

GUIDE DE BIOVIGILANCE

OCTOBRE 2011



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

PREAMBULE

Le premier guide de biovigilance élaboré en 2006 par un groupe de travail multidisciplinaire sous l'égide de l'Afssaps avait pour vocation d'aider le correspondant local de biovigilance à mettre en place les fondations d'une nouvelle vigilance dans son établissement de santé.

Près de cinq années plus tard et à l'aune de l'expérience acquise, il nous est apparu nécessaire de réviser ce document dans le but de l'adapter à l'ensemble des correspondants et notamment à ceux exerçant leur activité dans une structure de production de tissus ou de préparations de thérapie cellulaire et de repréciser les événements devant faire l'objet de déclarations. Ce guide a également été étendu aux activités concernant le lait maternel pasteurisé distribués par les lactariums pour un usage thérapeutique afin de répondre au cadre global de la biovigilance concernant les éléments et produits de santé issus du corps humain hors gamètes et produits sanguins labiles.

La lecture des rapports annuels de biovigilance (disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr) fait ressortir un certain degré d'hétérogénéité nationale et régionale associé à une faible fréquence des déclarations lorsqu'on les rapporte aux nombres d'organes, tissus et préparations de thérapie cellulaire délivrés. Une meilleure standardisation des déclarations par le biais d'une culture commune de cette vigilance pourra permettre à l'avenir de présenter un reflet des activités de greffes plus en adéquation avec la réalité du terrain et de ce fait, permettre, via ce retour d'expérience, une amélioration des pratiques. Pour ce faire, le rôle central des correspondants locaux de biovigilance doit encore être souligné et leur place dans les enquêtes renforcée. La vocation de ce guide est donc de les aider dans la gestion des événements indésirables ou la gestion de crise et dans leur organisation pour répondre à des alertes sanitaires descendantes et ascendantes en lien avec la biovigilance. Il a également pour but de rappeler la nécessité de mettre en œuvre des procédures destinées au suivi post-don des donneurs vivants dans le cadre d'une vigilance active.

La révision régulière des pratiques qui s'inscrit dans des plans d'actions d'amélioration de la qualité justifie d'une part l'utilisation au quotidien de ce guide par les correspondants locaux de biovigilance afin notamment de s'assurer de la mobilisation de toutes les compétences utiles et d'autre part une mise à jour en tant que de besoin de ce document par la cellule de biovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette version sera donc complétée dans le futur pour y adjoindre notamment la liste des effets indésirables attendus, greffons par greffons, et les délais de déclarations inhérents à chaque cas ainsi qu'une typologie des incidents et effets indésirables en lien avec celle établie par l'Agence de la biomédecine.

Document élaboré par le groupe de travail multidisciplinaire sur la biovigilance

L'ensemble du travail a été coordonné par la cellule de biovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : Dr GALDBART Jacques-Olivier, Dr LUCAS-SAMUEL Sophie.

L'Agence de sécurité sanitaire des produits de santé tient à remercier les membres du groupe de travail dont les noms suivent :

Dr AGULLES Odette, Biovigilance-Réactovigilance, CHU de Brabois – VANDOEUVRE LES NANCY

Dr BARNOUIN Laurence, Société de génie tissulaire, Tissues Bank of France – MIONS

Dr BOULANGER Florence, Unité de thérapie cellulaire, EFS Nord de France – LILLE

Dr BOULVARD Armelle, Direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe, Service de régulation et d'appui Grand-Ouest - RENNES

Pr CHABANNON Christian, Service de thérapies cellulaires, Institut Paoli Calmettes – MARSEILLE

Dr CHAPUIS François, Service de Méthodologie de la Recherche Clinique, Pôle IMER, Hospices civils de Lyon – LYON

Pr DANTAL Jacques, Service de Néphrologie Immunologie Clinique, CHU de Nantes – NANTES

Dr DEBATISSE Christian, Inspection de santé publique, Agence régionale de santé Rhône-Alpes – LYON

Mme GRUFEILLE Sylvie, Coordination des prélèvements, Hôpital Tenon – PARIS

Dr GUILLEMARD Anne-Geneviève, Banque de tissus et de cellules, EFS Rhône-Alpes – LYON

Dr RICHARD Marie-Jeanne, Unité mixte de thérapie cellulaire et tissulaire, CHU Grenoble – GRENOBLE

Mme ROCHE Marina, Pôle sécurité – qualité, Agence de la biomédecine – SAINT-DENIS

SOMMAIRE

Le correspondant local de biovigilance _____	1
En pratique... _____	3
Mise en place de la biovigilance dans mon établissement _____	3
Moyens et outils _____	5
Le signalement et la déclaration de biovigilance _____	6
En l'absence de CLB _____	6
L'enquête de biovigilance _____	7
Interactions Afssaps et ABM _____	8
Suivi des activités exercées dans un établissement et entrant dans le champ de la biovigilance _____	9
Gestion des alertes, informations ou recommandations descendantes _____	10
Annexe 1 : La fiche de biovigilance _____	11
Annexe 2 : La problématique ORGANES _____	17
1) Identification des interlocuteurs _____	17
2) Le circuit de déclaration « organe » _____	17
3) Alerte en cas de risque immédiat pour autrui _____	18
4) Les prélèvements de tissus chez le donneur d'organe _____	19
5) Les prélèvements d'organes en vue de l'obtention de préparations de thérapie cellulaire _____	19
6) Le suivi des donneurs vivants d'organes _____	19
Annexe 3 : La problématique TISSUS _____	20
1) Identification des interlocuteurs _____	20
2) Le circuit de la déclaration « tissu » _____	21
3) L'alerte en cas de risque pour autrui _____	21
4) Cas particulier des tissus prélevés lors de prélèvements d'organes _____	21
5) Cas particulier des résidus opératoires _____	22
6) Cas particulier des tissus destinés à l'obtention de médicaments de thérapie innovante (MTI) _____	22
Annexe 4 : La problématique CELLULES _____	23
1) Identification des interlocuteurs _____	23
2) Le circuit de la déclaration « cellules » _____	24
3) L'alerte en cas de risque pour autrui _____	24
4) Cas particulier de la moelle osseuse non transformée _____	24
5) Cas particulier des greffons de CSH allogéniques non apparentés _____	25
6) Cas particulier des organes prélevés en vue de l'obtention de préparations de thérapie cellulaire _____	25
7) Cas particulier des cellules destinés à l'obtention de médicaments de thérapie innovante (MTI) _____	25
Annexe 5 : La problématique LAIT _____	26
1) Identification des interlocuteurs _____	26
2) Le circuit de la déclaration « LAIT » _____	26
3) L'alerte en cas de risque pour autrui _____	27

Annexe 6 : La problématique PTA en AMP _____	28
1) L'AMP vigilance _____	28
2) Identification des interlocuteurs _____	28
3) Le circuit de la déclaration « PTA en AMP » _____	28
Annexe 7 : coordonnées de la cellule de biovigilance de l'afssaps, des sra et du rfgm de l'abm _____	29
Que déclarer en biovigilance ? 10 grands principes _____	30
Annexe 8 : Que déclarer avec les organes ? _____	31
Annexe 9 : Que déclarer avec les Tissus ? _____	33
Annexe 10 : Que déclarer avec les préparations de thérapie cellulaire ? _____	35
Abréviations _____	37
Glossaire _____	38
Règlementation applicable _____	41

LE CORRESPONDANT LOCAL DE BIOVIGILANCE

La biovigilance, mise en place par le décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003, a pour objet la surveillance des incidents* et des risques d'incident relatifs aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, et aux produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes, ainsi que des effets indésirables* résultant de leur utilisation.

L'objectif in fine étant de recueillir et d'analyser ces événements afin d'améliorer les pratiques et d'optimiser la sécurité sanitaire concernant ces produits pour limiter le risque de survenue d'effets indésirables chez les patients, donneurs vivants ou receveurs.

Produits de santé relevant de la biovigilance	Produits ne relevant pas de la biovigilance
• Les organes et tissus issus du corps humain et utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme, ainsi que leurs dérivés que ceux-ci soient utilisés en routine ou dans le cadre d'un essai clinique • Les préparations de thérapie cellulaire utilisées dans des activités de routine • Les tissus et cellules utilisés en tant que matière première pour incorporation dans un dispositif médical ou un médicament (MTI) • Le lait maternel à usage thérapeutique • Les dispositifs médicaux implantables incorporant des éléments et produits issus du corps humain • Les produits thérapeutiques annexes* (PTA) y compris ceux utilisés en assistance médicale à la procréation (AMP)	• Gamètes, embryons, tissus germinaux (AMP vigilance) • Médicaments de thérapies cellulaire ou tissulaire entrant dans le cadre des MTI^a, d'origine humaine ou xénogénique, soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou utilisés dans le cadre d'un essai clinique (pharmacovigilance) • Médicaments de thérapie génique (pharmacovigilance) • Produits ou éléments du corps humain utilisés dans un cadre autologue et dans un même temps opératoire (actes de soin) • Tout autre dispositif médical (matéiovigilance) • Produits sanguins labiles (hémovigilance) • Médicaments biologiques : médicaments dérivés du sang, protéines d'extraction (pharmacovigilance) • Dispositifs médicaux de diagnostics in vitro (réactovigilance) • Produits cosmétiques et produits de tatouages à visée esthétique (cosmétovigilance)

^a MTI : Médicament de thérapie innovante (Advanced therapy medicinal product)

Le correspondant local de biovigilance (CLB) est un acteur central du réseau national de biovigilance. Ce **réseau étant dépourvu d'échelon régional**, le CLB se trouve directement à l'interface entre les professionnels de santé et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et l'Agence de la biomédecine le cas échéant.

RAPPEL : Toute nomination d'un correspondant local de biovigilance doit être communiquée, par le responsable de la structure concernée, à l'**Afssaps** (Cellule de biovigilance fax : 01 55 87 34 92, courriel : biovigilance@afssaps.sante.fr) et à l'**Agence de la biomédecine** (Pôle sécurité – qualité fax : 01 55 93 69 36). L'Afssaps tient à jour l'annuaire national des correspondants locaux de biovigilance.

Les missions du correspondant local de biovigilance exerçant dans un établissement de santé sont précisées aux articles R. 1211-42 et 43 du code de la santé publique et celles spécifiques au correspondant local de biovigilance exerçant ses activités dans un établissement doté d'une banque de tissus (BT) ou d'une unité de thérapie cellulaire (UTC) sont précisées aux articles R.1211-44 et 45.

L'article R. 1211-42 précise que le CLB est chargé de :

- *recueillir l'ensemble des informations portées à sa connaissance et relatives aux incidents et effets indésirables*
- *déclarer immédiatement à l'Afssaps tout incident ou tout effet indésirable grave*
- *informer sans délai le CLB de l'ABM de tout incident ou effet indésirable survenu dans le cadre des activités de prélèvement ou de greffe d'organes ou de tissus.*
- *informer, dès lors qu'ils sont concernés, les autres CLB ainsi que les correspondants des autres vigilances des produits de santé*
- *procéder aux investigations et examens appropriés dans le ou les établissements ou la ou les structures où il exerce ses fonctions de CLB et, le cas échéant, dans l'unité ayant signalé l'effet indésirable ou l'incident et en tant que de besoin, informer de leurs résultats les CLB des autres établissements ou structures susceptibles de poursuivre ces investigations et enquêtes dans le ou les établissements ou la ou les structures auxquels ils sont rattachés, et en avise l'Afssaps.*
- *signaler à l'Afssaps toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif de biovigilance.*
- *informer les autres intervenants du système national, à la demande de l'Afssaps.*

L'article R. 1211-43 précise que :

Lorsqu'il exerce ses fonctions au sein d'un établissement de santé, d'un établissement de transfusion sanguine ou de toute autre structure publique ou privée qui prélève, collecte, administre ou greffe des produits relevant de la biovigilance, le CLB est chargé de s'assurer de la mise en place, par les services concernés par ces activités, des circuits ou des procédures visant au recueil :

- *de toute information utile à la traçabilité* des produits d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques de façon à permettre d'établir un lien entre donneur et receveur en veillant à sa qualité et à sa fiabilité ;*
- *de toute information utile à la traçabilité des produits thérapeutiques annexes (PTA), depuis leur cession par le fabricant jusqu'à leur utilisation, de façon à établir un lien entre le lot de fabrication du PTA utilisé et le produit d'origine humaine avec lequel il a été en contact en veillant à sa qualité et à sa fiabilité des données ;*
- *des résultats des analyses biologiques et des tests de dépistage pratiqués sur le donneur ainsi que des contrôles pratiqués sur les éléments prélevés.*
- *pour les services de greffe, des résultats des tests de dépistage et examens biologiques pratiqués chez le receveur préalablement, ou, le cas échéant, postérieurement à la greffe d'organes ou de tissu ou à l'administration de cellules ou de préparations de thérapie cellulaire*

Le CLB est chargé de :

- *collaborer, dans le cadre de ses missions, avec les équipes de prélèvement ou de greffe de l'ES ou de la structure à laquelle il est rattaché, ainsi qu'avec la structure de coordination hospitalière du prélèvement.*

Remarques sur les éléments et produits d'origine xénogénique

Concernant les cellules d'origine xénogénique, que ce soient des spécialités pharmaceutiques ou des préparations de thérapie cellulaire mises sur le marché, le décret relatif à la pharmacovigilance leur est applicable. L'article R. 5121-150 du Code de la santé publique qui fixe le champ d'application de la pharmacovigilance précise que "la pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés aux articles L. 5111-2 et L. 5121-1 (...)". Les préparations de thérapie cellulaire xénogéniques définies au 13° de l'article L. 5121-1 sont soumises au décret relatif à la pharmacovigilance et aux bonnes pratiques de pharmacovigilance (arrêté du 28/04/2005).

Les organes et les tissus d'origine animale, qui ne sont ni des dispositifs médicaux, ni destinés à des médicaments, ne peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques que dans le cadre d'essais cliniques (Art. L. 1125-2 du Code de la santé publique).

* Renvoi au glossaire

EN PRATIQUE...

MISE EN PLACE DE LA BIOVIGILANCE DANS MON ETABLISSEMENT

Tout établissement exerçant des activités entrant dans le champ de la biovigilance doit désigner un correspondant local.

Pour mener à bien ses missions de biovigilant, **la première étape est d'identifier de manière exhaustive, au sein de l'établissement**, les éléments et produits issus du corps humain, ainsi que les activités qui relèvent du champ de la biovigilance. Pour cela, il conviendra que de se poser notamment les questions suivantes.

Au sein de l'établissement :

- ✓ Y a-t-il des activités de prélèvement ou de greffe d'organes ? Si oui, quels sont les organes concernés ?
- ✓ Y a-t-il des activités de prélèvement ou de greffe de tissus ? Si oui, quels sont les tissus concernés ?

A noter :

- Les activités de prélèvements de tissus incluent les collectes de résidus opératoires comme les têtes fémorales issues d'arthroplasties de hanche ou les membranes amniotiques provenant de placentas.

- Les dérivés osseux (poudre d'os, copeaux, héli-tête fémorale, etc.) obtenus à partir d'os humains sont considérés comme des tissus et peuvent être utilisés aussi bien en chirurgie orthopédique qu'en stomatologie.

- ✓ Y a-t-il des activités de prélèvement de cellules ou d'administration de préparations de thérapie cellulaire* ? Si oui, quels sont les produits concernés ?

