

Version 1.0

GUIDE DE BIOVIGILANCE 2016

PREAMBULE	3
GENERALITES.....	5
Le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation	6
Les définitions du décret	7
Les produits et les activités de santé concernés	9
LES ACTEURS DE LA BIOVIGILANCE	10
Les professionnels de santé	10
Les établissements de santé et les autres organismes.....	10
Le correspondant local de biovigilance	11
L'Agence de la biomédecine.....	12
Le Pôle Sécurité-Qualité	12
Les autres interlocuteurs au sein de l'Agence de la biomédecine	13
Les experts externes.....	13
L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	13
Les agences régionales de santé (ARS).....	13
Les autres vigilances.....	14
Récapitulatif sur les différents acteurs de la biovigilance	15
LA BIOVIGILANCE	16
Le système local de biovigilance	16
Identification des établissements et organismes concernés.....	16
La surveillance, le signalement et la déclaration d'un évènement indésirable.....	18
L'enquête de biovigilance.....	20
Le rapport d'activité du CLB	21
Récapitulatif sur les différentes actions du CLB	22
Moyens et outils du CLB	22
Le système national de biovigilance.....	24
Les comités de vigilance COVI	25
Les groupes de travail « référentiels »	25
Le rapport d'activité de biovigilance de l'Agence de la biomédecine	26
Animation du réseau, le bulletin d'informations	26
Annexe 1 : La fiche de biovigilance (1.0)	27
Annexe 2 : les liens utiles du CLB	32
Annexe 3 : La problématique Organes	33

Annexe 4 : La problématique Tissus.....	37
Annexe 5 : La problématique Cellules et Préparations de thérapie cellulaire	40
Annexe 6 : La problématique Lait	44
Annexe 7 : L’alerte en cas de risque immédiat pour autrui.....	47
Annexe 8 : Coordonnées.....	48
Annexe 9 : Vade-mecum du CLB	50
Annexe 10 : Les différentes applications informatiques de l’Agence de la biomédecine.....	51
Règlementation applicable.....	53

PREAMBULE

La loi de modernisation de notre système de santé (n°2016-41 du 26 janvier 2016 - art.173) confie la mise en œuvre du dispositif de biovigilance pour les organes, les tissus, les cellules et les préparations de thérapie cellulaire et le lait maternel à usage thérapeutique à l'Agence de la biomédecine.

Ce dispositif de vigilance relevait de la compétence de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui a contribué depuis 2003 à sa mise en place et à son organisation au sein du territoire français.

C'est pour tendre à une organisation optimisée de cette vigilance qu'elle a été transférée à l'Agence de la biomédecine qui pilotait déjà un autre dispositif national de vigilance dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation. En effet, l'Agence de la biomédecine apporte à ce dispositif sa connaissance des produits et des métiers de la greffe.

Ce nouveau dispositif s'appuie sur l'expérience de 13 ans de biovigilance et prend en compte les difficultés qui ont été rencontrées par les régulateurs et les professionnels au cours de cette période.

Le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 modifie le champ de la biovigilance en révisant d'une part les définitions des incidents et des effets indésirables ainsi que ce qu'il conviendra de déclarer à l'Agence de la biomédecine et en renforçant d'autre part la surveillance des professionnels de santé sur certains effets indésirables attendus et acceptables au regard du bénéfice de l'acte thérapeutique réalisé dans une indication thérapeutique donnée.

Le dispositif de surveillance qui se mettra en place progressivement viendra en complément des déclarations effectuées des incidents graves et des effets indésirables inattendus. Il nécessitera la publication par l'Agence de la biomédecine de référentiels précisant les événements attendus devant faire l'objet d'une surveillance spécifique. Ces référentiels seront élaborés sur la base des données de la littérature, en lien avec les sociétés savantes.

Dans l'attente de la publication de ces référentiels, **tous les effets indésirables observés chez les patients, les receveurs ou les donneurs, lors des activités de prélèvement ou de greffe devront être considérés comme inattendus et faire l'objet d'une déclaration sans délai à l'Agence de la biomédecine par le correspondant local de biovigilance**

Ce nouveau dispositif est présenté dans ce guide publié par l'Agence de la biomédecine. Les correspondants locaux de biovigilance restent le socle du dispositif et sont les contacts privilégiés de l'ensemble des acteurs impliqués dans le dispositif. Toutefois, ce guide a été préparé à l'attention de l'ensemble des professionnels concernés par la biovigilance : les équipes de prélèvement ou de collecte, les équipes de préparation (transformation, conservation...) et les équipes de greffe ou d'administration. Il a été construit comme un outil pédagogique et pratique pour tous ces intervenants.

Ainsi ce nouveau dispositif proposé aux professionnels par le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 installe la biovigilance au sein du dispositif d'amélioration continue de la qualité et de la gestion des risques. Il permet aux professionnels impliqués de prendre en compte les retours d'expérience pour l'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients et des donneurs

Anne COURREGES

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a horizontal line that extends to the right and slightly upwards.

Directrice Générale

GENERALITES

La **biovigilance** est une vigilance complexe portant à la fois sur des produits issus du corps humain et sur des activités allant de la sélection des donneurs d'organes, de tissus, de cellules et de lait maternel au suivi post-administration ou post-greffe de ces produits (Cf. Figure 1). Elle a la particularité de s'exercer sur des domaines médicaux hétérogènes présentant des risques variés en lien avec des activités thérapeutiques non systématiquement standardisées et en constante évolution.

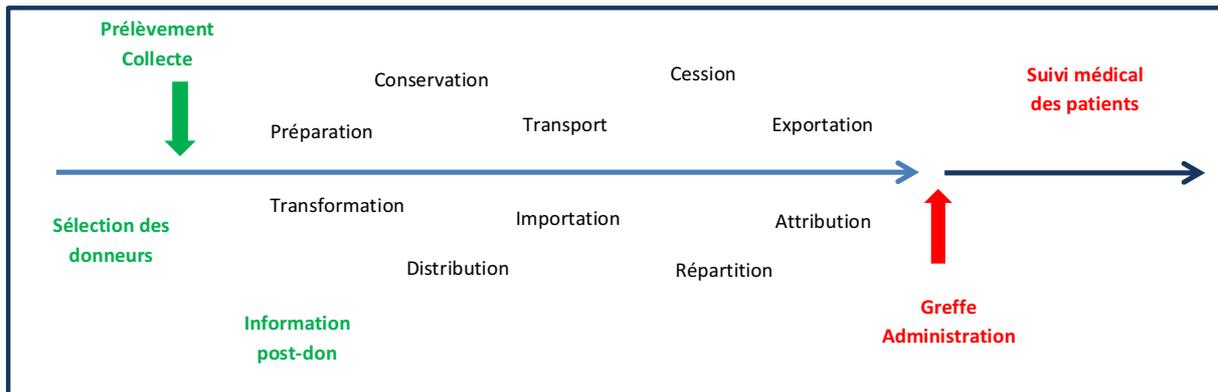


Figure 1: De la sélection des donneurs au suivi post-administration ou post-greffe des patients ou receveurs

Indépendamment du large champ médical couvert par la biovigilance, sa spécificité tient au fait que les déclarations ont le plus souvent des conséquences pour un donneur ou un receveur, et seulement exceptionnellement pour plusieurs donneurs ou receveurs. Par ailleurs, l'évaluation des déclarations peut s'avérer difficile puisqu'elles sont liées aux indications de l'administration ou de la greffe et qu'il existe souvent des comorbidités associées.

Le nouveau dispositif prévu par le décret relatif à la biovigilance (**Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016**), introduit un système davantage axé sur la **surveillance** par les professionnels de santé de certains effets indésirables attendus et acceptables au regard du bénéfice de l'acte thérapeutique dans une indication donnée. Ce dispositif de surveillance viendra en complément des déclarations effectuées au fil de l'eau concernant les incidents graves et les effets indésirables inattendus. Il se mettra en place progressivement, au fur et à mesure de la publication par l'Agence de la biomédecine de **référentiels** établis avec les sociétés savantes listant, par indications thérapeutiques, les réactions nocives dont les fréquences de survenues devront être surveillées.

Ce principe de déclarations immédiates par le correspondant local associé à une surveillance continue par les professionnels permettra de disposer d'un dispositif à la fois plus fonctionnel (les incidents graves et les effets indésirables restant à déclarer sans délai) et plus efficient (les déclarations réceptionnées auront toutes vocation à faire l'objet d'investigations destinées à discuter de l'opportunité de mettre en œuvre des mesures correctives) dans le but d'améliorer les pratiques professionnelles et d'assurer in fine une meilleure qualité et sécurité de la prise en charge des donneurs et des patients.

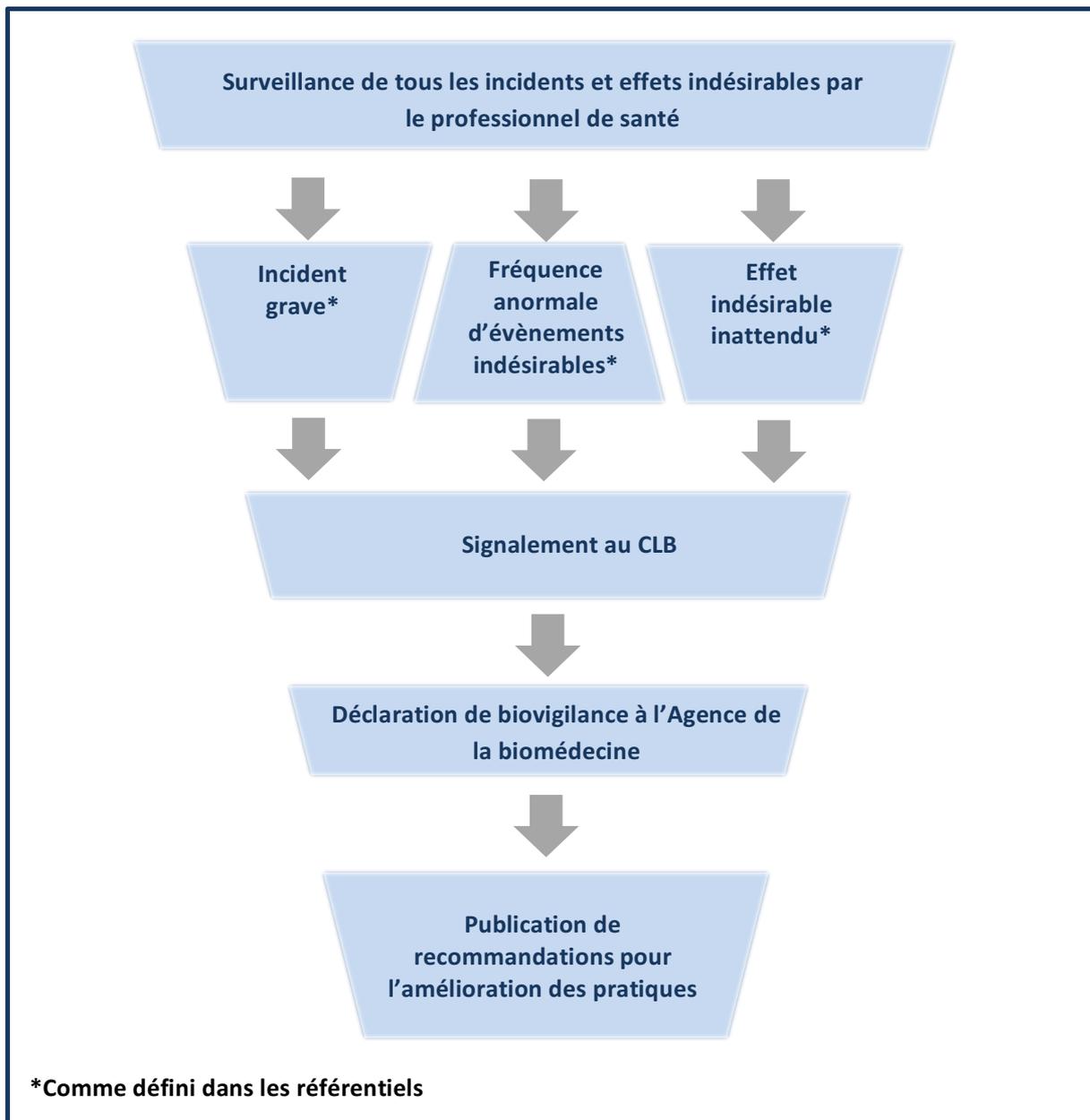


Figure 2: La pyramide de la biovigilance

Le décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation

Il précise le transfert de la biovigilance de l'Agence nationale des médicaments et des produits santé (ANSM) à l'Agence de la biomédecine. Il redéfinit le champ d'application de celle-ci et installe les correspondants locaux de biovigilance et tous les professionnels de santé au centre du dispositif.

