs attendues.

### 3.3.3 Problématiques artères

S'agissant des artères, les 4 déclarations reçues en 2015 concernent des décès dans des contextes de choc septique préexistant à la greffe pour lesquels l'imputabilité du greffon est « exclue » (niveau 1).

### 3.3.4 Problématiques tissus utilisés en recherches biomédicales

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.

### 3.3.5 Conclusion sur les événements « tissus »

Le nombre de déclarations concernant les tissus reste faible 0,12% en 2015 (versus 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. En effet, à titre d'exemple, la participation des chirurgiens et médecins ophtalmologistes au signalement des événements indésirables survenant en per ou post-greffe de cornées est particulièrement faible au regard du champ réglementaire de la biovigilance (pour rappel : tout incident ou effet indésirable, grave ou non grave, attendu ou inattendu, inéluctable ou non) et du nombre de greffes de cornées réalisées chaque année.

Force est de constater que les déclarations reçues, bien que rentrant dans le champ de la biovigilance, et malgré le travail de compilation des effets indésirables conduit en 2011 ayant permis l'élaboration d'une fiche de signalement des effets indésirables « les plus graves » en greffe de cornées, ne reflètent pas les réelles difficultés liées à la greffe. Ces dernières, dont l'incidence est probablement faible au regard des données issues d'études internationales, sont sous-notifiées et justifient pleinement un effort particulier pour convaincre les équipes du bien-fondé de leur signalement, ne serait-ce que d'une part pour permettre de situer les activités de greffes françaises (en fonction des indications) par rapport aux données internationales et d'autre part permettre une amélioration de ces activités (greffes et préparation des cornées).

## 3.4 Evénements PTA

28 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 (20) concernent des incidents :

- 1 défaut qualité (coloration jaunâtre du liquide normalement clair et transparent) de 4 poches de liquide de conservation d'organes Celsior<sup>®</sup>, constaté avant utilisation. L'enquête a confirmé la conformité du lot (1336 poches au total) et l'absence d'autres poches concernées. L'hypothèse d'un défaut de suture de la surpoche en aluminium a été évoquée mais n'a pu être confirmée/infirmée, les poches incriminées ayant été détruites ;
- 2 défauts qualité isolés (rupture/fuite de la poche) de Custodiol<sup>®</sup>, solution de rinçage et de stockage hypothermique pour la préservation d'organes ;
- 2 défauts qualité isolés (défaut de vissage du bouchon) de Cornéa<sup>®</sup>, milieux de prélèvement, conservation et déturgescence de cornées ;
- 2 déclarations relatives à un aspect œdématisé de plusieurs cornées après utilisation de lots de Stem alpha, milieux de prélèvement, conservation et déturgescence de cornées. Pour rappel, suite à des déclarations de biovigilance faisant état d'un fait nouveau relatif à la présence d'œdème et pli du greffon et 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 en juillet 2013 une étude suivie afin d'étudier plus précisément la récurrence et les conséquences

des retards de ces transparisations. Via les banques distributrices, l'ANSM a ainsi demandé aux ophtalmologistes greffeurs un retour d'information post-greffe. L'enquête se poursuit<sup>4</sup>.

- 14 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).

6 déclarations d'effets indésirables reçues en 2015 concernant, comme en 2014 et 2013, des cas de mésusages liés à l'utilisation de la solution Custodiol<sup>®</sup>, solution de rinçage et de stockage hypothermique pour la préservation d'organes de la société Eusapharma. En effet, certains schémas d'administration revendiquent un usage *in vivo* de ce produit thérapeutique annexe pour l'obtention d'une cardioplégie<sup>5</sup> 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<sup>®</sup> ainsi qu'à la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire afin de rappeler les modalités d'utilisation du PTA.

Par ailleurs, l'utilisation de Custodiol<sup>®</sup> a reçu l'avis favorable de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques du 16 octobre 2014 pour la mise en place d'une ATUc (autorisation temporaire d'utilisation de cohorte) pour l'utilisation en cardioplégie<sup>6</sup>. Les déclarations reçues en 2015 concernant Custodiol<sup>®</sup> également adressées en pharmacovigilance, concernent la survenue d'effet indésirable dans le cadre de l'ATU mais également hors du cadre.

### 3.5 Evénements LAIT

Six déclarations concernant le lait maternel à usage thérapeutique ont été enregistrées dans la base de données en 2015 :

- 5 déclarations d'incidents relatifs à des problèmes d'étiquetage, rupture de la chaîne du froid ayant entraîné une perte de lait, et des erreurs de conformité sans conséquences chez les nouveau-nés ;
- 1 déclaration d'effets indésirables concerne 9 cas d'entérocolites sévères dont 4 ayant conduit au décès dans un service de néonatalogie. L'entérocolite aiguë est une pathologie connue et spécifique des nouveau-nés grands prématurés (moins de 32 semaines) ou de faible poids de naissance (moins de 1500g). Ces enfants recevaient du lait cru de leur propre mère et du lait pasteurisé (supplémenté ou non). Dans le cadre de l'enquête, le lait n'a pu être identifié comme cause directe de ces effets indésirables ; toutefois l'inspection réalisée au lactarium de Caen a montré des dysfonctionnements, avec notamment un risque de contamination virale et bactérien post-pasteurisation, qui ont conduit à sa fermeture temporaire.

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 pratique d'administration du lait (cru ou pasteurisé) chez les grands prématurés et sur la pertinence des contrôles microbiologiques concernant le lait maternel à usage thérapeutique. La révision des bonnes pratiques relatives au lait maternel issu des lactariums<sup>7</sup> devrait aboutir fin 2016/début 2017.