A noter :

- Les activités de greffes cellulaires peuvent être réalisées dans des services de chirurgie (ex : administration de cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstruction orthopédique)

- ✓ Y a-t-il des activités de collecte, de préparation, de distribution ou de délivrance de lait maternel à usage thérapeutique ?

A noter :

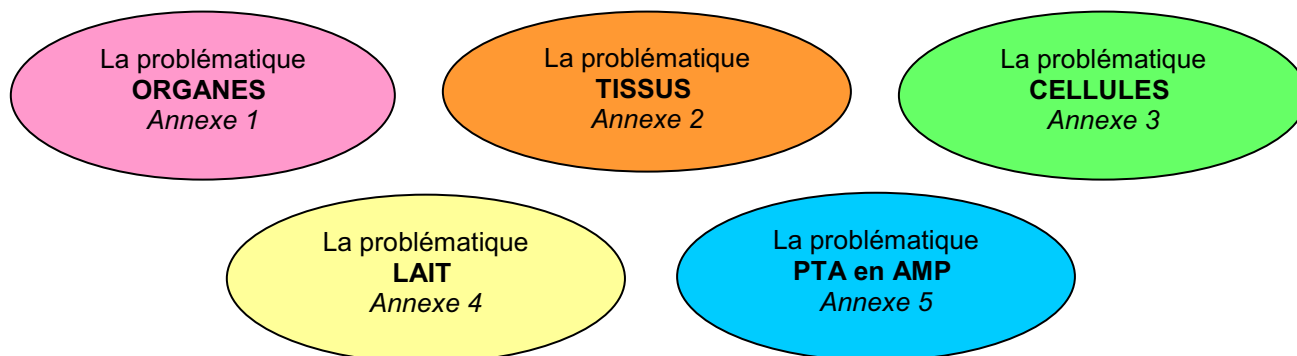
*- le lait maternel est collecté, transformé par pasteurisation et distribué, dans le cadre de dons personnalisés (pour le propre enfant de la donneuse) ou de dons anonymes (pour d'autres enfants), par des **lactariums** autorisés. Seul le lait maternel à usage thérapeutique délivré au vu d'une ordonnance nominative entre dans le champ de la biovigilance.*

- ✓ Y a-t-il des activités d'assistance médicale à la procréation* (AMP)?
- ✓ Existe-t-il une ou des structures chargées de la préparation, de la transformation, de la conservation, du transport, de la distribution, de la cession, de l'importation, de l'exportation, de la répartition ou de l'attribution des produits entrant dans le champ de la biovigilance ? Cette structure peut être une **unité de thérapie cellulaire**, une **banque de tissus** ou un **dépôt de tissus**.
- ✓ Quels sont les produits thérapeutiques annexes (PTA)* utilisés ou stockés ? Cet inventaire des PTA, très spécifique, ne sera possible qu'auprès des professionnels concernés par les activités listées ci-dessus.

A noter :

- le statut des produits entrant en contact avec les organes, les tissus, les cellules, les gamètes ou les embryons à un moment quelconque de leur transport ou préparation peut être différent en fonction des produits utilisés. Il en résulte que la surveillance des incidents occasionnés par ces produits peut entrer dans le champ de compétence de la biovigilance s'ils ont un statut de PTA, dans celui de la matériovigilance s'ils ont un statut de dispositifs médicaux voire dans celui de la pharmacovigilance pour ceux qui ont un statut de médicament. Dans le doute, lors de la survenue d'un incident susceptible d'être dû à un de ces produits, le CLB peut adresser sa déclaration à la cellule de biovigilance qui la transmettra le cas échéant aux vigilances concernées.

A l'issue de cette première étape, primordiale, la(les) problématique(s) rencontrée(s) dans l'établissement de santé peuvent être déterminées.



En matière de biovigilance, la problématique AMP méritera d'être abordée de manière différente par rapport aux quatre problématiques précédentes. En effet, en ce qui concerne l'assistance médicale à la procréation, le CLB et l'Afssaps ne sont en charge que des incidents et des effets indésirables liés ou susceptibles d'être liés aux PTA utilisés dans cette activité. Dès lors qu'il existe un doute sur le rôle d'un PTA dans la survenue d'un événement indésirable en AMP, le correspondant local d'AMP vigilance déclare l'événement indésirable à l'Agence de la biomédecine et doit informer son collègue CLB qui déclarera l'événement à la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

Ainsi, **en AMP, seuls les incidents, risques d'incidents et effets indésirables susceptibles d'être liés à un PTA devront être déclarés en biovigilance.**

Un même établissement de santé pourra bien entendu cumuler plusieurs de ces problématiques. Ce sera le cas notamment des structures telles que les CHU.

Néanmoins, ces 5 problématiques mériteront d'être abordées **individuellement**. Pour chacune d'elle, il vous est conseillé :

- d'identifier vos **interlocuteurs potentiels** : certains acteurs pourront être communs aux 5 problématiques (laboratoires de biologie médicale, laboratoire de qualification du don, pharmacie, autres vigilances,...) alors que d'autres seront exclusifs d'une problématique (l'unité de thérapie cellulaire, la banque de tissus, le lactarium, le laboratoire de procréation médicale assistée...)
- de préciser, par le biais de **procédures**, le rôle de chacun en cas i) de signalement, ii) de **déclaration**, iii) **de situation d'urgence** et iiiii) **d'enquête** de biovigilance.

La seconde étape consiste, après cet état des lieux propre aux activités exercées au sein de l'établissement, à appréhender les modalités de déclaration en biovigilance. Pour cela, le modèle de la **fiche de biovigilance** et de **son guide de remplissage** (voir annexe 1) sont disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr.

La lecture du guide de biovigilance est un pré-requis nécessaire pour clarifier le rôle et les attentes de toutes les parties impliquées dans les enquêtes de biovigilance.

Quels sont les outils mis à disposition ou dont peut disposer le CLB ?

✓ Localement :

- répondeur téléphonique spécifique, ordinateur, boîte mail spécifique, fax spécifique, téléphone ;
- existe-t-il des moyens déjà développés pour les autres vigilances notamment et dont le CLB pourrait bénéficier ? Guichet unique / comité de gestion des risques et des vigilances, logiciel de déclaration, modalités d'archivage de ces informations,... ;
- quelles sont les réunions organisées, **internes à l'établissement**, auxquelles le CLB peut d'ores et déjà participer pour d'une part mieux se faire connaître et mieux faire connaître la biovigilance aux acteurs concernés, et d'autre part stimuler les échanges d'informations avec les équipes de prélèvement et de greffe notamment.

✓ Sur le plan national :

- annuaire des correspondants locaux de biovigilance adressé sous format électronique et sur demande par la cellule de biovigilance de l'Afssaps ainsi que la fiche de désignation d'un nouveau correspondant local ;
- fiche de biovigilance disponible sur le site internet de l'Afssaps et son guide de remplissage (voir annexe 1);
- la liste d'abonnement aux alertes mises en ligne sur le site de l'Afssaps (voir ci-dessous le paragraphe « gestion des alertes, recommandations et informations descendantes »);
- le rapport annuel de biovigilance disponible sur le site internet de l'Afssaps ;
- le rapport annuel sur la vigilance des greffes d'organes disponible sur le site internet de l'Agence de la biomédecine.

✓ Dans le cas particulier des CLB exerçant leur activité dans un établissement doté d'une BT ou d'une UTC :

- le format type pour le remplissage du rapport annuel de synthèse disponible sur le site internet de l'Afssaps.

Quels sont les outils de travail que le CLB doit élaborer et régulièrement réviser, en collaboration avec ses interlocuteurs, pour assurer la mise en place et le bon fonctionnement de la biovigilance ?

- **procédures** pour préciser les **modalités de signalement** des incidents et des effets indésirables par les professionnels de santé concernés ;
- **procédures** relatives aux modalités de **déclaration** à la cellule de biovigilance de l'Afssaps et **d'information** à l'Agence de la biomédecine (utilisation des supports, formation aux processus de hiérarchisation et d'analyse des causes...) ;
- **procédures** relatives à la **gestion des alertes immédiates** lorsque une notion de risque pour autrui est mise en évidence le plus souvent en liaison avec le service de régulation et d'appui (SRA) ;
- **procédures de vigilance active** destinée au **suivi post-don** des donneurs vivants ;
- **procédures** de mise en œuvre des **enquêtes de biovigilance** (analyse des causes/racines, mise en œuvre des mesures correctives, efficacité des mesures, clôtures des enquêtes, archivage des documents...).

L'élaboration de ces documents de management de la qualité peut être facilitée par la constitution d'une **structure chargée de la biovigilance** (comité de biovigilance ou équivalent) qui pourrait se réunir périodiquement et dont les missions pourraient être de valider et actualiser l'ensemble des procédures relatives à la biovigilance afin d'optimiser le système dans son ensemble. A défaut d'un comité spécialement dédié à la biovigilance, il peut être envisagé de prévoir une cession biovigilance au sein de réunions déjà existantes telles que le comité technique des greffes, le comité technique des BT et des UTC, la cellule de gestion des risques, le comité de coordination des vigilances.

LE SIGNALEMENT ET LA DECLARATION DE BIOVIGILANCE

Tout professionnel de mon établissement devra signaler à son CLB, sans délai dès lors qu'il en aura eu connaissance ou au plus tard dans les 48 heures, tout incident ou effet indésirable.

Le CLB sera chargé d'en faire la déclaration à l'Afssaps dans les 48 heures en ce qui concerne les événements graves et dans les 15 jours pour les autres événements (voir les annexes 7, 8 et 9) si l'analyse du signalement confirme qu'il entre dans le champ de la biovigilance et d'informer l'Agence de la biomédecine et les professionnels de santé potentiellement concernés (autres CLB dans d'autres établissements, vigilants dans d'autres domaines...).

Pour se faire, il dispose d'une liste des principales typologies d'événements et des délais impartis pour effectuer sa déclaration (Annexe 7). En cas de doute sur l'opportunité de déclarer ou non un événement, il peut contacter la cellule de biovigilance de l'Afssaps (coordonnées en Annexe 7). Dans tous les cas, il est préférable de déclarer par excès que de sous-notifier les événements.

Pour rappel, en ce qui concerne les incidents de la chaîne de greffe, la biovigilance n'a pas vocation à recevoir l'ensemble des non-conformités gérées dans le cadre du management continu de la qualité d'un établissement (établissement de santé, BT, UTC, Agence de la biomédecine). Seuls les incidents survenant sur un produit fini validé et donc distribué ou potentiellement distribuable sont à déclarer ainsi que les incidents survenant sur un produit non validé mais occasionnant une perte de chance pour un receveur potentiel (exemple : perte de produit ou risque d'obtention d'un produit fini de moindre qualité ne répondant plus aux spécifications), un risque de pénurie ou un risque pour le donneur (exemple : nécessité de prélever de nouveau le donneur).

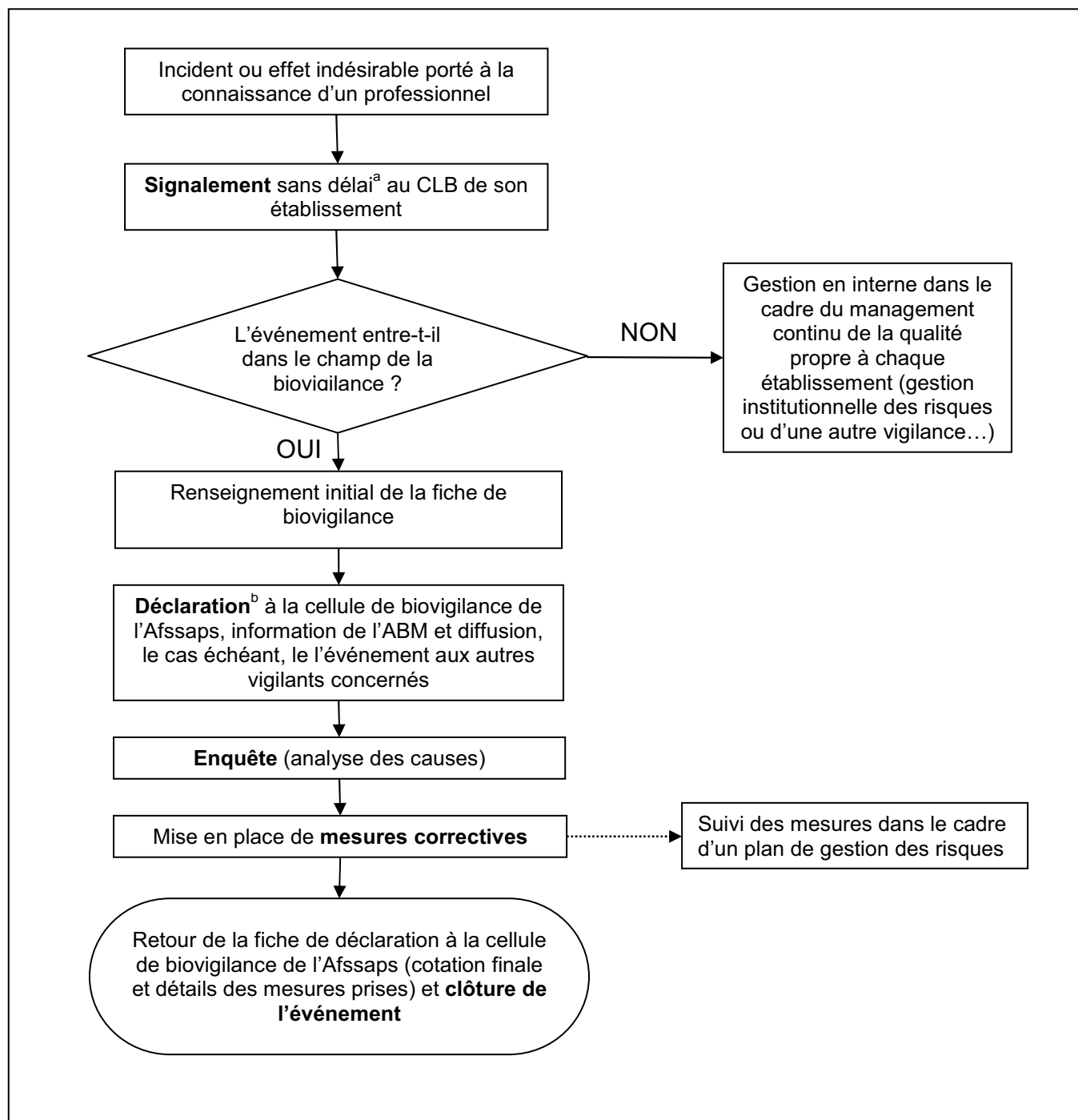
Dans tous les cas, il n'est pas nécessaire de disposer de l'ensemble des éléments attendus dans le cadre de l'investigation de l'incident ou de l'effet indésirable pour faire sa déclaration à la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Les compléments d'information lui seront adressés secondairement en tant que de besoin.

Lors de l'envoi d'une déclaration à la cellule de biovigilance de l'Afssaps, le CLB doit recevoir dans les 48 heures suivant sa réception un courriel lui communiquant notamment son numéro d'enregistrement dans la base de données de biovigilance et, le cas échéant, lui demandant certaines informations complémentaires dans le cadre de l'investigation de l'événement.

Le logigramme ci-après reprend les principales actions dans le cadre de la gestion d'un incident ou d'un effet indésirable signalé par un professionnel de santé ou tout autre acteur participant à la chaîne de greffe.