Il fixe les principes de la biovigilance que sont la surveillance, le signalement, la déclaration, l'analyse et l'investigation.

Le but :

Obtenir un système de biovigilance fonctionnel et efficient recueillant l'adhésion des professionnels afin d'accroître les déclarations de biovigilance dans les domaines de la greffe d'organes, de tissus, de cellules, de préparation de thérapie cellulaire ainsi que de l'administration à usage thérapeutique du lait maternel dans le but d'améliorer les pratiques professionnelles et d'assurer in fine une qualité et une sécurité de la prise en charge des patients et des donneurs.

Les définitions du décret

Elles concernent :

→ Les donneurs d'éléments ou de produits du corps humain, les patients concernés par un usage autologue et les receveurs de produits allogéniques qui ont bénéficié d'une greffe ou d'une administration à des fins thérapeutiques de ces éléments, produits et dérivés ;

→ Les éléments et produits du corps humain et leurs dérivés utilisés à des fins thérapeutiques.

Le terme **d'évènement indésirable** est utilisé comme terme global pour **effet indésirable** et **incident**.

Incident (survenant sur la chaîne allant du prélèvement à l'administration ou la greffe):

Accident ou erreur lié aux activités portant sur les éléments ou produits issus du corps humain entraînant ou susceptible d'entraîner:

- un effet indésirable chez les personnes mentionnées ci-dessus ;
- une perte de l'élément ou du produit issu du corps humain ;
- un défaut de qualité ou de sécurité de l'élément ou du produit issu du corps humain.

Incident grave:

- Tout incident entraînant ou susceptible d'entraîner :
 - Un effet indésirable grave ou un effet indésirable inattendu chez les personnes mentionnées ci-dessus ;
 - Une perte importante de l'élément ou du produit issu du corps humain empêchant la réalisation de la greffe ou de l'administration du produit ;
- Toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus ;
- Toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des patients et des receveurs.

Effet indésirable (survenant sur les personnes) : Réaction nocive survenant chez les personnes mentionnées ci-dessus liée ou susceptible d'être liée à un élément ou un produit du corps humain ou aux activités mentionnées ci-dessus.

Effet indésirable grave : Effet indésirable ayant entraîné la mort ou ayant mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité, ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide.

Effet indésirable inattendu : Effet indésirable grave ou non grave dont la nature, la sévérité, l'évolution n'est pas attendu au regard des critères définis par l'Agence de la biomédecine ou compte-tenu de l'état de santé des personnes mentionnées ci-dessus.

Surveillance : Le fait pour les professionnels intervenant dans les activités concernées par la biovigilance d'enregistrer tous les incidents et effets indésirable.

Signalement : Le fait pour les professionnels intervenant dans les activités concernées par la biovigilance d'informer le correspondant de tout incident grave ou effet indésirable inattendu qu'ils ont repéré dans leur mission de surveillance.

Déclaration : Le fait de porter à la connaissance de l'Agence de la biomédecine au moyen d'une déclaration les éléments d'informations relatifs aux incidents graves ou effets indésirables inattendus.

Afin de déterminer ce qui **attendu** il est nécessaire de mettre en place des **référentiels** d'effets indésirables préalablement listés.

Il faudra donc :

- Connaître les **étapes du processus** mis en œuvre ;
- **Compiler** l'ensemble des effets indésirables observés à chaque étape du processus;
- **Hiérarchiser** ces effets indésirables en fonction de leur criticité ;
- Pondérer cette hiérarchisation par le niveau d'acceptabilité d'un **collège de professionnels**;
- Définir, en fonction de leur impact en santé publique, la **méthode de surveillance** à mettre en œuvre localement.

L'ensemble (liste des effets indésirables à chaque étape, fréquence de survenue, gravité type, impact en matière de santé publique et modalités de surveillance) est fixé par décision du directeur général de l'Agence de la biomédecine publié sous forme d'un référentiel d'effets attendus pour chaque indication.



En l'absence de publication de référentiel dans une indication donnée, tout effet indésirable devra être considéré comme « inattendu » et faire l'objet d'une déclaration immédiate à l'Agence de la biomédecine.

Les produits et les activités de santé concernés

Produits de santé relevant de la biovigilance	Produits ne relevant pas de la biovigilance
<ul style="list-style-type: none"> • Les organes et tissus issus du corps humain et utilisés dans les activités de routine, à des fins thérapeutiques chez l'homme, ainsi que leurs dérivés ; • Les cellules issues du corps humain et utilisées dans les activités de routine, à des fins thérapeutiques chez l'homme, ainsi que leurs dérivés ; • Les préparations de thérapie cellulaire utilisées dans des activités de routine ; • Les organes, tissus et cellules utilisés en tant que matière première pour incorporation dans un dispositif médical ou un médicament de thérapie innovante ; • Le lait maternel à usage thérapeutique ; • Les dispositifs médicaux implantables incorporant des éléments et produits issus du corps humain. <p>Remarque : Les cellules validées pour un usage thérapeutique par une unité de thérapie cellulaire prennent la dénomination de préparation de thérapie cellulaire.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les gamètes, embryons, tissus germinaux (AMP vigilance) ; • Les organes, tissus, préparations de thérapie cellulaire, lait maternel à usage thérapeutique faisant l'objet d'une recherche biomédicale (vigilances des essais cliniques) ; • Les médicaments de thérapie innovante contenant des cellules ou des tissus(MTI), d'origine humaine ou xénogénique, soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM- pharmacovigilance) ou utilisés dans le cadre d'un essai clinique (vigilance des essais cliniques) ; • Les produits ou éléments du corps humain utilisés dans un cadre autologue et dans un même temps opératoire (vigilance des actes de soin) ; • Tout autre dispositif médical (matéiovigilance) ; • Le sang et les produits sanguins labiles (hémovigilance) • Les médicaments biologiques : médicaments dérivés du sang, protéines d'extraction (pharmacovigilance) ; • Les dispositifs médicaux de diagnostics in vitro (réactovigilance) ; • Les produits cosmétiques et produits de tatouages à visée esthétique (cosmétovigilance) ;
Activités relevant de la biovigilance	Activités ne relevant pas de la biovigilance
<ul style="list-style-type: none"> • Le prélèvement d'organes, tissus, cellules que ce soit en tant que matière première pour l'obtention de médicament ou de dispositifs médicaux ou pour des activités de routine ou de recherches biomédicales • La collecte de résidus opératoires et de lait maternel à usage thérapeutique • Le transport, la préparation, le traitement, la conservation, le distribution, la cession, la délivrance, l'importation, l'exportation des organes, tissus et dérivés, cellules et préparations de thérapie cellulaire et du lait maternel à usage thérapeutique lors des activités de routine • L'administration ou la greffe des organes, tissus et dérivés, préparations de thérapie cellulaire et du lait maternel à usage thérapeutique lors des activités de routine 	<ul style="list-style-type: none"> • Les essais cliniques faisant intervenir des organes, des tissus, des préparations de thérapie cellulaire ou du lait maternel (vigilances des essais cliniques)

LES ACTEURS DE LA BIOVIGILANCE

Les professionnels de santé

Tous les professionnels de santé prenant en charge les patients, les donneurs ou les receveurs ou participant à la mise à disposition des produits issus du corps humain pour un usage thérapeutique, ont un rôle essentiel dans le dispositif de biovigilance. Ce sont eux qui auront vocation à surveiller et, le cas échéant à signaler au correspondant local de leur établissement, ou à défaut à déclarer directement à l'Agence de la biomédecine, dans le cas des professionnels de ville, par exemple, les effets indésirables et les incidents dont ils auront eu connaissance.

Les professionnels de santé exerçant dans un établissement de santé (ES) seront aussi amenés à surveiller les fréquences de survenue des incidents et des effets indésirables attendus au regard des critères et seuils décrits dans les référentiels élaborés par l'Agence de la biomédecine. Aussi, leur participation et leur adhésion au dispositif est indispensable. Plus le processus de biovigilance est respecté, plus les événements indésirables déclarés sont représentatifs des risques associés aux pratiques mises en œuvre localement et sur le territoire national.

Par ailleurs, ce suivi local des indicateurs de biovigilance est un outil de pilotage et de gestion de la sécurité des soins et permet aux professionnels à la fois une amélioration de leurs pratiques, la mise en place de procédures plus adaptées et une meilleure transparence dans l'information délivrée aux patients sur les risques liés aux activités de prélèvement, d'administration ou de greffe de produits issus du corps humain.

Les établissements de santé et les autres organismes

Sont concernés par la biovigilance, les établissements de santé, les établissements de transfusion sanguine ainsi que toute autre structure publique ou privée exerçant des activités impliquant des éléments, produits et dérivés du corps humains utilisés à des fins thérapeutiques, à savoir leur prélèvement ou leur collecte, leur préparation, leur transformation, leur conservation, leur transport, leur distribution, leur délivrance, leur cession, leur importation, leur exportation, leur répartition, leur attribution, leur greffe ou leur administration.

Ce sont :

- Les centres hospitaliers exerçant une activité de prélèvement, de greffe ou d'administration de produits issus du corps humain ;
- Les établissements de santé participant à la collecte de résidus opératoires ou de lait maternel à usage thérapeutique ;
- Les banques de tissus, les unités de thérapie cellulaire et les lactariums.

L'implication des établissements de santé dans le processus de biovigilance fait partie intégrante de leur mission de santé publique visant à garantir la sécurité sanitaire, à élaborer et à mettre en œuvre une **politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et une gestion des risques** visant à prévenir et traiter les événements indésirables liés à leurs activités. Cette **surveillance** permet d'identifier tout incident grave et effet indésirable inattendu afin de procéder à leur **signalement** et de travailler en lien avec la direction qualité de leur établissement.

Il doit être désigné **au moins un correspondant local de biovigilance et un suppléant par établissement et organisme**. Il est toutefois recommandé de nommer un correspondant différent pour chacun des champs de la biovigilance qui ont été désignés : organes (prélèvement et greffe), cellules et produits de thérapie cellulaire, tissus et lait.

Le responsable de la structure où ils exercent leurs fonctions, doit communiquer leur identité, qualité, expérience et coordonnées à l'Agence de la biomédecine dès leur désignation.