---

<sup>4</sup> Voir rapport annuel de Biovigilance 2014 disponible sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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](http://www.ansm.sante.fr) rubrique « activités/ATU/Custodiol ».

<sup>7</sup> Décision du 3 décembre 2007 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 3 de l'article L2323-1 du CSP

## Conclusion

Le nombre de déclarations en biovigilance reste globalement stable depuis ces 3 dernières années avec, en 2015, 488 déclarations adressées à l'ANSM contre 483 en 2014 et 445 en 2013 respectivement ; toutefois ces déclarations concernent davantage d'événements (540 en 2015, 519 en 2014, et 466 en 2013). Contrairement aux années précédentes, il faut noter une diminution du nombre d'effets indésirables déclarés (-25% soit 223 effets indésirables en 2015 contre 295 en 2014).

Les événements 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. ANSM et ABM échangent régulièrement quant à ces problématiques liées au fonctionnement de la biovigilance, domaine dans lequel elles ont des responsabilités partagées et complémentaires dans la gestion au quotidien des événements et des actions qui en découlent.

Ainsi, le recul permis par 10 années d'existence du dispositif de biovigilance montre que les deux agences partagent aujourd'hui les mêmes constats, notamment le peu de lisibilité du rôle de chacune pour les acteurs de terrain et la sous-déclaration des événements observés qui découle, au moins en partie, de ce manque de lisibilité. Si les premières années ont été consacrées à la mise en place du système à travers le réseau des CLB et le développement d'outils méthodologiques (fiche de déclaration et guide), elle doit passer vers une phase plus fonctionnelle qui consiste à développer, pour et avec les professionnels de santé concernés, des référentiels d'événements afin de faciliter les signalements permettant ainsi l'amélioration des pratiques et la sécurité des patients.

Si désormais la loi confie la responsabilité de la biovigilance portant sur les organes, les tissus, les cellules, le lait maternel et les préparations de thérapie cellulaire à l'ABM<sup>8</sup>, il n'en demeure pas moins, que l'ANSM reste compétente pour assurer la sécurité sanitaire de ces éléments et produits du corps humain et notamment prendre les mesures de sécurité sanitaire nécessaires, le cas échéant, après les inspections qu'elle peut mettre en œuvre. A ce titre, le transfert, effectif au plus tard le 31 décembre 2016, s'inscrit dans la perspective d'une évolution du dispositif national afin de l'optimiser et de mutualiser les compétences et permet le regroupement et l'harmonisation des dispositions législatives relatives à la veille, aux vigilances et aux alertes sanitaires.

---

<sup>8</sup> Article 173 de la Loi de Santé n°2016-41 du 26 janvier 2016

## • Activité de prélèvement et d'administration/greffe

Durant l'année 2015, près de 6336 (+6,3%) organes, 41916 (+17,7%) tissus, 15076 (-27,3%) produits cellulaires et près de 40000 litres de lait ont été prélevés/collectés et ont permis la réalisation de 48668 (+3,6%) actes de d'administrations/greffes (hors lait).

## • Incidents et effets indésirables

488 déclarations correspondant à 540 évènements ont été réceptionnées en biovigilance à l'ANSM faisant état de :

- ✓ 317 incidents (+25%) se répartissant en 180 incidents organes, 99 incidents cellules, 14 incidents tissus, 20 incidents PTA et 5 incidents lait ;
- ✓ 223 (-25%) effets indésirables se répartissant en 148 EI organes, 39 EI cellules, 26 EI tissus, 8 EI PTA et 1 EI lait. Parmi ceux-ci, 4 concernaient des donneurs sains volontaires de cellules souches hématopoïétiques.

## • Parutions réglementaires

### Textes nationaux

Décision no 2015-03 du 13 janvier 2015 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine fixant les tarifs applicables aux registres France greffe de moelle et EUROCORD.

Décret n° 2015-155 du 11 février 2015 relatif à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires et à la recherche biomédicale en assistance médicale à la procréation.

Décret n° 2015-509 du 6 mai 2015 relatif à la simplification des régimes d'autorisations concernant les activités de préparation, conservation, distribution, cession, importation ou exportation de tissus, de leurs dérivés, des cellules et des préparations.

Décision du 20 mai 2015 relative aux principes de bonnes pratiques de préparation, de conservation, de distribution et de cession des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement définis au 17° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

Décision n° 2015-21 du 8 septembre 2015 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine modifiant la décision no 2013-11 du 17 septembre 2013, 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'embryon ou de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche.

Décret n° 2015-1281 du 13 octobre 2015 relatif au don de gamètes.

Arrêté du 7 octobre 2015 modifiant l'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.

Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.

Décision no 2015-30 du 26 novembre 2015 de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine fixant les périodes de dépôt des dossiers de demandes d'autorisations prévues à l'article R. 2151-6 du code de la santé publique.

Décret n° 2015-1747 du 23 décembre 2015 relatif au recours dérogatoire à la greffe en cas de marqueurs infectieux de l'hépatite C chez le donneur.

Arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C.

Arrêté du 23 décembre 2015 complétant l'arrêté du 23 décembre 2010 modifié 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.

### **Textes communautaires**

Directive (UE) 2015/566 de la Commission du 8 avril 2015 portant application de la directive 2004/23/CE en ce qui concerne les procédures de vérification des normes équivalentes de qualité et de sécurité des tissus et cellules importés.

## 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<sup>er</sup> 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.

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 EUROCORDER.

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**

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).

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.