EN L'ABSENCE DE CLB

Dans certaines situations particulières telles la survenue d'incident ou d'effet indésirable dans les cabinets d'exercice libéral non soumis à l'obligation réglementaire de désigner un CLB ou lors de l'absence de CLB dans un établissement de santé (vacance de poste, congés, maladie...), tout professionnel de santé peut directement déclarer les événements graves à la cellule de biovigilance par tout moyen à sa disposition (fiche de biovigilance, document interne, courrier simple, mail, fax...) et informer conjointement la banque de tissus ou l'unité de thérapie cellulaire fournisseur.



a : au plus tard dans les 48 heures

b : au plus tard dans les 48 heures pour les effets indésirables graves sinon dans les 15 jours

L'ENQUETE DE BIOVIGILANCE

Les objectifs de l'enquête de biovigilance sont notamment:

- d'identifier les causes de l'incident ou de l'effet indésirable ;
- de décrire les circonstances de survenue et d'établir le niveau d'intensité des effets indésirables ;
- d'estimer l'imputabilité du greffon ou des activités de prélèvement ou de greffe dans la survenue d'un effet indésirable ;
- d'apprécier, localement, l'impact de l'événement et de mettre en œuvre toutes les mesures jugées nécessaires pour éviter le risque de récurrence et/ou pour en diminuer les conséquences s'il devait se reproduire ;
- d'informer le cas échéant tous les acteurs du réseau susceptibles d'être concernés par la survenue d'un tel événement (autres vigilances, CLIN, ...).

Dans la mesure du possible, l'enquête de biovigilance doit être coordonnée par une seule et même personne, le correspondant local de biovigilance « déclarant » qui, à ce titre, est l'interlocuteur privilégié de la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

Chaque CLB impliqué dans une enquête de biovigilance a pour mission d'une part de récupérer, au sein de l'établissement dans lequel il a été désigné, toutes les informations utiles à la conclusion de l'enquête et d'autre part de transmettre au CLB « déclarant » ces mêmes conclusions. Les coordonnées du CLB « déclarant » sont communiquées à l'ensemble des acteurs du réseau concerné par l'événement par le biais du courriel d'accusé de réception adressé systématiquement par la cellule de biovigilance et dans lequel figure, le plus souvent, une synthèse des premières investigations menées ou à mener.

Si vous avez fait la déclaration de biovigilance à l'Afssaps, vous serez à ce titre chargé de centraliser l'ensemble des informations obtenues au sein de votre établissement ainsi que celles obtenues par les autres CLB impliqués.

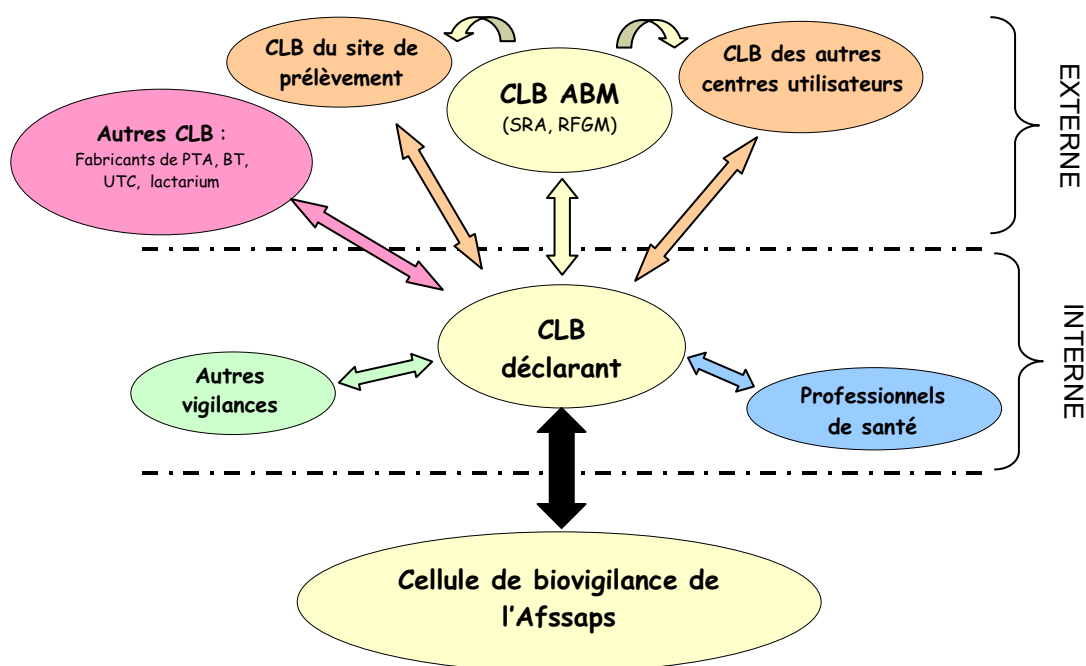


Figure 1 : Exemple d'interactions et d'échanges d'informations lors d'une enquête de biovigilance entre les différents acteurs concernés

Le CLB « déclarant » devra communiquer les conclusions de l'enquête à la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

INTERACTIONS AFSSAPS ET ABM

La vigilance relative aux organes, tissus, préparations de thérapie cellulaire, lait maternel et aux produits thérapeutiques annexes est de la responsabilité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. A ce titre, elle exerce notamment ses missions réglementaires de recueil des incidents et des effets indésirables, d'investigation et d'étude, de rédaction du rapport annuel de biovigilance, de mise en place de mesures conservatoires et le cas échéant toutes autres mesures appropriées y compris de police sanitaire destinées à assurer la sécurité des produits entrant dans le champ de compétence de la biovigilance.

A cet effet l'Afssaps dispose d'une cellule de biovigilance au sein du département d'évaluation des produits biologiques (DEPB) et d'une commission nationale de biovigilance.

L'Agence de la biomédecine a quant à elle pour mission de promouvoir la qualité et la sécurité sanitaires dans le domaine de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaine. A ce titre,

elle est destinataire pour information de toutes les déclarations de biovigilance adressées à l'Afssaps, suit et évalue les activités médicales et biologiques relevant de sa compétence, rédige à l'attention de l'Afssaps un rapport annuel de synthèse des effets indésirables et incidents reprenant toutes les informations de vigilance relatives aux produits et activités relevant de sa compétence telle que définie à l'article L.1418-1, que ces informations aient fait l'objet d'une déclaration de biovigilance par le correspondant local de biovigilance de l'Agence de la biomédecine ou qu'il en ait été informé conformément aux modalités définies aux articles R.1211-42 et R.1211-46 du code de la santé publique. A cet effet, elle dispose d'un pôle sécurité au sein de la Direction médicale et scientifique (DMS), de la direction du registre France greffe de moelle (RFGM) et de la Direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe organes-tissus (DOPG incluant les services régionaux de régulation et d'appui (SRA) et le pôle national de répartition des greffons - PNRG).

Cette répartition des rôles permet notamment de séparer la promotion du don de la surveillance des risques liés à la greffe.

En pratique, l'Afssaps et l'Agence de la biomédecine sont complémentaires dans la gestion au quotidien des événements entrant dans le champ de la biovigilance et des actions qui en découlent. En effet, la DOPG ainsi que le registre France greffe de moelle de l'ABM permettent d'alerter 24h/24 et 7j/7 les principaux acteurs du réseau lors de la connaissance d'un risque pour autrui dans le cadre des activités de prélèvements et de greffes allogéniques. Ces alertes descendantes et ascendantes entre la DOPG, le RFGM et les services de prélèvements et de greffes ont pour vocation de mettre en œuvre le plus rapidement possible les mesures conservatoires jugées utiles. L'enquête ainsi que les investigations complémentaires et les mesures correctives à mettre en œuvre le cas échéant restent du ressort du correspondant local de biovigilance de l'établissement où a eu lieu l'événement à l'origine de l'alerte. Le CLB doit être systématiquement associé à tout signalement d'incident, risque d'incident ou effet indésirable communiqués au registre ou aux SRA afin, notamment, d'établir une déclaration à la cellule de biovigilance de l'Afssaps en tant que de besoin.

SUIVI DES ACTIVITES EXERCEES DANS UN ETABLISSEMENT ET ENTRANT DANS LE CHAMP DE LA BIOVIGILANCE

Dans le cadre du management de la qualité, il est indispensable de réaliser périodiquement une mise à jour des activités exercées dans les établissements afin de s'assurer de la participation de l'ensemble des acteurs concernés par la biovigilance.

A cet effet, il est souhaitable que les questions posées à l'occasion de la mise en place de la biovigilance au sein de l'établissement destinées à cerner les acteurs participants à la chaîne de greffe au sens large soient de nouveau soulevées lors de tout changement de pratique ou de façon périodique indépendamment de tout changement connu.

De la même façon, les procédures rédigées dans le cadre de la biovigilance devront faire l'objet de révisions périodiques (cf paragraphe ci-dessus « moyens et outils », comité de biovigilance).

Enfin, les déclarations en cours devront être régulièrement revues afin de clore leur instruction et noter, pour les effets indésirables, l'intensité et l'imputabilité finales sur les échelles numériques prévues dans la fiche de déclaration (cf. guide de remplissage de la fiche de biovigilance en annexe 1). De plus, les déclarations closes pourront éventuellement, en fonction de leur criticité, faire l'objet d'une revue annuelle destinées à apprécier d'une part, l'effet des mesures correctives en termes de diminution de la récurrence de l'événement (impact des mesures de prévention) ou d'autre part, la diminution de la sévérité des conséquences (impact des mesures de précaution).

Dans le cadre des missions du correspondant local de biovigilance, il peut être amené à recevoir des alertes, des informations, des recommandations ou tout autre message de la part des autorités compétentes en charge de la surveillance des activités ayant trait aux organes, aux tissus, aux préparations de thérapie cellulaire ou aux produits thérapeutiques annexes.

L'Afssaps dispose à cet effet de l'annuaire mis à jour de l'ensemble des correspondants locaux de biovigilance. Cet outil peut lui permettre de diffuser de façon ciblée ou élargie des messages destinés à informer les CLB sur une mesure particulière sur laquelle elle souhaite attirer l'attention. L'envoi de courriers informatiques via la messagerie internet est la voie de diffusion privilégiée en raison de sa rapidité d'exécution. Il est donc primordial de disposer d'une adresse mail fonctionnelle et de la communiquer à la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Les messages peuvent également être doublés par fax lorsque ceux-ci présentent un caractère de gravité particulièrement important.

Il existe également un système d'abonnement aux messages d'alertes mis en ligne sur le site internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr/Abonnement>) vous permettant de recevoir par voie électronique certaines informations concernant les produits de santé de votre choix. Cet abonnement vient en complément de certains messages diffusés aux CLB par le biais de la cellule de biovigilance de l'Afssaps et non mis en ligne.

Dans tous les cas, quels que soient les moyens par lesquels ces alertes, informations ou recommandations parviennent au CLB, il doit s'assurer que son système documentaire de management de la qualité prévoit leur gestion. A titre d'exemple, et dans la mesure du possible, il est préférable de disposer d'une adresse mail non nominative afin que les messages puissent être consultés par le CLB suppléant lors des absences ou congés du CLB titulaire ; la consultation du fax doit être régulière ; la diffusion des informations aux personnes de l'établissement concernées par le message doit être procédurée.

* Renvoi Glossaire

ANNEXE 1 : LA FICHE DE BIOVIGILANCE

Le décret n°2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance impose à tout professionnel de santé, soit par le biais du correspondant local de biovigilance de leur établissement, soit directement en l'absence de correspondant local de biovigilance, de déclarer tous les incidents ou effets indésirables relatifs aux éléments et produits du corps humain, autres que les gamètes et les produits sanguins labiles, utilisés à des fins thérapeutiques, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes.

La déclaration des incidents et des effets indésirables se fait à l'aide de la **fiche de déclaration de biovigilance**. Il s'agit d'un formulaire basé sur le principe de questions-réponses.

Cette fiche est disponible sur le site internet de l'Afssaps (www.afssaps.sante.fr) et auprès de tous les correspondants locaux de biovigilance.

La fiche de biovigilance a pour vocation d'être renseignée lors de la déclaration initiale, éventuellement en cours d'enquête et lors de la clôture de l'enquête. Il est dès lors nécessaire de **rappeler le numéro d'attribution de la déclaration** délivré par l'Afssaps (numéro BV) lors de son renvoi.

La fiche de déclaration de biovigilance se décompose en cinq parties :

1. Signalant & déclarant
2. Produit(s) concerné(s)
3. Personnes impliquées
4. Description de l'incident et/ou de l'effet indésirable
5. Criticité et mesures correctives

1. Signalant & déclarant

Dans la situation habituelle, deux acteurs participent à la rédaction d'une déclaration d'un incident ou d'un effet indésirable en biovigilance :

- **le signalant** qui est un professionnel de santé ;
- **le déclarant** qui est **le correspondant local de biovigilance (CLB)** de l'établissement.

Les coordonnées **de chacun** de ces acteurs doivent obligatoirement être précisées de manière exhaustive afin de faciliter toutes les investigations ultérieures et les échanges d'informations qui pourront s'avérer nécessaires.

Le signalant

Le signalant est le professionnel de santé qui signale, par téléphone ou par courrier électronique par exemple, l'incident ou l'effet indésirable relevant de la biovigilance dont il a eu connaissance au correspondant local de biovigilance de l'établissement dans lequel il a eu lieu.

En cas d'urgence, en particulier lorsque la sécurité d'autres receveurs et/ou donneurs est compromise et que des mesures de police sanitaire s'imposent, **le professionnel de santé doit déclarer directement à la cellule de biovigilance de l'Afssaps** tout incident ou effet indésirable **dans les heures suivant sa survenue et informer l'Agence de la biomédecine (ABM).**

Le correspondant local de biovigilance (CLB)

Le correspondant local de biovigilance, averti par le professionnel de santé de la survenue d'un incident ou d'un effet indésirable relevant de la biovigilance, doit le déclarer à la cellule de biovigilance de l'Afssaps à l'aide de la fiche de déclaration de biovigilance qu'il aura pris soin de remplir et informer l'ABM.

2. Produit(s) concerné(s)

Le déclarant doit préciser en fonction des situations :

- la nature du greffon concerné et son numéro d'identification ;
- la nature du produit thérapeutique annexe (PTA) et son numéro de lot s'il s'avère que tout ou partie de l'incident ou de l'effet indésirable est imputé au PTA ;
- le site de préparation du tissu ou de la préparation de thérapie cellulaire, le lieu de prélèvement pour les organes ou le fabricant du PTA ;

Par ailleurs, il convient de préciser si le produit concerné est importé ou exporté, qu'il s'agisse de l'importation ou de l'exportation d'un produit fini ou d'un produit intermédiaire, ainsi que la date de l'importation ou de l'exportation le cas échéant. Concernant les produits exportés, les incidents ou les effets indésirables ne sont à déclarer dans le cadre de la biovigilance que lorsque ces produits sont également distribués sur le territoire national.

3. Donneur et receveur(s) impliqués

Cette partie se décompose en trois sections :

- Informations relatives au donneur ;
- Informations relatives au receveur ;
- informations relatives autres receveurs potentiellement impliqués.

Dans tous les cas, les noms des patients ne doivent jamais figurer dans la fiche de déclaration de biovigilance qui doit conserver un caractère strictement anonyme.

Ce sont l'âge, le sexe et le numéro d'identification des patients qui permettent de garantir la traçabilité tout en préservant l'anonymat.