Le correspondant local de biovigilance

Le correspondant local de biovigilance est la pierre angulaire du dispositif de biovigilance au sein d'un établissement de santé. Il est recommandé que le **correspondant local de biovigilance** forme avec son **suppléant** une **équipe complémentaire**. A titre d'exemple, l'un pourrait être un membre de l'équipe clinique et l'autre un membre de l'équipe de préparation notamment pour les tissus, cellules et le lait ou pour les organes, l'un pourrait être un membre de l'équipe de prélèvement et l'autre un membre de l'équipe de coordination afin d'assurer une complémentarité.

Le CLB désigné doit être **médecin**. En l'absence de médecin, il peut être pharmacien ou infirmier s'il dispose d'une expérience d'au moins 3 ans dans les domaines de compétence de la biovigilance. Il est recommandé par ailleurs que le CLB puisse bénéficier d'une formation à la qualité et à la gestion des risques.

Le CLB est chargé de :

- S'assurer de la mise en place d'une surveillance des incidents et des effets indésirables par les professionnels de santé dans son établissement ;
- Recueillir, conserver et rendre accessible les informations qui lui sont communiquées relatives aux incidents et aux effets indésirables ;
- Identifier et déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine les incidents graves et les effets indésirables inattendus ;
- Informer, le cas échéant, les autres correspondants locaux de biovigilance ;
- Informer les correspondants des autres vigilances si d'autres systèmes de vigilance sont concernés ;
- Informer, s'il l'estime nécessaire, la commission médicale d'établissement, la commission médicale ou la conférence médicale ;
- Procéder aux investigations des incidents graves et effets indésirables inattendus qui lui sont signalés ou en assurer la coordination et s'assurer de la mise en place, le cas échéant, des mesures correctives par le professionnel de santé concerné ;
- Informer l'Agence de la biomédecine des résultats de ces investigations et des mesures correctives mises en place, le cas échéant ;
- Avertir l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement des dispositifs ;
- Transmettre chaque année avant le 31 mars à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel comportant une synthèse de tous les incidents et effets indésirables ainsi que leur fréquence de survenue au regard des activités.

Le CLB et son suppléant sont les interlocuteurs privilégiés de l'Agence de la biomédecine au sein du dispositif de biovigilance.

L'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine est un établissement public administratif créé par la loi de bioéthique de 2004. Elle est compétente dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus et de cellules ainsi que dans les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines. Elle a notamment pour mission de promouvoir la qualité et la sécurité sanitaire pour les activités relevant de sa compétence.

L'Agence a toujours été fortement impliquée dans le dispositif de la biovigilance. Les textes précédents précisait en effet que l'ensemble des déclarations devait lui-être adressé en même temps qu'à l'ANSM en raison de l'impact possible de ces déclarations sur les activités de régulation et de répartition faites à l'Agence de la biomédecine. C'est pour tendre à une organisation optimisée de cette vigilance que la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé a transféré la compétence de la biovigilance vers l'Agence de la biomédecine qui pilotait déjà un autre dispositif national de vigilance dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation.

L'Agence de la biomédecine apporte à ce dispositif sa connaissance des produits et des métiers de la greffe, l'existence d'un pôle dédiée, **le pôle Sécurité Qualité** et peut s'appuyer sur son implantation en régions pour favoriser une dynamique de réseau. En effet, elle dispose par ses services territorialisés de régulation et d'appui (SRAs) de leviers opérationnels dans la gestion des alertes (système d'alertes 24h/24 depuis son siège vers les professionnels de terrain concernés par ces alertes), notamment celles qui découleraient de signalements de biovigilance.

Le Pôle Sécurité-Qualité

Le pôle Sécurité Qualité (PSQ) de la direction générale médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine est désormais chargé de la mise en place et de l'animation du dispositif de la biovigilance au niveau national.

Il réceptionne **l'ensemble des signalements et des déclarations** des événements indésirables en biovigilance ainsi que les conclusions s'y rapportant en incluant le résultat des **investigations** et les **mesures correctives** mises en place ensuite. Ces mesures correctives et/ou préventives peuvent être demandées à l'initiative de l'Agence de la biomédecine, en collaboration avec les professionnels ou d'autres instances sanitaires (ex : étude, **élaboration de recommandations**, alerte...). Un retour d'information de ces actions est fait auprès des professionnels, notamment par l'intermédiaire de la personne responsable et du CLB.

Une lettre d'information émise par l'Agence de la biomédecine sur des thématiques de biovigilance est diffusée périodiquement. Elle a notamment pour vocation d'informer les professionnels des potentielles évolutions du dispositif, de partager des retours d'expérience sur certains des événements déclarés via des case-report par exemple ou bien de diffuser des avertissements ou des conseils déterminés par l'actualité de la biovigilance.

Enfin, le pôle Sécurité Qualité est chargé d'établir un rapport annuel d'activité en biovigilance qui est destiné à la Commission européenne et au Ministre de la santé et est mis à disposition des professionnels sur le site internet de l'Agence de la biomédecine.

Les autres interlocuteurs au sein de l'Agence de la biomédecine

La Direction prélèvement greffe organes tissus (DPGOT)

La DPGOT regroupe plusieurs pôles :

- Le pôle stratégie prélèvement-greffe,
- Le pôle national de répartition des greffons (PNRG),
- Les 4 services de régulation et d'appui en région (SRA),
- Le pôle évaluation biostatistique.

La Direction prélèvement greffe de cellules souches hématopoïétiques (DPGCSH)

La DPGSCH regroupe plusieurs pôles :

- Le fichier national des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (RFGM),
- Le fichier national des unités de sang placentaire disponibles (RFSP),
- Le fichier « Patients »,
- Le pôle stratégie –prélèvement- greffe.

Chacune de ces deux directions désigne un référent métier qui sera sollicité par le pôle Sécurité Qualité pour les dossiers de biovigilance nécessitant une attention particulière ou une expertise plus approfondie.

Les experts externes

Les cas de biovigilance les plus complexes ou ayant entraîné les conséquences les plus graves sont amenés à être traités au sein de comité de vigilance (COVI). Seront alors sollicités des experts externes à l'Agence de la biomédecine, ayant des compétences dans le prélèvement ou la collection, la préparation, la greffe ou l'administration d'organes, tissus, cellules ou lait. Ils émettront un avis sur les cas exposés et pourront aussi participer à des groupes de travail.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Elle est toujours une partie prenante du processus de biovigilance de par sa mission d'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits biologiques. Elle a aussi pour mission la surveillance des risques liés à ces mêmes produits et doit effectuer régulièrement des réévaluations du bénéfice/risque liés à leur usage.

Par ailleurs, elle doit garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle veille notamment à la qualité des pratiques conduisant à la mise à disposition des produits de santé en contribuant à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques destinées aux opérateurs), en gérant les établissements correspondants (autorisations, agréments, déclarations, sanctions....) et en s'assurant par des inspections sur le terrain, que les cadres réglementaires opposables sont bien mis en œuvre.

Les agences régionales de santé (ARS)

Les agences régionales de santé ont pour mission de définir et de mettre en œuvre un ensemble coordonné de programmes et d'actions concourant à la réalisation, à l'échelon régional et infrarégional, d'objectifs de politique nationale de santé définis par le code de la santé publique.

Elles sont partie prenante du processus de biovigilance par leur implication dans l'observation de la santé en région, la veille sanitaire, et en particulier le recueil, la transmission et le traitement des signalements d'événements sanitaires. Leur contribution à l'organisation des réponses aux urgences sanitaires et à la gestion des situations de crise sanitaire est également une de leurs missions. Ce sont elles qui établissent un programme annuel de contrôle du respect des règles d'hygiène. Elles

réalisent ou font réaliser les prélèvements, analyses et vérifications prévus dans leur programme et procèdent aux inspections nécessaires.

La coopération entre l'ABM et les ARS permet de faciliter les échanges d'informations dans les domaines de la biovigilance et des effets indésirables graves liés aux soins dans le cadre de signalements « multivigilances ».

Les autres vigilances

Conformément au **décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016**, le dispositif de biovigilance doit s'articuler autour des autres systèmes de vigilance sanitaire existants, notamment la pharmacovigilance pour les médicaments (immunosuppresseurs, chimiothérapie de conditionnement,..), la matériovigilance pour les dispositifs médicaux (ex : machine de cytophérèse, séparateur de cellules...) qui relèvent de la compétence de l'ANSM. En effet, de nombreux événements survenant en biovigilance peuvent être en lien avec un dispositif médical, avec un médicament ou bien avec un produit entrant en contact avec ces éléments ou produits.

Certains événements peuvent également concerner d'autres systèmes non réglementés tels que l'identito-vigilance (ex : non vérification de l'identité des patients, erreur d'étiquetage...

Matériovigilance : Surveillance et évaluation des incidents ou des risques d'incident mettant en cause un dispositif médical mis sur le marché. Elles s'appliquent à tous les dispositifs médicaux, notamment aux consommables à usage unique ou réutilisables, aux implants passifs ou actifs, aux équipements... → **ANSM**

Pharmacovigilance : Surveillance, identification, évaluation et prévention du risque d'effet indésirable des médicaments mis sur le marché, que ce risque soit potentiel ou avéré → **ANSM**

Hémovigilance : Ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents graves, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles → **ANSM**

Réactovigilance : Surveillance et évaluation des incidents et des risques d'incident résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV). Exemple de DMDIV : réactifs de biologie médicale, dispositifs destinés à des autodiagnostic (test de grossesse, lecteur de glycémie), automates de biologie médicale sur lesquels s'intègrent les réactifs... → **ANSM**

Identito-vigilance (vigilance non réglementée) : Système de surveillance et de prévention des erreurs et risques liés à l'identification des patients → **ARS**

AMP-vigilance : Surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux, et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation (AMP) ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation → **Agence de la biomédecine**

Radiovigilance : Surveillance des effets nocifs des rayonnements ionisants liés à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales, diagnostiques ou thérapeutiques, produits sur les personnes directement ou indirectement → **ARS**

Vigilance liée aux soins : Surveillance des événements relatifs aux soins → **ARS et HAS**