Concernant le donneur, le déclarant doit préciser :

- le statut du donneur (vivant, en état de mort encéphalique et à cœur battant, décédé après arrêt cardiaque et mise en place d'une technique de préservation des organes, donneur de tissus prélevé en post-mortem à la morgue) et le caractère intrafamilial ou non du don ;
- le numéro d'identification (numéro Cristal le cas échéant) ;
- le sexe et l'âge ;
- la date de prélèvement ;
- le lieu de prélèvement en précisant le nom du service, de l'établissement ainsi que l'adresse postale.

Concernant le receveur, le déclarant doit préciser :

- le numéro d'identification (numéro ABM le cas échéant) ;
- le sexe et l'âge ;
- la date de greffe ;
- le site de greffe en précisant le nom du service, de l'établissement ainsi que l'adresse postale.

Concernant les autres receveurs :

Dans cette rubrique doivent figurer tous les receveurs d'organes, de tissus et de cellules concernés par le prélèvement et donc potentiellement impliqués par l'incident ou l'effet indésirable faisant l'objet de la déclaration. Lorsque l'incident ou l'effet indésirable concerne un organe, le correspondant local de biovigilance devra interroger la coordination hospitalière du prélèvement afin de savoir si des tissus ont également été prélevés. Les coordonnées de la banque de tissus concernée doivent dans ce cas être précisées.

4. Description de l'incident ou de l'effet indésirable

Cette partie doit être renseignée à la fois lors de la déclaration initiale et lors de la clôture de l'enquête par le CLB.

Lors de la déclaration initiale, le CLB doit préciser :

- la date de l'incident ou de l'effet indésirable et indiquer s'il s'agit de la date de survenue ou de la date de mise en évidence de l'événement. Cette distinction a pour but de clarifier les ambiguïtés pouvant survenir lorsque seule la date de mise en évidence est connue (à titre d'exemple, la date de mise en évidence d'une contamination d'un liquide de conservation d'organe peut être systématiquement renseignée – c'est la date de positivité des contrôles microbiologiques – alors que la date de survenue de la contamination est parfois difficile à connaître – contamination du produit thérapeutique annexe avant son utilisation, contamination lors du prélèvement, lors de l'échantillonnage, lors de l'analyse...) ;
- s'il s'agit d'un incident, d'un effet indésirable donneur ou d'un effet indésirable receveur.

Le déclarant doit décrire, si besoin sur papier libre en rappelant son identité, l'incident ou l'effet indésirable avec l'aide du signalant. Cette description doit être détaillée en précisant les circonstances de survenue et l'impact avéré ou potentiel de l'événement pour le donneur ou le receveur mentionnés au point 3.

Pour toute déclaration d'un incident ou d'un effet indésirable, les **éléments de l'enquête** (analyse des causes) en cours ou à mener doivent être détaillés et le cas échéant, un échéancier approximatif d'obtention des résultats de l'enquête doit être mentionné.

Si aucune enquête n'est menée au vu de la déclaration, le déclarant devra cocher la case « non réalisée » et expliquer cette décision.

Si aucune enquête ne peut être menée (ex : survenue d'un incident concernant un greffon en stock prélevé plusieurs années auparavant), le déclarant devra cocher la case « non réalisable » et expliquer cette décision.

Pour les effets indésirables, le déclarant doit également indiquer :

- le niveau de **l'intensité** initiale à l'aide d'une échelle gradée de 1 à 5. **Cette cotation doit être factuelle** et non pas reposer sur une probabilité de survenue de complication (si de telles complications survenaient ultérieurement en lien avec l'effet indésirable initial, alors la cotation de la gravité serait réévaluée lors de la clôture de l'enquête).
- le niveau d'**imputabilité** initiale, c'est-à-dire le lien entre le produit ou l'activité de prélèvement ou de greffe et l'effet indésirable (ce niveau d'imputabilité sera réévalué lors de la clôture de l'enquête).

Le niveau 1 correspond aux imputabilités « exclue » ou « improbable ». L'imputabilité est exclue lorsqu'il existe des preuves effectives, au-delà d'un doute raisonnable, pour attribuer l'effet indésirable à d'autres causes qu'au produit ou aux activités de prélèvement ou de greffe. L'imputabilité est improbable lorsque l'évidence est clairement en faveur de l'attribution de l'effet indésirable à des causes autres que la qualité et la sécurité du produit ou qu'au dysfonctionnement des activités de prélèvements ou de greffes. Dans la mesure où il est fréquemment difficile d'exclure toute imputabilité, il a été décidé de regrouper « improbable » et « exclue » dans le même niveau.

Le niveau 2 correspond à l'imputabilité « possible ». Lorsque les preuves sont indéterminées pour attribuer l'effet indésirable au produit ou aux activités de prélèvement ou de greffe ou à d'autres causes alternatives.

Le niveau 3 correspond à l'imputabilité « vraisemblable ou probable ». Lorsque les preuves sont clairement en faveur de l'attribution de l'effet indésirable au produit ou aux activités de prélèvement ou de greffe.

Le niveau 4 correspond à l'imputabilité « certaine ». Les preuves effectives permettent d'assurer, au-delà d'un doute raisonnable, le lien direct entre l'effet indésirable et le produit ou les activités de prélèvement ou de greffe.

Pour rappel, un effet indésirable se définit comme la réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité mentionnés aux articles R.1211-29 et R. 1211-30 du code de la santé publique.

Pour les incidents, le déclarant doit le cas échéant préciser, dans la partie 4-description, l'impact de l'événement pour la ou les personnes impliquées aussi bien en terme de risque d'effet indésirable potentiel que de l'éventuelle perte de chance que l'événement a pu occasionner.

Lors de la clôture de l'enquête, le CLB doit préciser :

- la date de clôture ;
- les conclusions de l'enquête et la ou les causes retenues pour expliquer l'incident ou l'effet indésirable ;

Pour les effets indésirables, les niveaux de cotation de la gravité et de l'imputabilité doivent faire l'objet d'une cotation finale. Dans la mesure du possible, les enquêtes ne doivent pas se clore sur un niveau 2 d'imputabilité.

L'établissement du niveau d'imputabilité finale doit idéalement être établi indépendamment par des personnes qui analysent les preuves sous différents angles tels que le clinicien ayant décelé et signalé l'effet indésirable, le responsable de la qualité de la banque de tissus ou de l'unité de thérapie cellulaire concernées le cas échéant et le CLB en charge de la déclaration.

S'il avère qu'au décours de la clôture d'une déclaration de biovigilance, des événements clinico-biologiques potentiellement en lien avec l'effet indésirable initial surviennent chez une personne impliquée, la déclaration pourra faire l'objet d'une « ré-ouverture » et le niveau de gravité pourra être réévalué.

5. Evaluation locale de la criticité et des mesures prises

L'évaluation de la criticité doit permettre d'**estimer l'impact** de l'incident ou de l'effet indésirable **en termes de santé publique** et d'une façon plus générale sur l'ensemble de la chaîne allant du don à la greffe et au suivi post-don.

La mesure de la criticité de l'effet indésirable ou de l'incident est établie par le CLB et est systématiquement réévaluée par la cellule de biovigilance de l'Afssaps. Cette mesure s'effectue à l'aide de deux paramètres distincts : la probabilité de récurrence et les conséquences effectives ou potentielles.

La première étape consiste à estimer le risque de récurrence, c'est-à-dire la probabilité pour que l'événement se reproduise de nouveau en prenant en compte les contrôles mis en place et leur pertinence dans l'établissement à l'origine du signalement ou dans l'ensemble des autres établissements concernés.

Ce risque de récurrence est estimé à l'aide d'une échelle de cotation allant de 1 à 5 :

- R1 « rare » : Lorsqu'il est très peu probable qu'un tel événement se reproduise (notamment lorsque cet événement est rapporté pour la première fois) ;
- R2 « peu probable » : Lorsqu'il n'est pas attendu que cet événement puisse se reproduire mais que cela est possible (notamment lorsque l'événement a déjà été rapporté) ;
- R3 « possible » : Lorsque ce type d'événement peut se reproduire occasionnellement (notamment lorsque la survenue de cet événement est connue de façon occasionnelle) ;
- R4 « vraisemblable » : Lorsque qu'il est probable que l'événement se reproduise de façon non persistante (notamment lorsque la survenue de cet événement est connue de façon régulière) ;
- R5 « pratiquement certaine » : Lorsqu'il est vraisemblable que l'événement se reproduise à de multiples occasions (notamment lorsque la survenue de cet événement est connue comme fréquemment rapportée).

La seconde étape concerne l'estimation des conséquences que peut avoir cet événement sur les patients concernés (au sein de l'établissement ou d'une façon plus générale au sein de la population) ainsi que sur l'approvisionnement en tissus, en cellules, en organes voire en PTA.

L'estimation des conséquences est effectuée à l'aide d'une échelle de cotation allant de 1 à 5 telle que précisée dans le tableau ci-dessous.

	Conséquences potentielles sur les personnes	Conséquences potentielles sur l'approvisionnement en organes, en tissus, en cellules ou en PTA
C5- Alarmantes	Décès de patients	Annulation de toutes greffes ou administrations
C4- Majeures	Menace vitale pour les patients	Nombre significatif de greffes ou d'administrations annulées nécessitant le recours à des produits importés
C3- Importantes	Invalidité ou incapacité permanente, intervention médicale et traitement correcteur	Annulation ou retard de plusieurs greffes ou administrations
C2- Modérées	Manifestations cliniques et/ou biologiques modérées ne nécessitant pas obligatoirement une intervention médicale ou un traitement correcteur	Retard de quelques greffes ou administrations
C1- Négligeables	Absence de manifestations cliniques et/ou biologiques	Perte de produit n'engendrant aucune conséquence clinique (pas de greffe annulée ou déprogrammée par exemple)

La cotation s'effectue au regard de la conséquence la plus importante, ce qui se traduit par la prise en compte unique du niveau le plus fort. A titre d'exemple lorsque les conséquences sur les personnes sont grandes (niveau C4 par exemple), même si les conséquences sur le stock de produit sont modestes (niveau C2 par exemple), les conséquences de l'incident ou de l'effet indésirable seront cotées C4.

La valeur critique de l'évènement ou l'évaluation du risque peut s'estimer en multipliant le niveau de probabilité de récurrence obtenu par le niveau de conséquences maximum estimé (Criticité = R x C)

Après cette estimation de la criticité, le déclarant doit décrire les **mesures mises en œuvre localement** ou qui seront à mettre en œuvre pour tenter de diminuer la criticité de tels événements. Dans ce dernier cas, un calendrier prévisionnel de mise en place des mesures devra si possible être précisé.

Les mesures doivent être décrites et mises en œuvre d'autant plus rapidement que la criticité de l'évènement est forte.

6. Diffusion de l'information

Le déclarant doit préciser s'il a informé d'autres correspondants locaux de biovigilance susceptibles d'être directement concernés par l'incident ou l'effet indésirable en cause comme l'exige l'article R. 1211-46 du Code de la santé publique.

Si tel est le cas, les noms, prénoms et lieux d'exercice de ces autres CLB devront notamment être précisés.

Il doit informer le service de régulation et d'appui de l'ABM (SRA) où a eu lieu l'incident ou l'effet indésirable en lui adressant une copie de la fiche de déclaration de biovigilance dûment remplie, datée et signée (cf. le tableau des coordonnées des SRA ci-après). Cette information devra se faire parallèlement à la déclaration à l'Afssaps et dans les délais requis en fonction de la situation.

Le déclarant doit également préciser s'il a informé des correspondants d'autres vigilances, susceptibles d'être directement concernées par l'incident ou l'effet indésirable en cause comme l'exige l'article R. 1211-46 du Code de la santé publique.

Si tel est le cas, la nature des vigilances saisies et en particulier les noms et prénoms de ces autres correspondants devront être précisés.

Enfin le correspondant local de biovigilance doit préciser quelle(s) équipe(s) il a informé (équipe de greffe, banque de tissus, ...).

Pour terminer, le signalant et le correspondant local de biovigilance devront apposer leur signature sur la fiche et la dater. Dans les situations d'urgence, le signalant étant également le déclarant, seule sa signature figurera au bas de la fiche de déclaration.

Toute fiche de déclaration de biovigilance dûment remplie, datée et signée doit être communiquée à la cellule de biovigilance de l'Afssaps dans les délais requis (voir les annexes 7, 8 et 9) par mail à biovigilance@afssaps.sante.fr (voie à privilégier), par fax (au 01 55 87 34 92) ou par courrier (Afssaps, département des produits biologiques à effet thérapeutique, cellule de biovigilance, 143/147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis Cedex).

ANNEXE 2 : LA PROBLEMATIQUE ORGANES

1) IDENTIFICATION DES INTERLOCUTEURS

Quels sont les professionnels avec lesquels le CLB est amené, le cas échéant, à collaborer dans le cadre de la biovigilance des organes ?

- les équipes médico-chirurgicales de prélèvement ou de greffe ;
- les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des receveurs et des donneurs vivants ;
- l'équipe de la coordination des prélèvements ;
- les laboratoires : laboratoires de biologie médicale pour la qualification biologique du donneur, du receveur et pour l'étude de la compatibilité (laboratoires de virologie, d'immuno-hématologie, de typage HLA), laboratoires de contrôles de la qualité ou de qualification biologique du don (contrôles microbiologiques des PTA), laboratoire d'anatomo-pathologie...
- les laboratoires externes avec lesquels mon établissement sous-traite certaines analyses ou contrôles ;
- les personnes en charge des transports ;
- la pharmacie, si des PTA tels que les milieux de conservation et de transport des organes, des dispositifs médicaux ou des médicaments entrant en contact avec les organes y sont commandés, vérifiés, conservés ou libérés ;
- l'équipe opérationnelle d'hygiène, la cellule de gestion des risques et notamment le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), les acteurs des autres vigilances ;
- les responsables de la banque de tissus et de l'unité de thérapie cellulaire, le cas échéant, ainsi que leur CLB si ces établissements ne dépendent pas du mien ;
- les CLB des fabricants de PTA ;
- le service de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine (Annexe 7) ;

A noter : lors de la survenue d'un problème de biovigilance avec un organe greffé ou devant être greffé dans un établissement, le SRA peut, le cas échéant, alerter les établissements de santé où ont été greffés les autres organes et les tissus issus du même donneur

- la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

A noter : la cellule de biovigilance de l'Afssaps coordonne avec le CLB déclarant les investigations à mener lors de déclarations d'incidents ou d'effets indésirables et diffuse, le cas échéant, des demandes d'informations complémentaires lors de l'enquête.

2) LE CIRCUIT DE DECLARATION « ORGANE »

Lors des prélèvements d'organes et en per ou post-greffe immédiat, le fonctionnement interne de l'ABM est tel que, pour tout incident ou effet indésirable, c'est le **SRA inter-régional** (cf. coordonnées des SRA en annexe 7) qui est prioritairement informé par le professionnel de santé témoin d'un incident ou d'un effet indésirable. En effet, c'est ce SRA qui, par l'intermédiaire du SRA du site donneur, est à même d'identifier les sites receveurs des autres organes prélevés chez le donneur.

Comme on l'a vu précédemment, **une même déclaration de biovigilance peut impliquer plusieurs établissements de santé**. Dans le cas des organes, l'interlocuteur du CLB pour la récupération des données de traçabilité sera notamment son SRA inter-régional.

Le professionnel de santé qui signale l'événement au SRA doit également le signaler à son CLB afin que ce dernier effectue le cas échéant une déclaration de biovigilance. Le ou les CLB impliqués devront, dans le cadre de leurs missions, être en mesure de réaliser l'enquête de biovigilance et donc être intégrés dans ce circuit d'information.

3) ALERTE EN CAS DE RISQUE IMMEDIAT POUR AUTRUI

En biovigilance, l'alerte peut être définie dès lors que survient un incident ou un effet indésirable susceptible de mettre en jeu la sécurité immédiate d'autres donneurs ou d'autres receveurs. **Elle consistera par conséquent à gérer, dans les meilleurs délais, une situation à risque pour un autre patient, le plus souvent receveur.**

La gestion de l'alerte, en matière d'organes, est assurée à tout moment, 24h sur 24, 7 jours sur 7 par les SRA de l'ABM.

Les services de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine, de par les missions qui leur sont confiées, sont compétents pour gérer ces alertes. Ces structures disposent notamment des données relatives à la traçabilité de tous les organes et des tissus prélevés sur donneur décédé ainsi que les coordonnées des autres équipes de greffe à informer, le cas échéant.

La gestion de l'alerte fait donc intervenir prioritairement le professionnel de santé qui constate l'incident ou l'effet indésirable et le SRA inter-régional dont il dépend qui informe les autres équipes de greffe et l'équipe de prélèvement, le cas échéant.

Aussi, comme cela est précisé à l'article R.1211-46 du code de la santé publique, le CLB peut ne pas être, d'emblée, impliqué dans la gestion d'une alerte de biovigilance et ce d'autant plus si une telle situation survient la nuit ou en fin de semaine.

Toutefois, il doit être informé de l'incident ou de l'effet indésirable dans les meilleurs délais, dans la mesure notamment où il est en charge de réaliser l'enquête liée à la survenue de cet incident ou de cet effet indésirable.

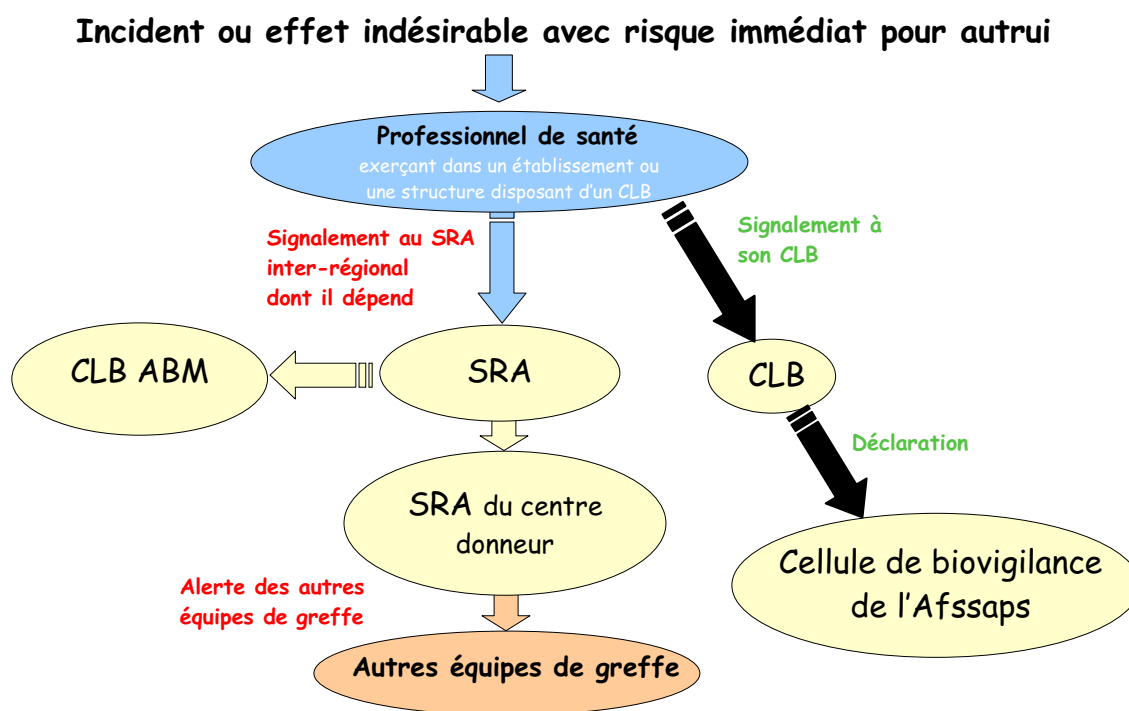


Figure 2 : Gestion de l'alerte en biovigilance en rapport avec des organes

S'il existe un risque pour autrui, le SRA inter-régional de proximité et le CLB de l'établissement ayant chacun leurs missions dans les activités de prélèvements et de greffes d'organes, il est indispensable, qu'ils soient conjointement informés de tout incident ou effet indésirable. Le SRA, dans le cadre de ses missions de régulation et d'appui et en tant que de besoin dans la prise de mesure conservatoire en cas de risque identifié pour un autre donneur ou un autre receveur, et le CLB dans le cadre de ses missions de biovigilance et notamment dans le cadre de l'enquête à mener postérieurement à la survenue de cet incident ou de cet effet indésirable.

4) LES PRELEVEMENTS DE TISSUS CHEZ LE DONNEUR D'ORGANE

Certains tissus peuvent être prélevés dans le cadre d'un prélèvement d'organe(s) et notamment la cornée, les os massifs, la peau, les valves et artères (arrêté du 2 août 2005).

En biovigilance, 2 situations peuvent se présenter :

- le point de départ est un incident ou un effet indésirable survenu avec un organe ;
- le point de départ est un incident ou un effet indésirable survenu avec un tissu.

Dans la 1^{ère} situation, au même titre que l'information des autres équipes de greffes, c'est le SRA du centre donneur qui sera en mesure de savoir si d'autres organes et si des tissus ont été prélevés lors du prélèvement et d'une part à quel site de greffe et à quel receveur les organes ont été greffés et d'autre part dans quelle(s) banque(s) les tissus ont été adressés. Les CLB du centre préleveur et de la banque de tissus concernée seront chargés de mener leur enquête le cas échéant au sein de leur structure et d'en communiquer les conclusions au CLB « déclarant » et à la cellule de biovigilance

Pour la seconde situation, se reporter également à l'annexe 2 : la problématique TISSUS.

5) LES PRELEVEMENTS D'ORGANES EN VUE DE L'OBTENTION DE PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE

Certains organes tels à titre d'exemple le foie ou le pancréas peuvent être prélevés dans le but d'obtenir des préparations de thérapie cellulaire.

Ces organes sont dès lors adressés à une unité de thérapie cellulaire pour être transformés en produits thérapeutiques.

En fonction du lieu de survenue de l'incident ou de l'effet indésirable observés, il est de la responsabilité du CLB de l'établissement où a eu lieu de prélèvement de l'organe ou l'administration de la PTC ou du CLB de l'UTC de conduire les investigations relatives à l'enquête de biovigilance.

6) LE SUIVI DES DONNEURS VIVANTS D'ORGANES

De part les missions qui lui sont confiées à l'article L.1418-1 6° du code de la santé publique, l'Agence de la biomédecine est chargée de mettre en œuvre un suivi systématique de l'état de santé des donneurs vivants d'organes destiné à évaluer les conséquences de ce prélèvement sur la santé de ces donneurs.

Indépendamment de cette disposition, la cellule de biovigilance de l'Afssaps est chargée de recueillir, conformément aux dispositions du décret n°2003-1206, l'ensemble des effets indésirables, graves ou non, immédiats ou retardés ainsi que tout événement survenant chez les donneurs vivants d'organes pouvant avoir un impact sur la qualité du greffon

Les missions des professionnels de santé concernés ainsi que les circuits d'échanges d'informations relatifs à chacune de ces exigences juridiques sont complémentaires et doivent être mis en œuvre de manière parallèle. Concernant les supports de signalement en biovigilance, ils pourront être adaptés en fonction du délai de survenue de l'effet indésirable et calqués sur ceux mis en place par l'ABM dans le cadre des suivis systématiques des donneurs vivants enregistrés dans la base CRISTAL à 3 mois et 1 an après le prélèvement.

La surveillance des donneurs vivants n'ayant aucune limite dans le temps, il est probable que certains événements cliniques survenant très à distance du don seront décelés par le médecin référent en charge du donneur. Il est dès lors souhaitable que soit mis en œuvre, lors du don, un système d'information destiné à sensibiliser le donneur afin qu'il signale à son(ses) médecin(s) référent(s) cet acte médical pour que celui(ceux)-ci puisse(nt) le cas échéant déclarer à l'Afssaps les réactions nocives survenues chez le donneur ainsi que les événements pouvant interférer sur la qualité initiale du greffon.

ANNEXE 3 : LA PROBLEMATIQUE TISSUS

1) IDENTIFICATION DES INTERLOCUTEURS

Quels sont les professionnels avec lesquels le CLB est amené, le cas échéant, à collaborer dans le cadre de la biovigilance des tissus ?

- les équipes médico-chirurgicales de prélèvement, de collecte (résidus opératoires) ou de greffe ;
- les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des receveurs et des donneurs vivants ;
- les personnes en charge des transports des greffons ;
- l'équipe de la coordination des prélèvements pour les tissus provenant de donneurs décédés (sujet en état de mort encéphalique et à cœur battant ; donneur décédé après arrêt cardiaque et mise en place d'une technique de préservation des organes, donneur de tissus prélevé en post-mortem à la morgue) ;
- la ou les banques de tissus ;
- les laboratoires de contrôles : laboratoires de contrôles de la qualité, laboratoire d'anatomopathologie pour les contrôles au prélèvement et à la greffe le cas échéant ;
- les laboratoires externes avec lesquels mon établissement sous-traite certaines analyses ou contrôles ;
- la pharmacie, si des PTA (milieux de prélèvement, de conservation...) ou des dispositifs médicaux (conditionnements primaires...) entrant en contact avec les tissus lors de leur prélèvement y sont commandés, vérifiés, conservés ou libérés ;
- l'équipe opérationnelle d'hygiène, la cellule de gestion des risques et notamment le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), les acteurs des autres vigilances ;
- les responsables de la banque de tissus et de l'unité de thérapie cellulaire, le cas échéant, ainsi que leur CLB si ces établissements ne dépendent pas du mien ;
- les CLB des fabricants de PTA ;
- un établissement pharmaceutique si le tissu prélevé est destiné à préparer un médicament de thérapie innovante (MTI) ;
- le service de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine (Annexe 7) lorsque les tissus sont issus d'un prélèvement effectué sur donneurs décédés;

A noter : lors de la survenue d'un problème de biovigilance avec un tissu greffé ou devant être greffé dans un établissement et provenant d'un prélèvement sur donneur décédé, le SRA peut, le cas échéant, alerter les établissements de santé où ont été greffés les organes et les autres tissus issus du même donneur.

- la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

A noter : la cellule de biovigilance de l'Afssaps coordonne avec le CLB déclarant les investigations à mener lors de déclarations d'incidents ou d'effets indésirables et diffuse, le cas échéant, des demandes d'informations complémentaires lors de l'enquête.

De plus, dans le cas particulier des CLB exerçant leur activité dans un établissement doté d'une banque de tissus :

- les laboratoires : laboratoires de biologie médicale pour la qualification biologique du donneur, du receveur et pour l'étude de la compatibilité (laboratoires de virologie, d'immuno-hématologie, de typage HLA), laboratoires de contrôles de la qualité ou de qualification biologique du don (contrôles microbiologiques des PTA), laboratoire d'anatomo-pathologie pour les contrôles in process...
- la pharmacie, si des PTA (DMSO, le bleu trypan, milieux de prélèvement, de conservation...), des dispositifs médicaux (conditionnements primaires...) ou des médicaments (antibiotiques, albumine...) entrant en contact avec les tissus y sont commandés, vérifiés, conservés ou libérés ;
- les CLB des fabricants de PTA spécifiques à la banque.

2) LE CIRCUIT DE LA DECLARATION « TISSU »

Les tissus peuvent provenir de prélèvements réalisés sur un donneur décédé (cas des tissus prélevés chez les sujets en état de mort encéphalique et à cœur battant ; chez les donneurs décédés après arrêt cardiaque et mise en place d'une technique de préservation des organes, chez les donneurs de tissus prélevés en post-mortem à la morgue) ou de collectes de résidus opératoires issus de donneurs vivants. Dans tous les cas, les tissus sont adressés à des banques de tissus autorisées par l'Afssaps qui sont les seules structures à pouvoir les transformer en produits à usage thérapeutique après validation.

A noter : Les tissus prélevés et greffés en situation autologue au cours d'un même acte opératoire (ex : prélèvement d'un fragment de crête iliaque pour autogreffe lors d'un acte de chirurgie orthopédique) n'entrent pas dans le cadre de la biovigilance et sont considérés comme faisant partie intégrante d'un acte de soin.

Quel que soit le circuit de déclaration adopté, il est indispensable, en matière de tissus, que les CLB de l'établissement de santé et de la banque de tissus (où à défaut la personne responsable de la banque) soient conjointement et systématiquement informés de tout incident ou effet indésirable, chacun ayant son rôle à jouer dans l'enquête de biovigilance.

La banque de tissus qui a validé le greffon, de par les missions qui lui sont confiées, doit pouvoir **mettre en place des mesures conservatoires** le cas échéant **et être en mesure d'indiquer d'autres receveurs potentiellement concernés par l'événement**. Si de plus le tissu a été prélevé sur un donneur décédé, elle devra se rapprocher de SRA interrégional (voir Annexe 7) pour avoir une vision exhaustive des autres patients impliqués (autres banques de tissus où ont été préparés les tissus prélevés et établissements où ont été greffés les organes prélevés).

Selon les procédures élaborées entre les différents acteurs, la déclaration de biovigilance à l'Afssaps pourra être réalisée par le CLB de l'établissement de santé ou le CLB de la banque de tissus le cas échéant

Dans tous les cas, une copie de la fiche de déclaration devra être transmise au CLB de l'ABM pour information notamment lorsque les tissus sont issus d'un prélèvement effectué chez un donneur décédé.

3) L'ALERTE EN CAS DE RISQUE POUR AUTRUI

En biovigilance, l'urgence peut être définie dès lors qu'un incident grave ou un effet indésirable grave est susceptible de mettre en jeu la sécurité immédiate d'autres donneurs ou d'autres receveurs. **Elle consistera par conséquent à gérer, dans les meilleurs délais, une situation à risque pour un autre patient, le plus souvent receveur.**

La gestion de l'alerte immédiate telle qu'elle se rencontre avec les organes (Annexe 2), c'est-à-dire réalisable 24h sur 24, 7 jours sur 7, n'existe pas avec les tissus. Les tissus prélevés à partir de donneurs vivants ou décédés sont le plus souvent greffés lors d'opérations programmées pendant les heures ouvrables. De surcroît, le délai notamment de quarantaine entre le prélèvement et la greffe du tissu laisse souvent plus de temps à la gestion des problèmes que ce que l'on observe en greffe d'organes.

En conséquence, l'alerte en cas de risque pour autrui est gérée directement par la banque de tissus ayant distribué le produit fini.

4) CAS PARTICULIER DES TISSUS PRELEVES LORS DE PRELEVEMENTS D'ORGANES

Certains tissus peuvent être prélevés dans le cadre d'un prélèvement d'organes et notamment les os massifs, les cornées, la peau, les valves cardiaques et les artères (arrêté du 2 août 2005).