Figure 3: Définitions des différentes vigilances

Récapitulatif sur les différents acteurs de la biovigilance

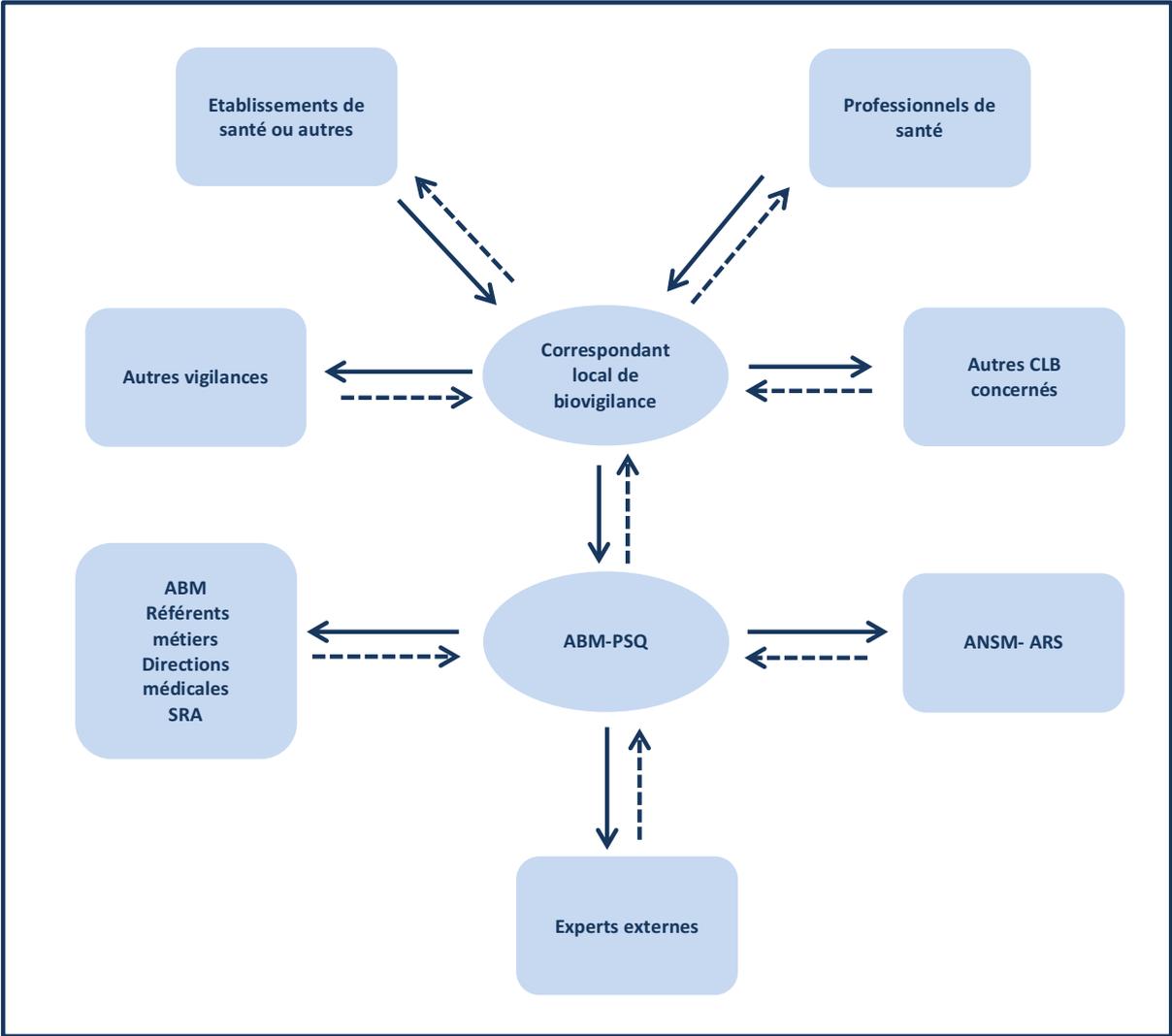


Figure 4: Les acteurs de la biovigilance

LA BIOVIGILANCE

Le système local de biovigilance

Identification des établissements et organismes concernés

La mise en place de la biovigilance nécessite d'identifier de manière exhaustive au sein d'un établissement concerné les éléments et produits issus du corps humain ainsi que les activités qui relèvent du champ de la biovigilance.

Il convient alors de se poser les questions suivantes concernant l'établissement :

Dans l'établissement ou l'organisme, est-il pratiqué :

```
graph LR; A[Des prélèvements ou greffes d'organes ?] --> B[Non]; A --> C[Oui]; C --> D[Quels organes?]
```

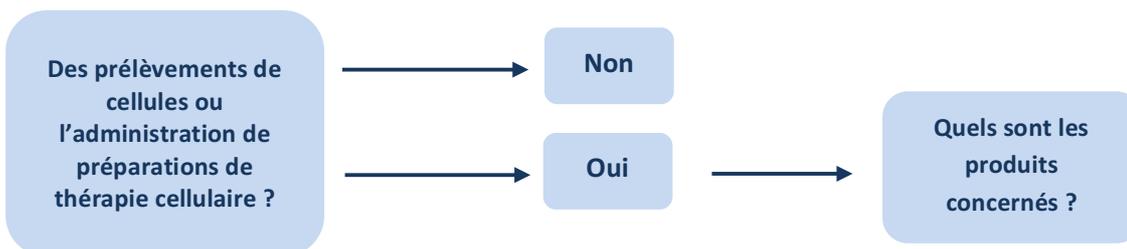
- Les prélèvements de **tissus composites vascularisés** (allogreffe composite vascularisé tels les membres et les fragments de membres, l'utérus, la face, etc.) entrent dans le champ de la biovigilance ;
- Le prélèvement d'organes comme le pancréas en vue de la greffe des îlots de Langerhans entre dans le champ de la biovigilance ;
- Les greffes d'organes réalisées dans le cadre d'un **essai clinique** n'entrent pas dans le champ de la biovigilance.

Dans l'établissement ou l'organisme, est-il pratiqué :

```
graph LR; A[Des prélèvements ou greffes de tissus?] --> B[Non]; A --> C[Oui]; C --> D[Quels tissus ?]
```

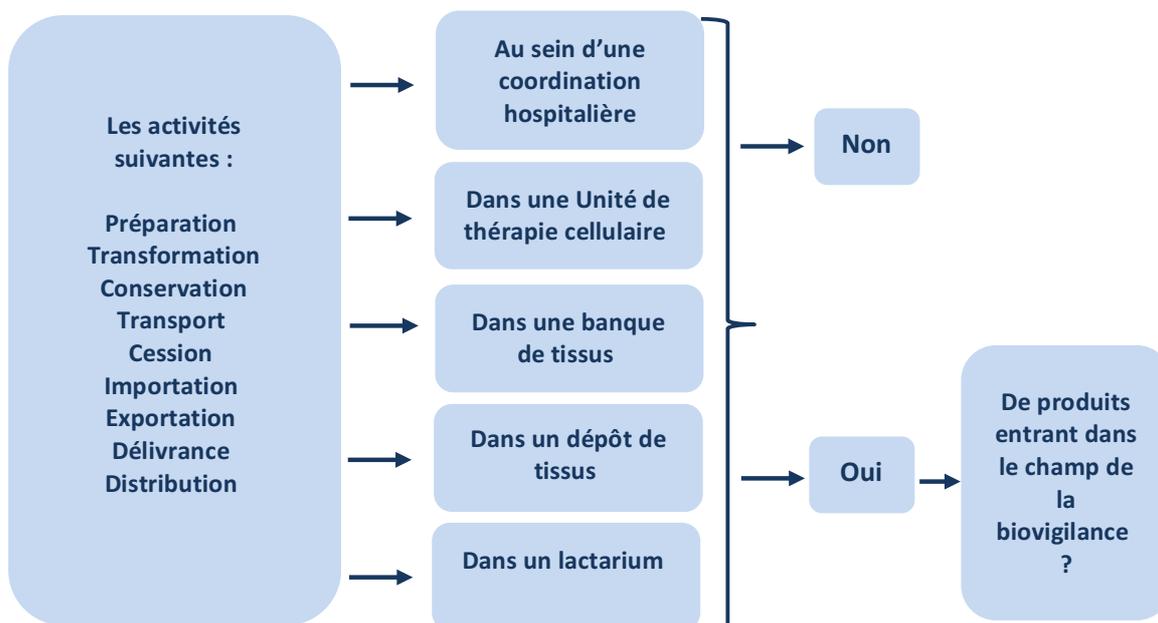
- Les collectes de **résidus opératoires** comme les têtes fémorales issues d'arthroplastie de hanche ou les membranes amniotiques provenant de placentas sont des prélèvements de tissus entrant dans le champ de la biovigilance ;
- Les **dérivés osseux** (poudre d'os, os viro-inactivés, etc.) obtenus à partir d'os humains sont considérés comme des tissus entrant dans le champ de la biovigilance et peuvent être utilisés par exemple en chirurgie orthopédique et en stomatologie ;
- Le prélèvement **autologue** de tissus **conservés en banque de tissus (volet crânien)** entre dans le champ de la biovigilance ;
- Les prélèvements de tissus réalisés et utilisés au cours d'un **même temps opératoire et à visée autologue** (exemple : prélèvement d'os iliaque pour comblement lors d'une intervention de chirurgie orthopédique ou maxillo-faciale) ne sont pas considérés comme rentrant dans le champ de la biovigilance ;
- Les greffes de tissus réalisées dans le cadre d'un **essai clinique** n'entrent pas dans le champ de la biovigilance.

Dans l'établissement ou l'organisme, est-il pratiqué :

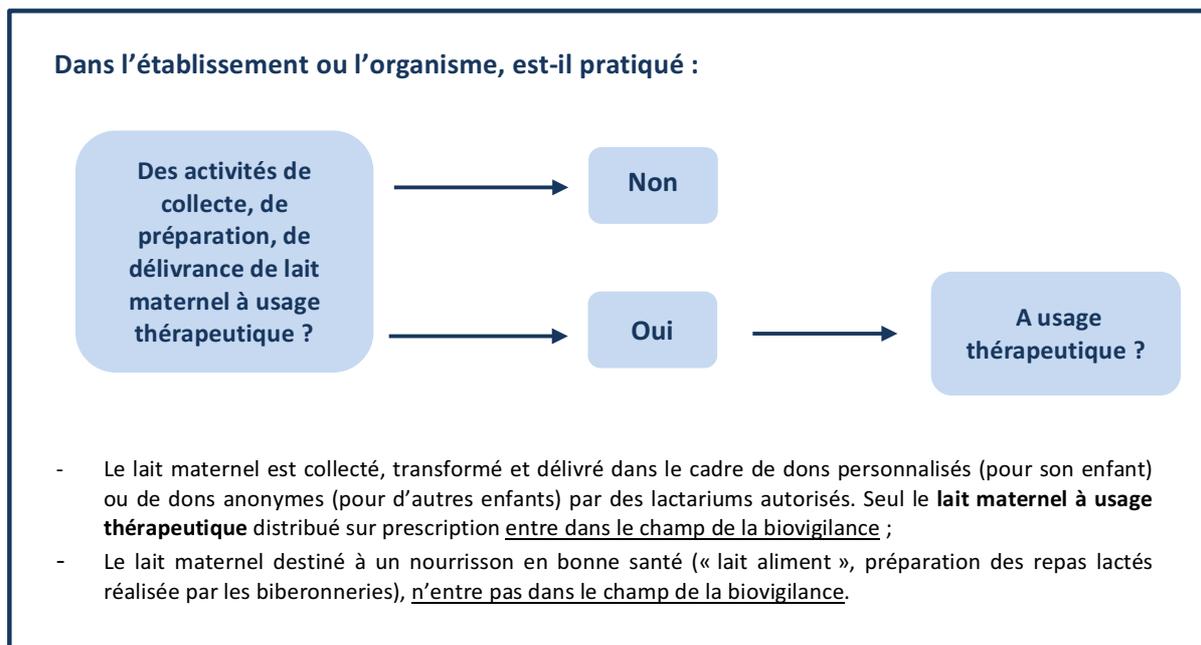


- Certaines activités de greffes cellulaires peuvent être réalisées dans des services de chirurgie par exemple, cellules souches hématopoïétiques à visée de reconstruction orthopédique. Cet usage entre dans le champ de la biovigilance ;
- Les activités de prélèvement de cellules, **quelle que soit leur destination** (routine ou essai clinique ou par exemple la photochimiothérapie extracorporelle avec préparation des lymphocytes en unité de thérapie cellulaire) entrent dans le champ de la biovigilance ;
- La greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues entre dans le champ de la biovigilance ;
- Les activités d'administration de préparations de thérapie cellulaire utilisées lors d'essais cliniques ne sont pas concernées par la biovigilance.

Dans l'établissement ou l'organisme, est-il pratiqué :



- Les préparations de **CSH autologues préparées et conservées** par une unité de thérapie cellulaire entrent dans le champ de la biovigilance.
- Les préparations de **tissus allogéniques** comme la poudre d'os par exemple, **préparées et conservées** par une unité de thérapie cellulaire, entrent dans le champ de la biovigilance.
- Le **lait maternel collecté, transformé et délivré** pour un usage thérapeutique entre dans le champ de la biovigilance ;
- La préparation de **cellules génétiquement modifiées** comme par exemple les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement n'entre pas dans le champ de la biovigilance.



A l'issue de cette première étape, les problématiques rencontrées dans l'établissement de santé peuvent être déterminées :

- Problématique ORGANES (Cf. Annexe 3)
- Problématique TISSUS (Cf. Annexe 4)
- Problématique CELLULES (Cf. Annexe 5)
- Problématique LAIT (Cf. Annexe 6)

Ces différentes problématiques et leur spécificité sont revues individuellement dans les différentes annexes indiquées ci-dessus.

Un même établissement de santé peut cumuler plusieurs de ces problématiques.

La surveillance, le signalement et la déclaration d'un évènement indésirable

Tout professionnel exerçant dans une structure disposant d'un CLB et qui a connaissance de la survenue d'un incident grave ou d'un effet indésirable inattendu le **signale sans délai** à son CLB.

Le caractère attendu de l'effet indésirable sera déterminé à la fois par sa mention dans un des **référentiels** (cf. chapitre Groupes de travail-référentiels) que l'Agence de la biomédecine publiera progressivement par indication thérapeutique ou par l'appréciation du professionnel au regard des données cliniques concernant le donneur vivant, le receveur ou le patient autologue.

Si l'effet indésirable apparaît dans un des référentiels élaborés par l'Agence de la biomédecine (c'est-à-dire si sa survenue est considérée comme **attendue** car acceptable au regard du bénéfice de l'acte thérapeutique) et qu'il n'est pas en lien avec un incident (ex : non-respect de la procédure ou défaut de qualité/sécurité du greffon), il n'est pas nécessaire de réaliser une déclaration immédiate mais de **surveiller sa fréquence** de survenue selon les modalités définies dans le référentiel. Toute **fréquence anormalement élevée** doit faire l'objet d'un **signalement** au CLB qui la déclarera à l'Agence de la biomédecine

En cas de doute sur l'opportunité de déclarer ou non un évènement, le CLB peut contacter l'Agence de la biomédecine (coordonnées annexe 8).

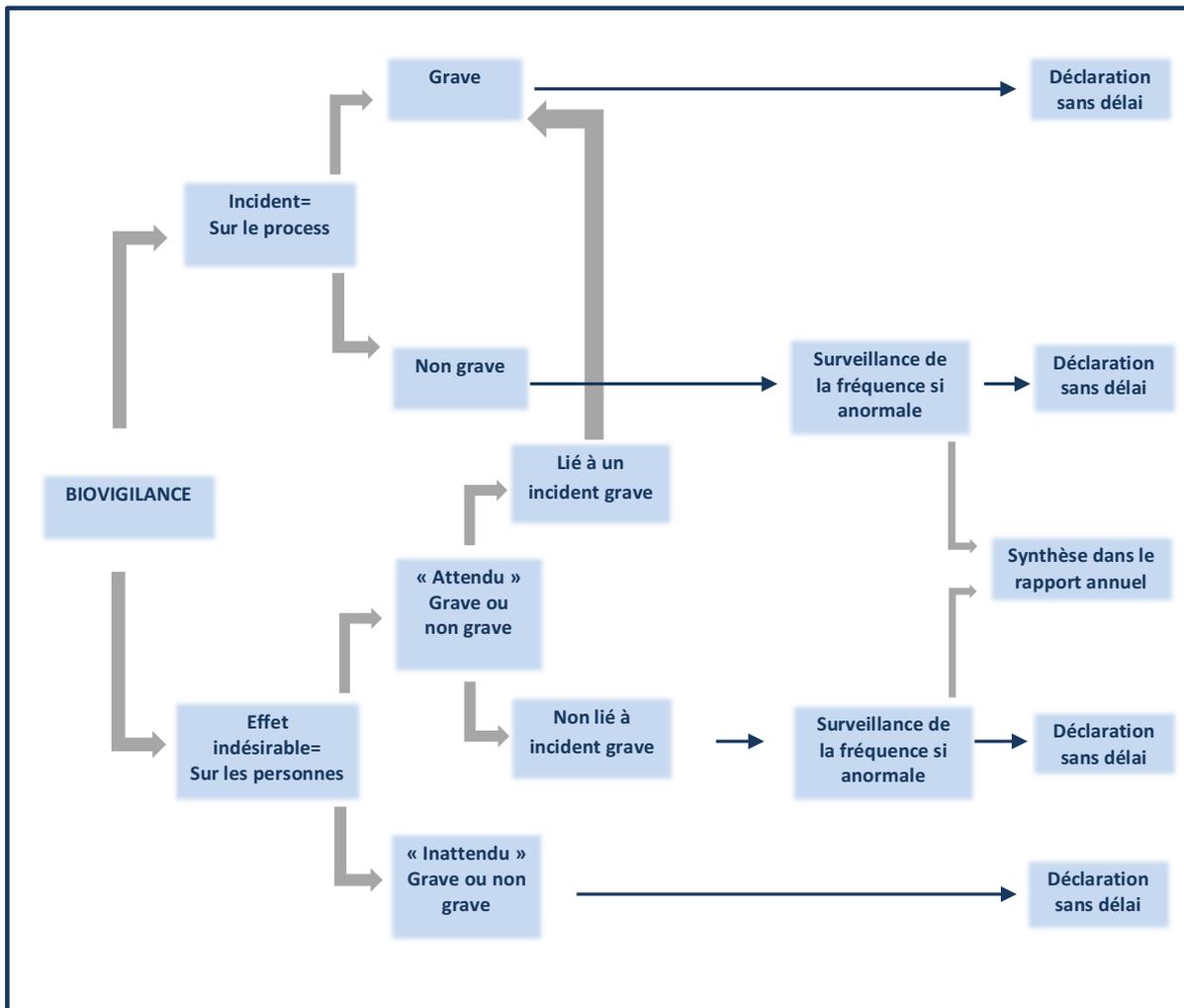


Figure 5: Attitude face aux incidents et effets indésirables

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 la déclaration de biovigilance auprès de l'ABM. Les compléments d'informations lui seront adressés secondairement.

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. 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).

Lors de l'envoi d'une déclaration au pôle Sécurité Qualité, le CLB doit recevoir dans les 48 heures ouvrées suivantes **une confirmation de réception** lui signalant la prise de connaissance de l'événement par celui-ci.

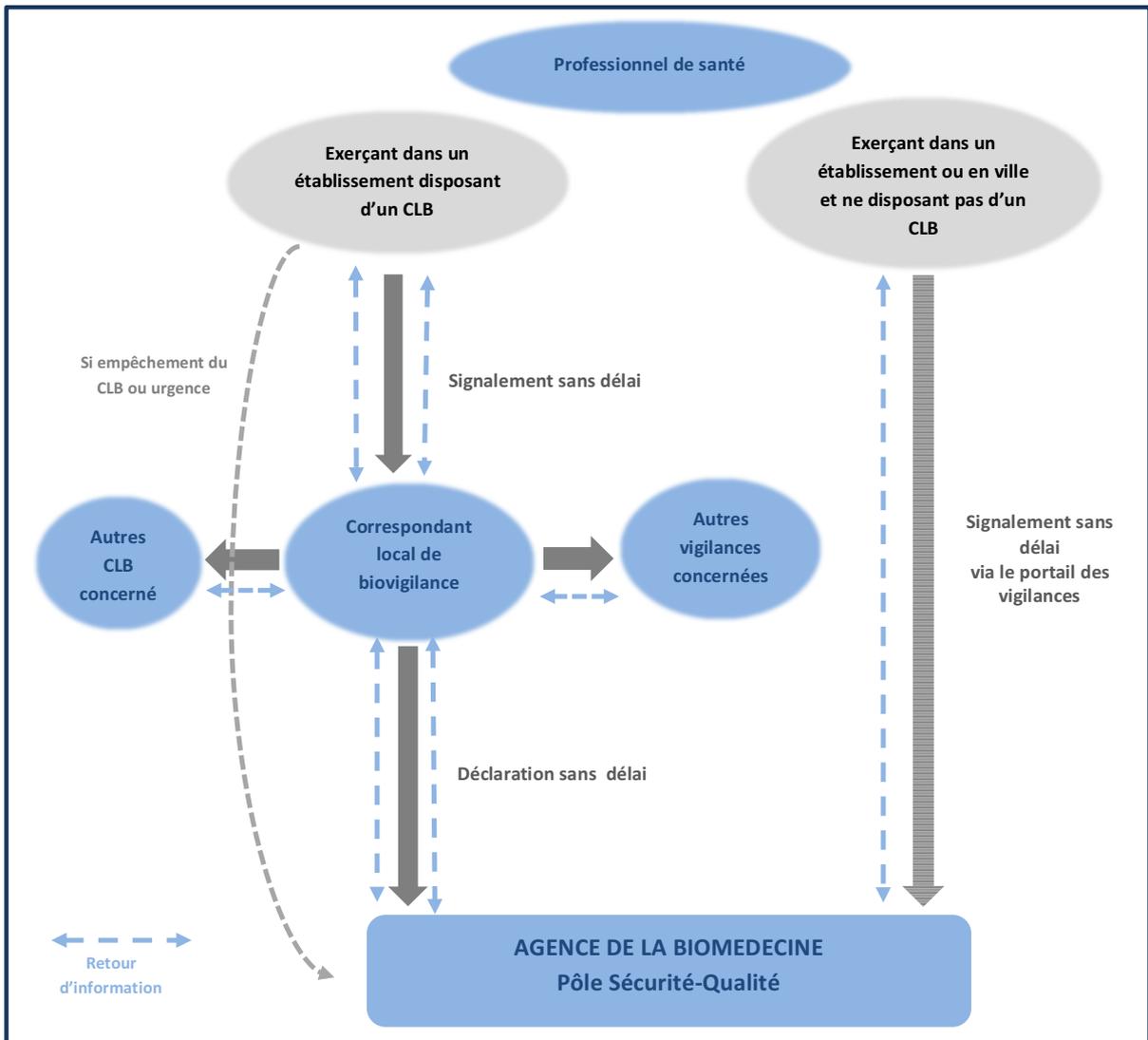


Figure 6: Le signalement et la déclaration d'un incident grave ou effet indésirable inattendu