En biovigilance, 2 situations pourront se présenter :

- le point de départ est un incident ou un effet indésirable survenu avec un organe ;
- le point de départ est un incident ou un effet indésirable survenu avec un tissu

Pour la première situation, se reporter à l'annexe 1 : la problématique ORGANES

Dans la seconde situation, seul le CLB ou la personne responsable de la banque de tissus sera en mesure de savoir si le tissu provient d'un donneur chez lequel a également eu lieu un prélèvement d'organes. Si tel est le cas, il devra informer son SRA interrégional de l'incident ou de l'effet indésirable

qui se chargera d'informer les autres équipes de greffes et de prélèvement voire les autres de banques de tissus concernées, le cas échéant.

5) CAS PARTICULIER DES RESIDUS OPERATOIRES

Les résidus opératoires* sont recueillis à l'occasion d'une intervention chirurgicale effectuée **en premier lieu pour le bénéfice direct du patient opéré**. Divers tissus sont ainsi collectés tels les placentas lors de césariennes programmées ou les têtes fémorales lors d'arthroplasties de hanche.

Tous résidus opératoires collectés à des fins de transformation en tissus ou dérivés tissulaires à usage thérapeutique doivent nécessairement être adressés à une banque de tissus autorisée.

L'Agence de la biomédecine n'est pas impliquée dans ces activités, son CLB n'interviendra pas dans les investigations ayant trait à ces déclarations.

6) CAS PARTICULIER DES TISSUS DESTINES A L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE (MTI)

Les incidents ou les effets indésirables survenus lors du prélèvement ou de la collecte de tissus destinés à être transformés en vue de l'obtention de médicaments de thérapie innovante entrent dans le champ de la biovigilance lorsqu'ils concernent les activités de prélèvements, de sélection des donneurs, de suivi des donneurs vivants, ainsi que de contrôle ou de transport de cette matière première. Plus en aval, les événements sont gérés par la pharmacovigilance propre aux médicaments ou aux essais cliniques le cas échéant.

Les procédures rédigées par ou en lien avec l'établissement pharmaceutique destinataire devront être adaptées en conséquence.

* Voir Glossaire

ANNEXE 4 : LA PROBLEMATIQUE CELLULES

1) IDENTIFICATION DES INTERLOCUTEURS

Quels sont les professionnels avec lesquels le CLB est amené, le cas échéant, à collaborer dans le cadre de la biovigilance des cellules ?

- les équipes médico-chirurgicales de prélèvement (centre de cytophérèse, bloc opératoire de prélèvement de moelle osseuse), de collecte (sang placentaire) ou de greffe ;
- les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des receveurs et des donneurs ;
- l'équipe de la coordination des prélèvements pour les préparations de thérapie cellulaire obtenues à partir d'organes (cas exceptionnels) ;
- les personnes en charge des transports des greffons ;
- la ou les unités de thérapies cellulaires ;
- les laboratoires de contrôles : laboratoires de biologie médicale lors du contrôles de la qualité (numération...) du produit cellulaire prélevé ou de la préparation de thérapie cellulaire administrée le cas échéant ;
- les laboratoires externes avec lesquels mon établissement sous-traite certaines analyses ou contrôles ;
- la pharmacie, si des dispositifs médicaux (conditionnements primaires...) entrant en contact avec les cellules lors de leur prélèvement y sont commandés, vérifiés, conservés ou libérés ;
- l'équipe opérationnelle d'hygiène, la cellule de gestion des risques et notamment le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), les acteurs des autres vigilances ;
- les responsables de la banque de tissus et de l'unité de thérapie cellulaire, le cas échéant, ainsi que leur CLB si ces établissements ne dépendent pas du mien ;
- les CLB des fabricants de PTA ;
- un établissement pharmaceutique si les cellules prélevées sont destinées à préparer un médicament de thérapie innovante (MTI) ;
- le CLB et le référent du registre France greffe de moelle (RFGM) de l'Agence de la biomédecine (cf annexe 7) ;

A noter : lors de la survenue d'un problème de biovigilance avec des préparations de thérapie cellulaire issues d'un donneur non apparenté, le RFGM peut, le cas échéant, alerter les établissements de santé où ont été prélevées, transformées, contrôlées ou administrées les cellules concernées.

- la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

A noter : la cellule de biovigilance de l'Afssaps coordonne avec le CLB déclarant les investigations à mener lors de déclarations d'incidents ou d'effets indésirables et diffuse, le cas échéant, des demandes d'informations complémentaires lors de l'enquête.

De plus, dans le cas particulier des CLB exerçant leur activité dans un établissement doté d'une unité de thérapie cellulaire :

- les laboratoires : laboratoires de biologie médicale pour la qualification biologique du donneur, du receveur et pour l'étude de la compatibilité (laboratoires de virologie, d'immuno-hématologie, de typage HLA du centre donneur ou greffeur), laboratoires de contrôles de la qualité ou de qualification biologique du don (contrôles microbiologiques, études des phénotypes, tests clonogéniques, numération in process...) ;
- la pharmacie, si des PTA (DMSO, le bleu trypan, milieux de prélèvement, de conservation...), des dispositifs médicaux (conditionnements primaires...) ou des médicaments (antibiotiques, albumine...) entrant en contact avec les cellules y sont commandés, vérifiés, conservés ou libérés ;
- les CLB des fabricants de PTA spécifiques à l'unité.

2) LE CIRCUIT DE LA DECLARATION « CELLULES »

Les cellules peuvent provenir de prélèvements réalisés dans des unités de cytophérèses (cas des cellules souches hématopoïétiques périphériques), des blocs opératoires (cas des cellules souches hématopoïétiques médullaires), des maternités (cellules souches hématopoïétiques du sang du cordon). Ces prélèvements peuvent être réalisés en situation autologue ou allogénique (intrafamiliale ou non apparentée).

Un incident ou effet indésirable survenu avec une préparation de thérapie cellulaire prélevée, administrée ou devant être administrée peut avoir des conséquences chez d'autres patients y compris dans le cas d'un produit autologue (si problème en relation avec un PTA notamment).

L'unité de thérapie cellulaire qui a validée le produit, de par les missions qui lui sont confiées, est la seule structure qui est en mesure de confirmer si oui ou non d'autres patients sont impliqués et mettre en œuvre, le cas échéant, des mesures conservatoires immédiates.

Selon les procédures élaborées entre les différents acteurs, la déclaration de biovigilance à l'Afssaps pourra être réalisée par le CLB de l'établissement de santé ou par le CLB de l'unité de thérapie cellulaire le cas échéant. Dans tous les cas, une copie de la fiche de déclaration devra être transmise à l'ABM.

Quel que soit le circuit de déclaration adopté, il est indispensable, en matière de préparations de thérapie cellulaire, que les CLB de l'établissement de santé et de l'unité de thérapie cellulaire (ou à défaut la personne responsable de l'UTC) soient conjointement et systématiquement informés de tout incident ou effet indésirable, chacun ayant son rôle à jouer dans l'enquête de biovigilance.

3) L'ALERTE EN CAS DE RISQUE POUR AUTRUI

En biovigilance, l'urgence peut être définie dès lors qu'un incident grave ou un effet indésirable grave, susceptible de mettre en jeu la sécurité immédiate d'autres donneurs ou d'autres receveurs, survient. **Elle consistera par conséquent à gérer, dans les meilleurs délais, une situation à risque pour un autre patient, le plus souvent receveur.**

La gestion de l'urgence telle qu'elle se rencontre avec les organes (Annexe 2), c'est-à-dire réalisable 24h sur 24, 7 jours sur 7, n'existe pas avec les préparations de thérapie cellulaire.

En conséquence, l'alerte en cas de risque pour autrui est gérée directement par l'unité de thérapie cellulaire en lien, le cas échéant, avec le registre France greffe de moelle.

4) CAS PARTICULIER DE LA MOELLE OSSEUSE NON TRANSFORMEE

En accord avec la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, la moelle osseuse a le même statut que des cellules et non plus celui d'organe. Toutefois, elle conserve une spécificité par rapport aux autres cellules pour ce qui concerne l'importation et l'exportation. En effet, les établissements de santé autorisés à prélever et à greffer des cellules hématopoïétiques issues de la moelle osseuse peuvent exporter et importer des **cellules de la moelle osseuse non transformées**, sans qu'elles ne soient validées par une unité de thérapie cellulaire (Art.L.1245-5 du CSP).

Si un incident ou un effet indésirable survient avec un greffon de cellules hématopoïétiques issues de moelle osseuse non transformée et n'ayant pas été validé par une unité de thérapie cellulaire, aucun correspondant local de biovigilance d'unité de thérapie cellulaire ne sera impliqué, ni dans la déclaration ni dans l'enquête de biovigilance. Par contre, les CLB des établissements de santé concernés devront faire une déclaration selon le circuit habituel.

5) CAS PARTICULIER DES GREFFONS DE CSH ALLOGENIQUES NON APPARENTES

Depuis 1987, France Greffe de Moelle (FGM), association qui gère le registre national de donneurs de cellules hématopoïétiques, est l'association de référence pour les greffes de cellules hématopoïétiques (origine médullaire, origine sang périphérique, origine placentaire) chez les **patients n'ayant pas de donneur familial**.

Le décret n° 2005-1391 du 8 novembre 2005 a organisé le transfert du fichier des donneurs tenu par FGM à l'Agence de la biomédecine.

Aussi, pour tout incident ou effet indésirable survenu avec un greffon de CSH allogéniques **non apparenté importé ou prélevé sur le territoire national**, le CLB de l'unité de thérapie cellulaire importatrice ou le CLB du site de greffe devra systématiquement, en plus de la déclaration effectuée auprès de la cellule de biovigilance de l'Afssaps, informer le référent biovigilance du registre FGM (Annexe 7), via le CLB de l'ABM,

Pour tout incident ou effet indésirable survenu avec un greffon de CSH allogéniques non apparentés exporté, le référent biovigilance du registre FGM, informé directement par le Registre International concerné, le signale au CLB de l'ABM qui fait la déclaration de biovigilance à l'Afssaps. L'unité de thérapie cellulaire exportatrice devra être informée pour participer à l'enquête.

6) CAS PARTICULIER DES ORGANES PRELEVES EN VUE DE L'OBTENTION DE PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE

Certaines préparations de thérapie cellulaire telles à titre d'exemple les îlots de Langhérans ou les préparations d'hépatocytes sont obtenues à partir d'organes.

En fonction du lieu de survenue de l'incident ou de l'effet indésirable observés, il est de la responsabilité du CLB de l'établissement où a eu lieu le prélèvement de l'organe ou l'administration de la PTC ou du CLB de l'UTC de conduire les investigations relatives à l'enquête de biovigilance.

Dans tous les cas, pour la biovigilance, le CLB de l'unité de thérapie cellulaire doit être tenue informée.

Ce cas est également abordé dans l'annexe 2 point 7 relative aux organes.

7) CAS PARTICULIER DES CELLULES DESTINEES A L'OBTENTION DE MEDICAMENTS DE THERAPIE INNOVANTE (MTI)

Les incidents ou les effets indésirables survenus lors du prélèvement ou de la collecte de cellules destinées à être transformées en vue de l'obtention de médicaments de thérapie innovante entrent dans le champ de la biovigilance lorsqu'ils concernent les activités de prélèvements, de sélection des donneurs, de suivi des donneurs vivants, ainsi que le contrôle ou le transport de cette matière première. Plus en aval, les événements sont gérés par la pharmacovigilance propre aux médicaments ou aux essais cliniques le cas échéant.

Les procédures rédigées par ou en lien avec l'établissement pharmaceutique destinataire devront être adaptées en conséquence.

* Voir Glossaire

ANNEXE 5 : LA PROBLEMATIQUE LAIT

1) IDENTIFICATION DES INTERLOCUTEURS

Quels sont les professionnels avec lesquels le CLB est amené, le cas échéant, à collaborer dans le cadre de la biovigilance du lait maternel ?

- l'équipe chargée du recueil du lait humain ;
- les personnes en charge des transports du lait ;
- le médecin pédiatre ou obstétricien en charge du lactarium ;
- la pharmacie, si des dispositifs médicaux (flacons, tire-lait...) entrant en contact avec le lait lors de son prélèvement ou de son stockage au domicile de la donneuse y sont commandés, vérifiés, conservés ou libérés ;
- l'équipe opérationnelle d'hygiène, la cellule de gestion des risques et notamment le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), les acteurs des autres vigilances ;
- les laboratoires : laboratoires de biologie médicale pour la qualification biologique de la donneuse (laboratoires de virologie), laboratoires de contrôles de la qualité ou de qualification biologique du don (contrôles microbiologiques du lait, contrôle d'authenticité par analyse immunologique...).
- la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

A noter : la cellule de biovigilance de l'Afssaps coordonne avec le CLB déclarant les investigations à mener lors de déclarations d'incidents ou d'effets indésirables et diffuse, le cas échéant, des demandes d'informations complémentaires lors de l'enquête.

2) LE CIRCUIT DE LA DECLARATION « LAIT »

Le lait peut être utilisé dans le cadre d'un don personnalisé (don de lait d'une mère à son propre enfant) ou d'un don anonyme (don de lait d'une mère à un autre enfant que le sien). Il peut être destiné à un nourrisson en bonne santé (« lait aliment », préparation des repas lactés réalisée par les biberonniers) ou à un nourrisson malade ou dans un état anormal de croissance pour lequel le lait maternel représente un produit de santé (« lait thérapeutique »). Seul ce deuxième usage entre stricto sensu dans le champ de la biovigilance qui a pour définition la surveillance des éléments et produits issus du corps humain (hors produits sanguins labiles et gamètes) utilisés à des fins thérapeutiques. Néanmoins, un même lot de lait pouvant être utilisé pour ces deux usages, la cellule de biovigilance de l'Afssaps peut être une porte d'entrée pour l'ensemble des événements et rediriger, le cas échéant, les problématiques spécifiquement liées au « lait aliment » auprès des instances concernées.

Quel que soit le circuit de déclaration adopté, il est indispensable, en matière de lait humain, que le CLB de l'établissement de santé et le médecin responsable du lactarium soient conjointement et systématiquement informés de tout incident ou effet indésirable, chacun ayant son rôle à jouer dans l'enquête de biovigilance.

Le lactarium qui a validé le lait doit pouvoir mettre en place des mesures conservatoires le cas échéant.

Lorsque le lactarium distribue du lait maternel à la demande de services de néonatalogie ou de pédiatrie qui procéderont par eux-mêmes aux délivrances nominatives, il est de la responsabilité du CLB de l'établissement destinataire de veiller à la mise en œuvre de procédures permettant d'assurer la traçabilité des lots de laits de façon à permettre d'établir le lien avec les nourrissons receveurs. Lorsque cette délivrance est réalisée directement par le lactarium, son médecin responsable doit veiller à la traçabilité donneuses-nourrissons.

3) L'ALERTE EN CAS DE RISQUE POUR AUTRUI

En biovigilance, l'urgence peut être définie dès lors qu'un incident grave ou un effet indésirable grave est susceptible de mettre en jeu la sécurité immédiate d'autres donneurs ou d'autres receveurs. **Elle consistera par conséquent à gérer, dans les meilleurs délais, une situation à risque pour un autre nourrisson.**

La gestion de l'alerte immédiate telle qu'elle se rencontre avec les organes (Annexe 2), c'est-à-dire réalisable 24h sur 24, 7 jours sur 7, n'existe pas avec le lait. Le lait peut être fourni à un service de soin d'un établissement de santé pour des délivrances en tant que de besoin. Il est de la responsabilité du lactarium ayant procédé à cette distribution de gérer les mesures conservatoires éventuelles à mettre en œuvre (mise en quarantaine par exemple) lors de la connaissance d'une alerte.