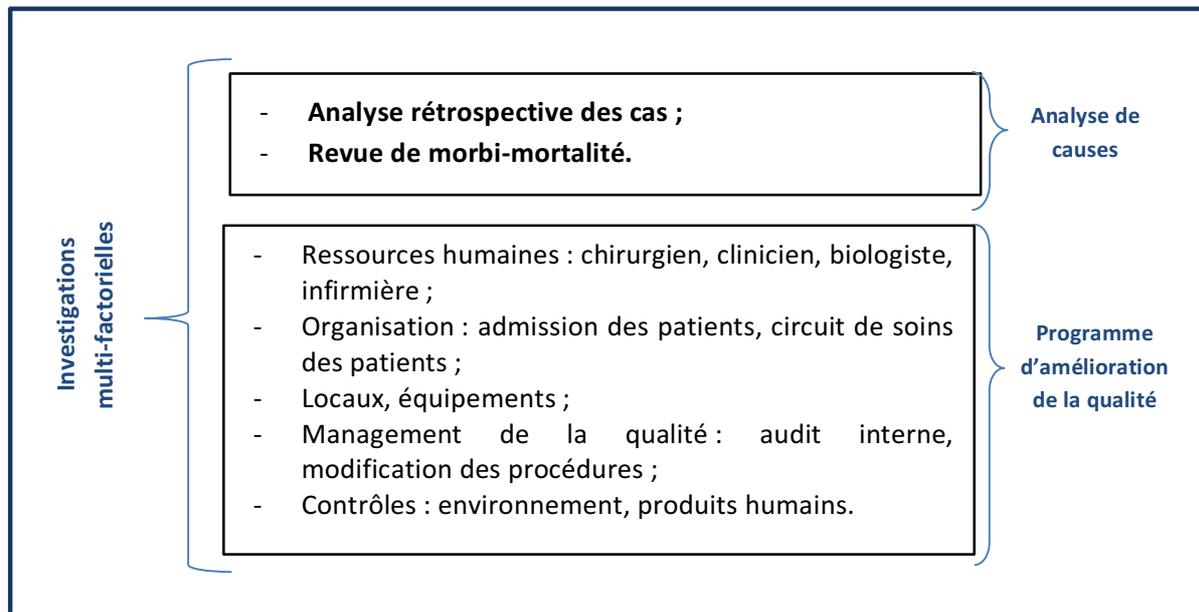
L'enquête de biovigilance

Les objectifs de l'enquête de biovigilance sont :

- De décrire les circonstances de survenue et **d'établir la gravité** des effets indésirables par rapport au seuil national
- D'estimer **l'imputabilité** du produit biologique ou des activités de prélèvements ou d'administration /greffe dans la survenue de l'effet indésirable grave
- **D'identifier les causes** de l'incident grave ou de l'effet indésirable inattendu
- D'apprécier localement **l'impact de l'évènement** 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 évènement (autres vigilances, CLIN...)

Dans la mesure du possible, l'enquête de biovigilance doit être coordonnée par une seule et même personne à savoir, le CLB responsable du dossier, qui, à ce titre, est l'interlocuteur privilégié de l'ABM.

Voici ci-dessous un logigramme d'aide à l'évaluation des déclarations de biovigilance par le CLB :



Le rapport d'activité du CLB

Désormais **tous les CLB** des établissements concernés par le prélèvement ou la collecte, la préparation, le traitement, etc... et la greffe ou l'administration de produits issus du corps humain et quel que soit leur champ de compétence - **organes, tissus, cellules et produits de thérapie cellulaire, lait** - doivent établir **annuellement** un rapport d'activités annuel et ce avant le 31 mars de l'année suivante.

Il n'est pas nécessaire de saisir à nouveau les données renseignées au cours des déclarations mais plutôt de rendre compte des mesures correctives ou des actions générées à la suite des celles-ci. En effet, l'Agence de la biomédecine transmet un modèle pré-rempli de rapport à partir des données collectées via l'outil de déclaration BIOVigie (cf. Guide BIOVigie) ce qui permet de simplifier l'élaboration du rapport **si le support BIOVigie a bien été utilisé comme vecteur de déclaration**. Ce rapport permet aussi aux professionnels de valoriser leur activité auprès des responsables des établissements en rendant compte de manière exhaustive des événements survenus et de leur gestion pour enquête.

A partir de ces rapports, l'Agence de la biomédecine doit établir ensuite un rapport annuel du dispositif de biovigilance adressé au ministre chargé de la santé, ainsi qu'à la Commission européenne, au plus tard le 30 juin.

Le modèle pour ce rapport est fixé par le directeur de l'Agence de la biomédecine et est accessible sur le site internet de celle-ci (Cf. Annexe 2 : Les liens utiles du CLB)

Récapitulatif sur les différentes actions du CLB

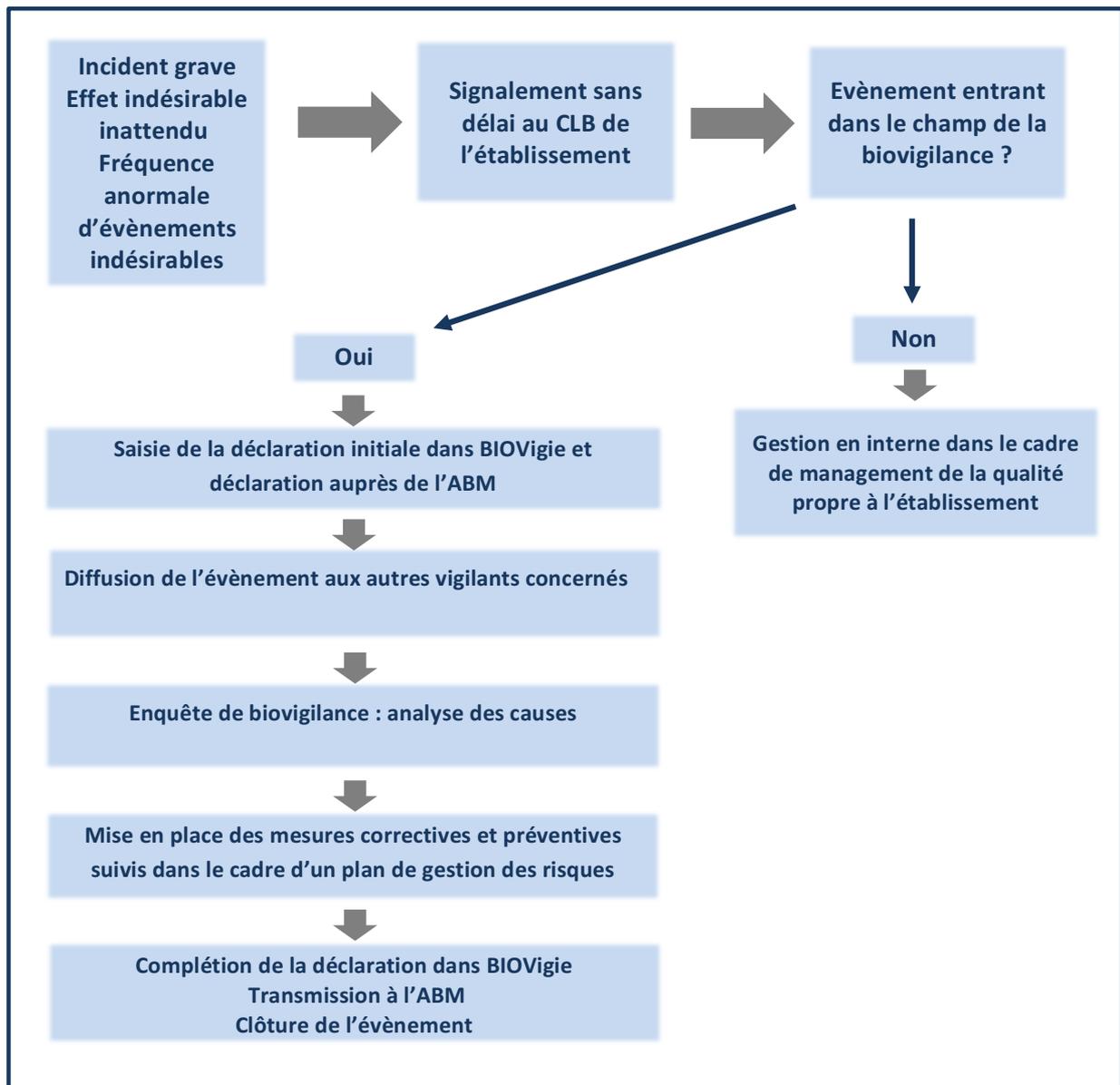


Figure 7: Les différentes actions du CLB

Moyens et outils du CLB

BIOVigie (Cf. Annexe 2, lien vers Guide BIOVigie)

L'Agence de la biomédecine a développé une application informatique sécurisée, accessible depuis le portail de l'Agence de la biomédecine aux professionnels de santé. Il est accessible avec un identifiant et un code personnel attribué par l'Agence de la biomédecine afin de faciliter les déclarations et leur exploitation.

Cette application de recueil et de gestion, nommée **BIOVigie** permet aux correspondants locaux de biovigilance :

- De saisir les déclarations de biovigilance ;
- De gérer ces déclarations ;
- De recevoir sur son tableau de bord les déclarations générées par d'autres interlocuteurs pour gestion (1) ;
- D'échanger via la messagerie interne de l'application sur les dossiers avec les interlocuteurs autorisés : le PSQ, d'autres CLB, les experts internes et externes ;
- De centraliser et de tracer les informations déclarées et l'ensemble des échanges et documents relatifs aux déclarations ;
- D'indiquer les investigations faisant suite aux déclarations et les mesures correctives ;
- De fournir les données utiles aux rapports d'activités.

La connexion aux autres applications du service d'information de l'Agence, par exemple SYRENAD pour les cellules, est prévue ultérieurement.

- (1) BIOVigie est actuellement en connexion avec Cristal (Cristal donneur/receveur et Green, Cf. Annexe 10) ce qui permet l'implémentation automatique des données relatives aux donneurs, receveurs et aux produits assurant ainsi une saisie plus facile de la déclaration et optimisant la sûreté des informations recueillies. BIOVigie recueille également, directement depuis GREEN, les événements porteurs de risques signalés par les SRA et le PNRG qui seront ensuite déclarés - si cela y est applicable - incident ou effet indésirable - en biovigilance par le PSQ ;
- (2) La connexion aux autres applications du service d'information de l'Agence, par exemple SYRENAD pour les cellules, est prévue ultérieurement.

L'outil BIOVigie permet aussi au pôle Sécurité Qualité d'évaluer l'impact des événements et leur priorisation en matière de santé publique. L'analyse épidémiologique des déclarations collectées peut permettre à terme de détecter des signaux faibles et des événements récurrents sur le plan temporel et spatial.

La déclaration en ligne des événements indésirables est à privilégier par les centres pour à terme devenir le seul vecteur de déclaration.

Cette déclaration informatique à l'Agence de la biomédecine ne dispense pas les centres de se rapprocher de la direction générale de leur établissement et de la coordination des vigilances pour les éventuelles mesures complémentaires à prendre sur le plan local.

Les autres moyens et outils du CLB

Localement, le CLB doit avoir à disposition un ordinateur, une boîte mail spécifique, un fax spécifique, un téléphone et un répondeur spécifique.

Le CLB doit être informé de l'existence, au sein de sa structure, d'un comité de gestion des risques et des vigilances, la tenue de réunions internes à l'établissement qui lui permettent de se présenter et de favoriser les échanges avec les services impliqués dans les activités entrant dans le champ de biovigilance.

Il doit lui être indiqué s'il existe un logiciel de déclaration interne et il doit être informé des modalités d'archivages des informations.

Plus généralement, le CLB peut consulter le site de l'Agence de la biomédecine sur lequel il peut trouver des informations utiles notamment le rapport annuel de la biovigilance.

Les procédures à établir

Le CLB doit établir des procédures pour assurer la mise en œuvre des principes et des exigences de la biovigilance. Elles concernent essentiellement :

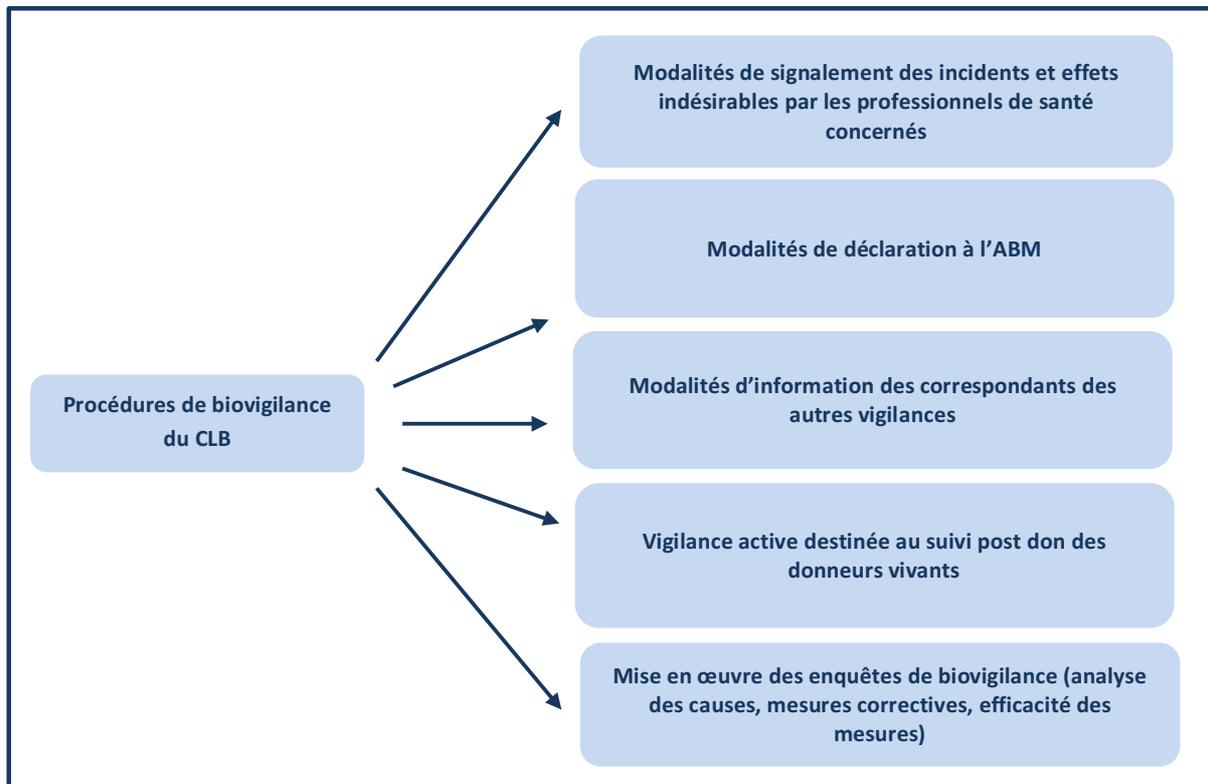


Figure 8: Les procédures de biovigilance à établir

Le système national de biovigilance

L'Agence de la biomédecine assure la mise en œuvre du dispositif et dans ce cadre :

- Elle anime et coordonne les actions des différents intervenants ;
- Elle veille au respect des procédures organisées ;
- Elle évalue les informations qui lui sont déclarées, y compris les résultats des investigations menées par le CLB et les mesures correctives ;
- Elle met en œuvre les dispositions prévues après évaluation de ces informations ;
- Elle peut demander aux CLB de mener toute investigation et toute étude ;
- Elle procède ou fait procéder, sous son contrôle, à des enquêtes épidémiologiques et à des études ;
- Elle élabore en lien avec l'ANSM et les sociétés savantes, les critères destinées à aider les professionnels à identifier les effets indésirables attendus ;
- Elle établit en lien avec les professionnels concernés des seuils au-delà desquels la fréquence de survenue des incidents et effets indésirables attendus nécessite un signalement et une déclaration sans délai ;
- Elle établit un modèle pour la déclaration de biovigilance ;
- Elle établit le modèle du rapport annuel de biovigilance ;
- Elle établit et tient à jour la liste des correspondants locaux de biovigilance ;
- Elle établit un rapport annuel du dispositif de biovigilance sur la base des rapports annuels des CLB.

Les comités de vigilance COVI

Un comité de vigilance (COVI) est mis en place sur chacun des domaines de la biovigilance. Lors des COVI, sur proposition du PSQ, sont examinées certaines déclarations, soit isolément, soit par groupes. L'objectif est alors d'identifier la nécessité ou non de proposer des mesures de santé publique par le biais de recommandations, d'algorithmes décisionnels ou de la mise en place de groupes de travail spécifiques.

Le COVI peut aussi examiner des éléments de surveillance d'événements indésirables en dehors du circuit de déclaration (issus notamment d'une veille scientifique et médicale réalisée soit par le PSQ (notamment bibliographique) soit par la DPGOT ou la DPGCSH (via les pôles biostatistique par exemple).

Chaque COVI est constitué d'une équipe « pivot » composée des membres suivants :

- Le pôle Sécurité Qualité ;
- Les référents Biovigilance de l'Agence de la biomédecine (au sein des SRA/DPGOT ou du RFGM/DPGCSH) ;
- Plusieurs correspondants locaux de biovigilance afin de couvrir le champ concerné ;
- Un représentant de l'ANSM en fonction de l'actualité des déclarations qui le concernent ;
- Un ou deux gestionnaires de risque externes

En complément, le COVI pourra solliciter ou auditionner au cas par cas des experts internes (réfèrent du domaine concerné, biostatisticiens...) ou externes en fonction de l'ordre du jour et de la problématique traitée.

Les groupes de travail « référentiels »

L'Agence de la biomédecine élabore en lien avec l'ANSM et les sociétés savantes les critères destinées à aider les professionnels dans l'identification des effets indésirables attendus.

La survenue d'**événements indésirables attendus** peut être considérée comme **acceptable** au regard du bénéfice de la prise en charge thérapeutique qui est proposée au patient. Le caractère attendu, tant par la nature que par la fréquence de ces événements, doit être établi sur la base d'un état de l'art, sur la base des données de la littérature et d'un consensus médical robuste au terme desquels ces événements pourront faire l'objet d'une **surveillance** par ces professionnels afin de **détecter toute dérive** par rapport à la fréquence attendue de ces événements.

La sélection des effets indésirables pouvant faire l'objet d'une surveillance doit s'appuyer sur une mesure de leur impact et avoir fait l'objet d'une validation par un **collège d'experts** sollicités pour participer aux **groupes de travail référentiels**. Ces experts seront désignés par les sociétés savantes du domaine concerné.

Les critères seront établis **par indication thérapeutique** et seront mis à disposition des professionnels de santé et des correspondants locaux de biovigilance.

Cette surveillance mise en place par les professionnels permettra également de détecter par rapport aux référentiels des événements attendus ; ceux qui à contrario pourront être considérés comme **inattendus** et **inacceptables** au regard de l'acte thérapeutique considéré et devront donc être l'objet d'une déclaration de biovigilance.

Le rapport d'activité de biovigilance de l'Agence de la biomédecine

L'Agence de la biomédecine établit annuellement un rapport du dispositif de biovigilance sur la base des rapports annuels des correspondants locaux de biovigilance. Ce rapport est adressé chaque année au ministre chargé de la santé, ainsi qu'à la Commission européenne au plus tard le 30 juin et est également adressé au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Le modèle pour ce rapport est fixé par le directeur de l'Agence de la biomédecine.

Animation du réseau, le bulletin d'informations

Le pôle Sécurité Qualité émet tous les trimestres un bulletin d'information. On peut y trouver les données de l'activité de biovigilance des mois passés ; des focus sur des déclarations antérieures sous forme de case report par exemple. Ce bulletin permettra d'appréhender les points d'amélioration possibles et de favoriser la diffusion étendue des dernières actualités sous forme de brève ou d'éditos.

ANNEXE 1 : LA FICHE DE BIOVIGILANCE (1.0)

(Sera mise à jour ultérieurement lors de la mise à disposition de l'outil de télédéclaration BIOVigie)

Le **décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016** 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 **les incidents graves** ou **les effets indésirables inattendus** relatifs aux éléments et produits du corps humain, utilisés à des fins thérapeutiques, aux dispositifs médicaux les incorporant. En l'absence des référentiels mentionnés et prévus au 7° de l'article R-1211-33, **tout doit être déclaré**.

La déclaration des incidents, des informations post don 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, qui est disponible sur le site internet de l'ABM

La fiche de biovigilance a pour vocation d'être renseignée lors de la déclaration initiale, éventuellement complétée 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'ABM (numéro BV) lors de son renvoi.

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

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

2. Produit(s) concerné(s)

Le **déclarant** doit préciser en fonction des situations :

- la **nature** du produit biologique concerné et son **numéro d'identification** ;
- la **nature du produit entrant en contact (PEC)** et son **numéro de lot** s'il s'avère que tout ou une partie de l'incident ou de l'effet indésirable est imputé au PEC ;
- le **site de préparation du tissu, de la préparation de thérapie cellulaire ou du lait, le lieu de prélèvement pour les organes ou le fabricant du PEC**.

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** du donneur (ex : numéro Cristal) ;
- Le **sexe et l'âge** ;
- La **date de prélèvement** ou, dans le cas des déclarations concernant le lait maternel, la période de dons ;
- 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** (ex : numéro ABM ex EFG, 3 premières lettres du nom/prénom) ;
- Le **sexe et la date de naissance** ;
- La **date d'administration/greffe** ou, dans le cas des déclarations concernant le lait maternel, la période d'administrations;
- Le **site d'administration ou 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, lorsque l'établissement en a connaissance, tous les receveurs d'organes, de tissus, de cellules ou de lait 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 entrant en contact 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'évènement pour le donneur ou le receveur mentionné 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 produit biologique en stock prélevé plusieurs années auparavant), le déclarant devra cocher la case « non réalisable » et **expliquer cette décision**.

a. Pour les effets indésirables, le déclarant doit également indiquer :

- ➔ Le niveau de la **gravité initiale** à l'aide d'une échelle gradée de 1 à 5 (**Cf. Tableau 1**). Cette cotation doit être factuelle et non pas reposer sur une probabilité de survenue de complications (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 d'administration ou de greffe et l'effet indésirable (**Cf. Tableau 2**). Ce niveau d'imputabilité sera réévalué lors de la clôture de l'enquête ;

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	

Tableau 1: Echelle gradée "Gravité"

Niveau 1	« Exclue » ou « Improbable 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.	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, d'administration ou de greffe. 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 d'administrations/greffes.
Niveau 2	« Possible ».	Lorsque les preuves sont indéterminées pour attribuer l'effet indésirable au produit ou aux activités de prélèvement ou d'administration ou de greffe ou à d'autres causes alternatives.
Niveau 3	« Vraisemblable ou probable ».	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 d'administration ou de greffe.
Niveau 4	« Certaine ».	Menace vitale immédiate
	Non évaluable	

Tableau 2: Echelle gradée "Imputabilité"

- b. Pour les incidents**, le déclarant doit le cas échéant préciser, dans la partie 4-description, l'impact de l'incident ou de l'erreur pour la ou les personnes impliquées aussi bien en matière de risque d'effet indésirable potentiel ou de perte de produit.

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 l'intensité 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.