ANNEXE 6 : LA PROBLEMATIQUE PTA EN AMP

1) L'AMP VIGILANCE

En matière de biovigilance, la problématique AMP méritera d'être abordée de manière différente par rapport aux 3 problématiques précédentes. En effet, en ce qui concerne l'assistance médicale à la procréation, le CLB et l'Afssaps ne sont en charge que des incidents et des effets indésirables liés ou susceptibles d'être liés aux PTA utilisés dans cette activité..

Ainsi, en AMP, seuls les incidents, risques d'incidents et effets indésirables susceptibles d'être liés à un PTA devront être déclarés en biovigilance.

A noter : Le dispositif d'AMP vigilance est détaillé sur le site de l'ABM (<http://www.agence-biomedecine.fr/professionnels/amp-vigilance.html>).

A noter : le statut des produits entrant en contact avec les gamètes ou l'embryon à un moment quelconque de leur transport ou préparation peut être différent en fonction des produits utilisés. Il en résulte que la surveillance des incidents occasionnés par ces produits peut entrer dans le champ de compétence de la biovigilance s'ils ont un statut de PTA, dans celui de la matériovigilance s'ils ont un statut de dispositifs médicaux voire dans celui de la pharmacovigilance pour ceux qui ont un statut de médicament. Dans le doute, lors de la survenue d'un incident susceptible d'être dû à un de ces produits, le CLB peut adresser sa déclaration à la cellule de biovigilance qui la transmettra le cas échéant aux vigilances concernées.

2) IDENTIFICATION DES INTERLOCUTEURS

Quels sont les professionnels avec lesquels le CLB est amené, le cas échéant, à collaborer dans le cadre de la biovigilance des PTA en AMP ?

- Le correspondant local d'AMP vigilance ;
- le centre clinico-biologique ou le laboratoire d'insémination artificielle effectuant des activités d'AMP ;
- les laboratoires d'analyses : contrôles microbiologiques des PTA ...
- la pharmacie si les PTA utilisés en AMP y sont commandés, validés, libérés ou conservés ;
- la cellule de gestion des risques et notamment le CLIN, les acteurs des autres vigilances ;
- l'équipe opérationnelle d'hygiène, le cas échéant ;
- l'Agence de la biomédecine (pôle sécurité-qualité) ;
- l'Afssaps (cellule de biovigilance) ;
- les CLB d'autres établissements (annuaire Afssaps) ;
- les CLB des fabricants / fournisseurs de PTA (annuaire Afssaps) ;
- autres...

3) LE CIRCUIT DE LA DECLARATION « PTA EN AMP »

Tout professionnel de santé ayant une activité d'assistance médicale à la procréation devra signaler, **sans délai** au CLB dès lors qu'il en aura eu connaissance, tout incident ou effet indésirable **lié ou susceptible d'être lié aux PTA utilisés**, selon les procédures internes conjointement rédigées.

Ce signalement doit se faire dès l'évocation d'un possible lien entre le PTA et l'incident ou l'effet indésirable observé. Il n'y a pas lieu d'attendre les conclusions des investigations pour que le correspondant d'AMP vigilance et le CLB enquêtent dans leur domaine respectif et ceci dans le but de ne pas retarder la mise en œuvre, le cas échéant, de mesures conservatoires (mise en quarantaine) voire d'un rappel/retrait de lot(s) de PTA. Dès lors qu'il existe un doute sur le rôle d'un PTA dans la survenue d'un événement indésirable en AMP, le correspondant local d'AMP vigilance déclare l'événement indésirable à l'Agence de la biomédecine et doit informer son collègue CLB qui déclarera l'événement à la cellule de biovigilance de l'Afssaps.

ANNEXE 7 : COORDONNEES DE LA CELLULE DE BIOVIGILANCE DE L'AFSSAPS, DES SRA ET DU RFGM DE L'ABM

Cellule de biovigilance de l'Afssaps	AFSSAPS Département de l'évaluation des produits biologiques Cellule de biovigilance 143/147 boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex	T : 01 55 87 35 66 F : 01 55 87 94 92 biovigilance@afssaps.sante.fr
SRA Ile-de-France / Centre / Antilles / Guyane (DOPG)	Agence de la Biomedecine – ZIPR 7 CHU Bicêtre Batiment Paul Langevin 78 rue du Général Leclerc 94276 LE KREMLIN BICETRE	T : 01 58 46 15 55 F : 01 58 46 15 59
SRA Nord-Est (DOPG)	Pôle Nord-Ouest – ZIPR1 Agence de la Biomedecine Parc Eurasanté 56 avenue Eugène Avinée 59120 LOOS Pôle Est - ZIPR2 Agence de la Biomedecine Faculté de médecine 9 avenue de la Forêt de Haye Bâtiment E 54519 VANDOEUVRE LES NANCY	T : 03 20 95 98 88 F : 03 20 32 93 64 T : 03 83 68 38 10 F : 03 83 68 38 19
SRA Sud-Est / La réunion (DOPG)	Pôle Sud-Méditerranée – ZIPR 4 Agence de la biomédecine Hôpital SALVATOR 249, Bd Sainte-Marguerite 13274 MARSEILLE CEDEX 09 Pôle Sud-Est – ZIPR 3 Agence de la biomédecine Home Lacassagne 162, avenue Lacassagne 69424 LYON CEDEX 03	T : 04 91 56 52 17/18 F : 04 91 56 52 04 T : 04 72 11 52 98 F : 04 72 11 52 35
SRA Grand Ouest (DOPG)	Pôle Ouest – ZIPR 6 Agence de la biomédecine CHRU Pontchaillou Bâtiment B2 Rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES cedex Pôle Sud-Ouest – ZIPR 5 Agence de la biomédecine Groupe Hospitalier Pellegrin-Le Tondu Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX cedex	T : 02 99 28 41 23 F : 02 99 54 53 00 T : 05 56 79 56 61 F : 05 56 79 56 87
DMS – Pôle sécurité-qualité	Agence de la Biomedecine Pôle Sécurité - Qualité (DMS) 1 avenue du Stade de France 93212 SAINT DENIS La Plaine Cedex	T : 01 55 93 64 53 F : 01 55 93 69 36
Registre France Greffe de Moelle	Agence de la Biomedecine 1 avenue du Stade de France 93212 SAINT DENIS La Plaine Cedex	T : 01 55 93 65 30/32 F : 01 49 98 37 14

QUE DECLARER EN BIOVIGILANCE ? 10 GRANDS PRINCIPES

- Les incidents et effets indésirables **graves**¹ susceptibles de mettre en jeu la **sécurité d'autres** receveurs ou donneurs, doivent être déclarés **immédiatement**.
- Les effets indésirables **inattendus** doivent être déclarés immédiatement, sous quinzaine ou dans le rapport annuel de synthèse en fonction de leur gravité.
- Les incidents occasionnant, ou susceptible d'occasionner, une **perte de chance** pour un receveur potentiel, un risque de **pénurie** ou un **risque pour un donneur** vivant lié par exemple à la nécessité de réitérer le prélèvement doivent être déclarés en biovigilance.
- Les non conformités survenues avant la validation finale des tissus, du lait ou des préparations de thérapie cellulaire ne sont à déclarer en biovigilance que sous réserve de répondre au point précédent. A défaut, ils seront uniquement gérés dans le cadre d'un **système de management de la qualité de la banque de tissus, du lactarium ou de l'unité de thérapie cellulaire** respectivement.
- Les effets indésirables survenus chez les receveurs et **liés ou susceptibles d'être liés au produit biologique ou aux activités de greffe** doivent être déclarés en biovigilance sans limite dans le temps.
- Les événements survenus chez les donneurs vivants et **susceptibles d'influer sur la qualité du don** doivent être déclarés en biovigilance sans limite dans le temps.
- Les **effets indésirables** survenus chez des receveurs de **greffons validés en dehors des spécifications** devront être déclarés immédiatement s'ils sont considérés comme graves¹ sinon au plus tard dans les 15 jours.
- Les incidents survenus au cours de la fabrication des produits thérapeutiques annexes ne seront à déclarer en biovigilance que si **les lots de PTA ont effectivement été libérés** et sont par conséquent susceptibles d'entraîner des incidents ou des effets indésirables.
- Les incidents mettant en cause des **dispositifs médicaux** utilisés pour le conditionnement ou le transport des greffons ne seront à déclarer en biovigilance que s'il y a une incidence sur le greffon lui-même et potentiellement chez le receveur. Par contre, ils devront systématiquement faire l'objet d'une déclaration de **matéiovigilance**.
- Indépendamment des précédents points, les notions de risque de récurrence et de conséquences potentielles pour les activités de greffes au sens large devront dans la mesure du possible être prises en compte et appréciées selon leur **impact potentiel** sur les donneurs, les greffons ou les receveurs.

* Voir Glossaire

¹ Intensité de l'effet indésirable supérieure ou égale à 3 (cf. fiche de déclaration de biovigilance et son guide de remplissage en annexe 1)

ANNEXE 8 : QUE DECLARER AVEC LES ORGANES ?

EXEMPLES D'INCIDENTS ET EFFETS INDESIRABLES A DECLARER				
		Déclaration biovigilance		
A -	INCIDENTS OU EFFETS INDESIRABLES (EI) SURVENANT AU MOMENT DU PRELEVEMENT OU SUR LE DONNEUR	OUI / NON	Immédiate*	dans les 15 jours
	1 - SELECTIONS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE			
	a) qualification biologique du donneur non conforme au décret n°2010-1625 du 23 décembre 2010	OUI	OUI	
	b) qualification clinique du donneur non conforme aux recommandations en vigueur	OUI	OUI	
	c) découverte fortuite d'un résultat virologique (autre que les virus mentionnés dans le décret n°2010-1625 du 23 décembre 2010), bactériologique ou fungique POSITIF sans manifestations cliniques chez le receveur	OUI	OUI	
	2 - AUTRES			
	a) typage HLA : erreur de typage ou d'identité du donneur	OUI	OUI	
	b) groupe sanguin : erreur du groupe sanguin donneur	OUI	OUI	
	3 - EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE DONNEUR...			
	...au cours ou au décours du prélèvement (dans les 8 jours)			
	a) EI grave ¹ , inattendu ou non, chez le donneur vivant pouvant avoir un impact sur la qualité du greffon prélevé et mettre en jeu la sécurité du receveur ou d'autres donneurs vivants	OUI	OUI	
	b) effet indésirable inattendu chez le donneur vivant	OUI		OUI
	...après le prélèvement (à plus long terme)			
	a) découverte fortuite, a posteriori , de toute pathologie ou suspicion de pathologie pouvant avoir un impact sur la qualité du greffon prélevé et donc sur le(s) receveur(s). Si effet indésirable chez le receveur, déclaration immédiate, sinon déclaration dans les 15 jours.	OUI	OUI	OUI
B -	INCIDENTS SUR LA CHAÎNE ALLANT DU DONNEUR AU RECEVEUR			
	1 - LES PRODUITS THERAPEUTIQUES ANNEXES (PTA)			
	a) lot considéré comme "suspect" par l'utilisateur	OUI	OUI	
	b) mauvaise utilisation, mauvaise conservation, délai de péremption dépassé : délai de déclaration à adapter si impact sur la qualité du greffon et effet indésirable chez le receveur	OUI		OUI
	c) bactériologie (virologie, parasitologie) positive du produit thérapeutique annexe AVEC effets indésirables chez le receveur : à adapter selon la gravité ²	OUI	OUI	OUI
	d) bactériologie (virologie, parasitologie) positive du produit thérapeutique annexe SANS effets indésirables chez le receveur	OUI		
	e) traçabilité PTA défectueuse	OUI		

	2 - LE CONDITIONNEMENT				
	a)	non conformité du conditionnement aux recommandations du fabricant	OUI		OUI
	b)	conditionnement (dispositif médical) défectueux	OUI		OUI
C -	INCIDENTS OU EFFETS INDESIRABLES (EI) SURVENANT AU MOMENT DE LA GREFFE OU SUR LE RECEVEUR				
	1 - DECES EN PER-OPERATOIRE OU PERI-OPERATOIRE		OUI	OUI	
	2 - ERREUR DE GROUPE SANGUIN, HLA...				
	a)	... entraînant le décès du receveur, ou la perte du greffon	OUI	OUI	
	b)	...sans conséquence pour le receveur	OUI		OUI
	3 - EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE RECEVEUR				
	... en per-opérateur ou péri-opérateur				
	a)	EI grave ¹ , inattendu ou non, pouvant mettre en jeu la sécurité d'autres receveurs	OUI	OUI	
	b)	EI inattendus	OUI		OUI
	...après la greffe (à plus long terme)				
	a)	symptomatologie post-greffe grave ¹ , inattendue ou non	OUI	OUI	

* : tolérance jusqu'à 48 heures

¹. Intensité de l'effet indésirable supérieure ou égale à 3 (cf annexe 1 : la fiche de biovigilance)

². Déclaration immédiate pour les effets indésirables graves et déclaration dans les 15 jours pour les effets indésirables non graves

ANNEXE 9 : QUE DECLARER AVEC LES TISSUS ?

EXEMPLES D'INCIDENTS ET EFFETS INDESIRABLES A DECLARER					
			Déclaration biovigilance		
A -	INCIDENTS OU EFFETS INDESIRABLES (EI) SURVENANT AU MOMENT DU PRELEVEMENT OU SUR LE DONNEUR		OUI / NON	Immédiate*	dans les 15 jours
	1 -	SELECTIONS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE SI LIBERATION DU GREFFON			
	a)	qualification biologique du donneur non conforme au décret n°2010- 1625 du 23 décembre 2010	OUI	OUI	
	b)	qualification clinique du donneur non conforme aux recommandations en vigueur	OUI	OUI	
	c)	découverte fortuite d'un résultat virologique (autre que les virus mentionnés dans le décret n°2010-1625 du 23 décembre 2010), bactériologique ou fungique POSITIF	OUI	OUI	
	2 -	EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE DONNEUR			
	...au cours ou au décours du prélèvement (dans les 8 jours)				
	a)	EI grave ¹ , inattendu ou non, chez un donneur vivant pouvant mettre en jeu la sécurité d'autres patients, donneurs ou receveurs	OUI	OUI	
	b)	autre effet indésirable inattendu	OUI		OUI
	... après le prélèvement (à plus long terme)				
	a)	découverte fortuite a posteriori de toute pathologie ou suspicion de pathologie pouvant avoir un impact sur la qualité du greffon prélevé et donc sur le(s) receveur(s) effectif(s) ou potentiel(s). Si effet indésirable chez le receveur, déclaration immédiate, sinon déclaration dans les 15 jours.	OUI	OUI	OUI
B -	INCIDENTS SUR LA CHAINE ALLANT DU DONNEUR AU RECEVEUR				
	1 -	LA CONSERVATION			
	a)	incident lors de la conservation du greffon : à déclarer seulement si greffon libéré et délai de déclaration à adapter si impact ou non chez le receveur	OUI		OUI
	2 -	LES PRODUITS THERAPEUTIQUES ANNEXES (PTA)			
	a)	lot considéré comme "suspect" par l'utilisateur	OUI	OUI	
	b)	mauvaise utilisation, mauvaise conservation, délai de péremption dépassé : délai de déclaration à adapter si impact sur la qualité du greffon et effet indésirable chez le receveur	OUI		OUI
	c)	bactériologie (virologie, parasitologie) positive du produit thérapeutique annexe AVEC effets indésirables chez le receveur : à adapter selon la gravité ²	OUI	OUI	OUI
	d)	bactériologie (virologie, parasitologie) positive du produit thérapeutique annexe SANS effets indésirables chez le receveur	OUI		
	3 -	LE CONDITIONNEMENT			
	a)	non conformité du conditionnement aux recommandations avec impact sur le greffon	OUI		OUI
	b)	conditionnement (dispositif médical) défectueux avec impact sur le greffon	OUI		OUI

	4 - LE TRANSPORT				
	a)	incident lors du transport : délai de déclaration à adapter si impact ou non chez le receveur	OUI		OUI
	5 - LA QUALITE DU GREFFON				
	a)	greffon libéré en dehors des spécifications : délai de déclaration à adapter si impact ou non chez le receveur	OUI		OUI
	6 - LA TRACABILITE				
	a)	traçabilité du greffon défectueuse : délai de déclaration à adapter si impact possible sur d'autres patients	OUI	OUI	OUI
	b)	traçabilité PTA défectueuse	OUI		
C -	INCIDENTS OU EFFETS INDESIRABLES (EI) SURVENANT AU MOMENT DE LA GREFFE OU SUR LE RECEVEUR				
	1 - PERTE DU GREFFON				
	a)	validé par la banque de tissus	OUI		OUI
	2 - LA GREFFE				
	a)	erreur d'attribution	OUI	OUI	
	3 - EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE RECEVEUR				
	... au cours ou au décours de la greffe (dans les 8 jours)				
	a)	EI grave ¹ , inattendu ou non, pouvant mettre en jeu la sécurité d'autres receveurs	OUI	OUI	
	b)	EI inattendus	OUI		OUI
	...après la greffe (à plus long terme)				
	a)	symptomatologie post-greffe grave ¹ , inattendue ou non	OUI	OUI	
	b)	mauvaise ou non prise de greffe	OUI		OUI

* : tolérance jusqu'à 48 heures

¹. Intensité de l'effet indésirable supérieure ou égale à 3 (cf annexe 1 : la fiche de biovigilance)

². Déclaration immédiate pour les effets indésirables graves et déclaration dans les 15 jours pour les effets indésirables non graves

ANNEXE 10 : QUE DECLARER AVEC LES PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE ?

EXEMPLES D'INCIDENTS ET EFFETS INDESIRABLES A DECLARER					
			Déclaration biovigilance		
A -	INCIDENTS OU EFFETS INDESIRABLES (EI) SURVENANT AU MOMENT DU PRELEVEMENT OU SUR LE DONNEUR		OUI / NON	Immédiate*	dans les 15 jours
	1 - SELECTIONS CLINIQUE ET BIOLOGIQUE SI LIBERATION DU GREFFON				
	a)	qualification biologique du donneur non conforme au décret n°2010- 1625 du 23 décembre 2010)	OUI	OUI	
	b)	qualification clinique du donneur non conforme aux recommandations en vigueur	OUI	OUI	
	c)	découverte fortuite d'un résultat virologique (autre que les virus mentionnés dans le décret n°2010-1625 du 23 décembre 2010), bactériologique ou fungique POSITIF	OUI	OUI	
	2 - AUTRES				
	a)	erreur dans le typage HLA : délai de déclaration à adapter selon si impact ou non chez le receveur	OUI		OUI
	b)	erreur de groupe sanguin (donneurs étrangers)	OUI	OUI	
	3 - EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE DONNEUR				
	...au cours ou au décours du prélèvement (dans les 8 jours)				
	a)	EI grave ¹ , inattendu ou non, chez un donneur (lors de la cytophérèse ou autre) pouvant mettre en jeu la sécurité d'autres patients, donneurs ou receveurs	OUI	OUI	
	b)	autre effet indésirable inattendu	OUI		OUI
	... après le prélèvement (à plus long terme)				
	a)	découverte fortuite a posteriori de toute pathologie ou suspicion de pathologie pouvant avoir un impact sur la qualité du greffon prélevé et donc sur le receveur effectif ou potentiel. Si effet indésirable chez le receveur, déclaration immédiate, sinon déclaration dans les 15 jours.	OUI	OUI	OUI
B -	INCIDENTS SUR LA CHAINE ALLANT DU DONNEUR AU RECEVEUR				
	1 - LA CONSERVATION				
	a)	incident lors de la conservation du greffon : à déclarer seulement si greffon libéré et délai de déclaration à adapter si impact ou non chez le receveur	OUI		OUI
	2 - LES PRODUITS THERAPEUTIQUES ANNEXES (PTA)				
	a)	lot considéré comme "suspect" par l'utilisateur	OUI	OUI	
	b)	mauvaise utilisation, mauvaise conservation, délai de péremption dépassé : délai de déclaration à adapter si impact sur la qualité du greffon et effet indésirable chez le receveur	OUI		OUI
	c)	bactériologie (virologie, parasitologie) positive du produit thérapeutique annexe AVEC effets indésirables chez le receveur : à adapter selon la gravité ²	OUI	OUI	OUI
	d)	bactériologie (virologie, parasitologie) positive du produit thérapeutique annexe SANS effets indésirables chez le receveur	OUI		

C -	3 - LE CONDITIONNEMENT				
	a)	non conformité du conditionnement aux recommandations avec impact sur le greffon	OUI		OUI
	b)	conditionnement (dispositif médical) défectueux avec impact sur le greffon	OUI		OUI
	4 - LE TRANSPORT				
	a)	incident lors du transport : délai de déclaration à adapter si impact ou non chez le receveur	OUI		OUI
	5 - LA QUALITE DU GREFFON				
	a)	greffon libéré en dehors des spécifications : délai de déclaration à adapter si impact ou non chez le receveur	OUI		OUI
	6 - LA TRACABILITE				
	a)	traçabilité du greffon défectueuse : délai de déclaration à adapter si impact possible sur d'autres patients	OUI	OUI	OUI
	b)	traçabilité PTA défectueuse	OUI		
	INCIDENTS OU EFFETS INDESIRABLES (EI) SURVENANT AU MOMENT DE LA GREFFE OU SUR LE RECEVEUR				
	1 - PERTE DU GREFFON				
	a)	validé par l'unité de thérapie cellulaire	OUI		OUI
	b)	autre :	OUI		OUI
	2 - LA GREFFE				
	a)	erreur d'attribution	OUI	OUI	
	3 - EFFETS INDESIRABLES CHEZ LE RECEVEUR				
	... au cours ou au décours de la greffe (dans les 8 jours)				
	a)	EI grave ¹ , inattendu ou non, pouvant mettre en jeu la sécurité d'autres receveurs	OUI	OUI	
	b)	EI inattendus	OUI		OUI
	...après la greffe (à plus long terme)				
	a)	symptomatologie post-greffe grave ¹ , inattendue ou non	OUI	OUI	
	c)	mauvaise ou non prise de greffe	OUI		OUI

* : tolérance jusqu'à 48 heures

¹. Intensité de l'effet indésirable supérieure ou égale à 3 (cf annexe 1 : la fiche de biovigilance)

². Déclaration immédiate pour les effets indésirables graves et déclaration dans les 15 jours pour les effets indésirables non graves

ABREVIATIONS

ABM	Agence de la Biomédecine
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
BT	Banque de tissus
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CLB	Correspondant Local de Biovigilance
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP	Code de la santé publique
ES	Etablissement de Santé
FGM	France Greffe de Moelle
HLA	Human Leucocyte Antigen (typage d'antigènes leucocytaires)
MTI	Médicament de thérapie innovante (Advanced therapy medicinal product)
PMO	Prélèvement Multi-Organes
PPM	Prélèvement Post-Mortem
PTA	Produit Thérapeutique Annexe
RFGM	Registre France Greffe de Moelle
SRA	Service de Régulation et d'Appui (de l'Agence de la biomédecine)
UTC	Unité de thérapie cellulaire

GLOSSAIRE

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (AFSSAPS)

Etablissement public de l'Etat à caractère administratif, placé sous tutelle du ministre chargé de la santé. Son champ de compétence s'étend à l'ensemble des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme, y compris les produits à finalité cosmétique.

Pour ces produits, l'Afssaps assure cinq missions principales :

- l'évaluation,
- le contrôle,
- l'inspection,
- la vigilance,
- l'information des professionnels de santé et du public.

Elle dispose d'un pouvoir de police sanitaire (ensemble des moyens juridiques et matériels ayant pour but d'assurer la sécurité sanitaire).

Elle organise et coordonne la mise en œuvre des systèmes de vigilance relatifs aux produits de santé, en particulier par le recueil et l'évaluation des informations concernant les effets indésirables liés à l'utilisation de ces produits et assure la fonction d'alerte sanitaire en cas de risque pour la santé publique.

ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION (AMP)

L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception *in vitro*, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle, ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis de l'agence de la biomédecine (Art L.2141-1 du Code de la santé publique).

Elle est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objet de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué ou d'éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité (Art. L. 2141-2 du Code de la santé publique).

DISTRIBUTION EN DEHORS DES SPECIFICATIONS

Un greffon peut être validé et distribué par la personne responsable même s'il ne répond pas aux spécifications précisées dans les procédés/produits autorisés par l'Afssaps. Cette dérogation sera notamment discutée avec le clinicien en charge de la greffe sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

EFFET INDESIRABLE (article R.1211-31 du code de la santé publique)

Manifestation nocive et non recherchée, survenant chez un patient, donneur vivant ou receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou une activité relevant du champ de la biovigilance.

Exemples : allergie à un PTA, malaise lors d'une cytophérèse, excipient entraînant fièvre, frissons, ou douleur, érythème au site d'injection, kératite après greffe de cornée, échec de greffe...

Le niveau de **gravité** de l'effet indésirable est établi selon le score mentionné dans la fiche de biovigilance :

- niveau 1- Négligeable : Manifestations clinique ou biologique ne nécessitant aucune prise en charge ou traitement médical
- niveau 2- Modérée : Manifestations clinique ou biologique sans menace vitale à court ou long terme et ne nécessitant pas d'hospitalisation

- niveau 3- Sévère : Manifestations clinique ou biologique 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.
- niveau 4- Majeure : Menace vitale immédiate
- niveau 5- Décès

Les niveaux supérieurs ou égaux à 3 sont considérés comme grave.

Exemples : transmission d'une maladie infectieuse (paludisme) (niveau 3 voire 4), choc anaphylactique (niveau 4), décès (niveau 5)...

INCIDENT (article R.1211-31 du code de la santé publique)

Défaillance ou altération d'un élément isolé, d'un processus ou d'un système, liée aux activités entrant dans le champ de compétence de la biovigilance et susceptible d'entraîner un effet indésirable chez le patient, le donneur vivant ou le receveur.

Exemple : Découverte en post-greffe d'un résultat de contrôle de cornée mettant en évidence une contamination bactériologique

Est considéré comme **grave** :

- tout incident pouvant entraîner un effet indésirable grave ;
- tout incident susceptible de se reproduire et d'occasionner des conséquences potentielles importantes chez les patients ou le stock de greffons.

Exemple : perte de la totalité du stock de CSH conservées en cuve d'azote en raison du dysfonctionnement de l'alarme de niveau.

PRODUITS CELLULAIRES A FINALITE THERAPEUTIQUE (article L.1243-1 du code de la santé publique)

A l'exception des produits sanguins labiles, sont des produits cellulaires à finalité thérapeutique les cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de transformation, y compris leurs dérivés.

Lorsque ces produits cellulaires à finalité thérapeutique sont des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement ou s'ils sont utilisés dans le cadre d'une recherche biomédicale, ils sont régis par les dispositions du titre II du livre Ier de la cinquième partie. Ils entrent dans le champ de la pharmacovigilance.

Dans les autres cas, ce sont **des préparations de thérapie cellulaire** soumises au dispositif de la biovigilance.

Exemple : thérapie substitutive par cellules souches hématopoïétiques, DLI...

PRODUITS THERAPEUTIQUES ANNEXES (article R.1211-31 du code de la santé publique)

Les produits thérapeutiques annexes sont définis comme tout produit, à l'exception de dispositifs médicaux, entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation.

Selon les cas, ces produits peuvent avoir reçu une autorisation de PTA ou avoir fait l'objet d'un marquage CE par le fabricant au titre de la directive sur les dispositifs médicaux, ce sera le cas notamment des milieux de conservation des organes, des cornées mais également des milieux utilisés en assistance médicale à la procréation. Ils peuvent également posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) tels que l'albumine, les facteurs de croissance, les antibiotiques présents dans les milieux de culture des cellules.

RESIDUS OPERATOIRES

Ils désignent les tissus, cellules et produits du corps humain recueillis à l'occasion d'une intervention médicale lorsqu'ils sont conservés en vue d'une utilisation ultérieure (arrêté du 1^{er} avril 1997).

Ils sont prélevés **en premier lieu pour le bénéfice direct du patient opéré** et peuvent être utilisés à des fins scientifiques ou thérapeutiques. Dans ce dernier cas, ils doivent obligatoirement être adressés à une banque de tissus autorisée (exemples : membranes amniotiques, têtes fémorales).

Les règles de sécurité sanitaire applicables en cas de prélèvement de résidus opératoires sont identiques à celles effectuées lors des prélèvements de tissus sur une personne décédée.

TISSUS

Les tissus sont définis comme toute partie constitutive du corps humain constitué de cellules (directive 2004/23/CE).

Exemples : os, peau, valves cardiaques, cornées, tendons, artères, veines, membrane amniotique...

TRAÇABILITE

On entend par traçabilité l'ensemble des informations et des mesures permettant de suivre et de retrouver rapidement chacune des étapes allant de l'examen clinique du donneur à l'utilisation thérapeutique de cet élément ou produit du corps humain en passant par le prélèvement, la transformation, la conservation, la validation, le transport et la distribution à un patient.

La traçabilité, établie à partir d'une codification préservant l'anonymat des personnes pour les dons allogéniques, permet d'établir un lien entre le donneur et le ou les receveur(s).

REGLEMENTATION APPLICABLE

Textes généraux

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

Décision du 16 novembre 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

Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire

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).

Directive 2006/86/CE de la commission du 24 octobre 2006 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

Décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires)

Directive 2006/17/CE de la commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine

Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et modifiant le code de la santé publique (partie réglementaire)

Décret n° 2005-1391 du 8 novembre 2005 relatif au transfert à l'Agence de la biomédecine du fichier des donneurs tenu par l'association France greffe de moelle

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 (partie réglementaire)

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

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 cellules humains

Décret n° 2003-1206 du 12 décembre 2003 portant organisation de la biovigilance et modifiant le code de la santé publique (partie réglementaire)

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

Textes en rapport avec les organes

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

Arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée

Textes en rapport avec les tissus

Décret no 2008-968 du 16 septembre 2008 relatif aux conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits

Arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des tissus et des cellules pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé

Arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à de fins thérapeutiques

Arrêté du 1^{er} avril 1997 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à de fins thérapeutiques

Textes en rapport avec les produits de thérapie cellulaire

Décret no 2008-968 du 16 septembre 2008 relatif aux conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits

Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, de cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines à des fins thérapeutiques



L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

143/147, boulevard Anatole France – F-93285 Saint-Denis Cedex – tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 – fax +33 (0) 1 55 87 30 12
www.afssaps.fr