Le 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 évènements clinico-biologiques potentiellement en lien avec l'effet indésirable initial surviennent chez une personne impliquée, la déclaration pourra faire l'objet d'une « réouverture » et le niveau de gravité pourra être réévalué.

Les mesures prises

Le déclarant doit décrire les **mesures mises en œuvre localement** ou qui seront à mettre en œuvre. Dans ce dernier cas, un calendrier prévisionnel de mise en place des mesures devra si possible être précisé.

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.

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

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.

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, lactarium...).

Pour terminer, le correspondant local de biovigilance doit apposer sa signature sur la fiche et la dater.

Toute fiche de déclaration de biovigilance dûment remplie, datée et signée doit être communiquée à l'Agence de la biomédecine sans délai par mail à biovigilance@biomedecine.fr (voie à privilégier), par fax (au 01 55 93 69 36) ou par courrier (Agence de la biomédecine Direction générale de la politique médicale et scientifique Pole sécurité qualité 1, Avenue du stade de France 93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX).

ANNEXE 2 : LES LIENS UTILES DU CLB

(Sera mise à jour ultérieurement)

(Disponibilité de l'outil de télédéclaration BIOVigie prévue au 1^{er} trimestre 2017)

Lien vers les fiches de biovigilance actualisées

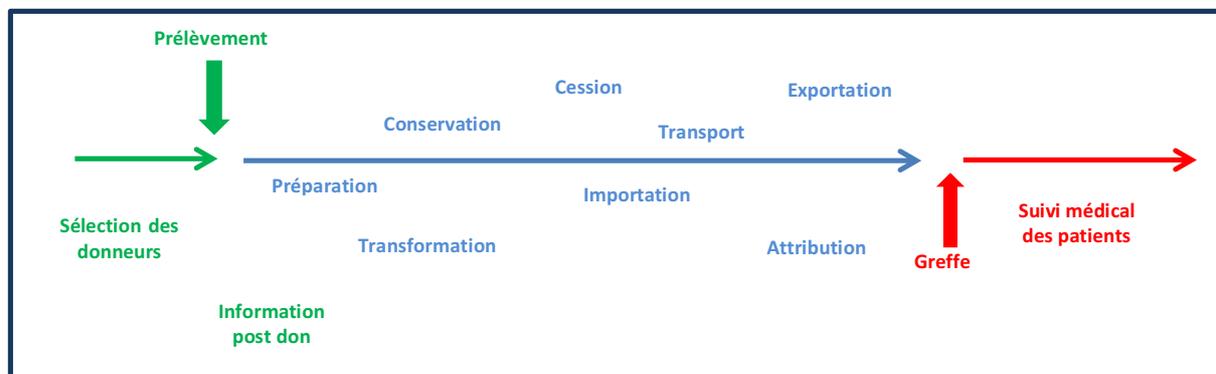
Lien vers le modèle de rapport annuel

Lien vers le guide BIOVigie

ANNEXE 3 : LA PROBLEMATIQUE ORGANES

Identification des interlocuteurs

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



Si l'évènement survient au moment de la sélection des donneurs ou du prélèvement :

- Les équipes médico-chirurgicales de prélèvement ;
- L'équipe de coordination des prélèvements ;
- Le comité de lutte contre les infections nosocomiales du centre préleveur ;
- La cellule de gestion des risques du centre préleveur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre préleveur.

Si l'évènement est une information post don :

- Les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des donneurs vivants.

Si l'évènement survient lors du transport, de la préparation, de la conservation, de la distribution, de la cession, de l'importation, de l'exportation :

- Les laboratoires de biologie médicale : immuno-hématologie, typage HLA, microbiologie, virologie et le laboratoire d'anatomo-pathologie ;
- La pharmacie ;
- Les personnes en charges des transports.

Si l'évènement survient au moment de la greffe :

- Les équipes médico-chirurgicales de greffe ;
- Le comité de lutte contre les infections nosocomiales du centre greffeur ;
- La cellule de gestion des risques du centre greffeur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre greffeur.

Si l'évènement est une information post greffe :

- Les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des receveurs.

A tout moment du processus

- La banque de tissus : la personne responsable, le CLB (si prélèvement de tissus associé au prélèvement d'organes) ;
- L'unité de thérapie cellulaire : la personne responsable, le CLB (si prélèvement d'organes en vue de l'obtention de produits de thérapie cellulaire) ;

- ➔ Le Service de régulation et d'appui (SRA), la Plateforme nationale de répartition des greffons (PNRG) ;
- ➔ Le pôle Sécurité Qualité à l'ABM ;
- ➔ Les autres vigilances.

Le circuit de déclaration des incidents et des effets indésirables « Organes »

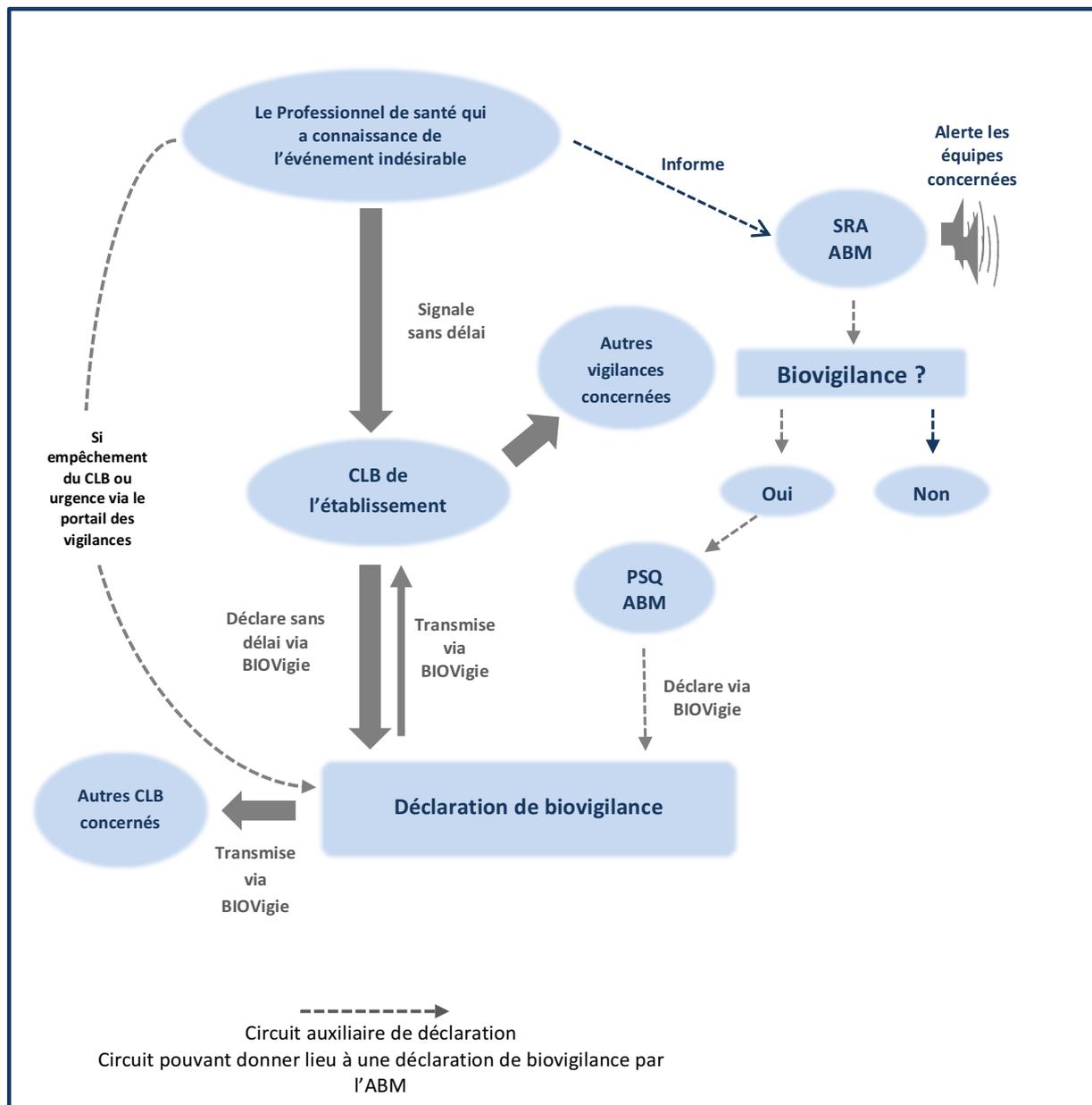


Figure 9: Le circuit de déclaration des incidents et des effets indésirables « Organes »

Le CLB de l'établissement est informé directement par le professionnel de santé ayant eu connaissance de l'événement indésirable. Il lui incombe alors de déclarer l'événement si celui-ci entre dans le champ de la biovigilance.

Lors d'un prélèvement d'organes et en per ou post-greffe immédiat, c'est souvent le service de régulation et d'appui (SRA) inter-régional de l'Agence de la biomédecine qui est informé par le professionnel de santé témoin d'un évènement indésirable afin qu'il puisse alerter les autres équipes

de greffes; **si cet évènement entre dans le champ de la biovigilance**, alors le SRA en informe le PSQ qui en fera la déclaration (Cf. Figure 8).

Les prélèvements de tissus chez le donneur d'organes

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

Deux situations peuvent se présenter :

- Le point de départ est un incident ou un effet indésirable survenu avec un **organe** :
 - ⇒ le circuit de déclaration est celui indiqué sur la **figure 9**.
Les CLB des autres établissements concernés sont chargés le cas échéant de mener leur enquête au sein de leur structure et d'en communiquer les résultats au CLB en charge de la gestion de la déclaration de biovigilance et au pôle Sécurité Qualité à l'ABM.
- Le point de départ est une information post-don (ex : découverte d'une positivité d'un contrôle microbiologique réalisé sur un tissu par la banque), un incident ou un effet indésirable survenu avec un **tissu** :
 - ⇒ le circuit de déclaration est celui précisé dans l'annexe 4: « La problématique Tissus ».

Le suivi des donneurs vivants d'organes

L'Agence de la biomédecine est chargée de recueillir toute information concernant le donneur ou le don, découverte de façon fortuite après le prélèvement et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des donneurs et des receveurs.

Elle est aussi chargée de mettre en œuvre un suivi de l'état de santé des donneurs d'organes afin d'évaluer les conséquences du prélèvement sur la santé des donneurs.

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(s) médecin(s) référent(s) cet acte médical pour que celui (ceux)-ci puisse(nt) le cas échéant déclarer à l'Agence de la biomédecine les réactions nocives survenues chez le donneur ainsi que les événements pouvant interférer sur la qualité initiale du greffon.

Cas particulier des incidents en lien avec les produits entrant en contact (PEC) avec les organes

Le CLB, s'il est averti d'un incident concernant un PEC avec des organes (accident ou erreur concernant le conditionnement ou en lien avec la solution de transport par exemple), déclare l'évènement en biovigilance dans le champ « organes » en précisant les références et données de traçabilité du PEC mis en cause. Cet incident doit aussi être déclaré au correspondant local de matériovigilance s'il concerne un dispositif médical ou en pharmacovigilance s'il s'agit d'une problématique touchant un produit ayant le statut de médicament.

Cas particulier des organes prélevés en vue de l'obtention de préparations de thérapie 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 et 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 le prélèvement de l'organe ou l'administration de la PTC ou du CLB de l'unité de thérapie cellulaire de conduire les investigations relatives à l'enquête de biovigilance.

Cas particulier des organes prélevés en vue de l'obtention de médicaments de thérapie innovante

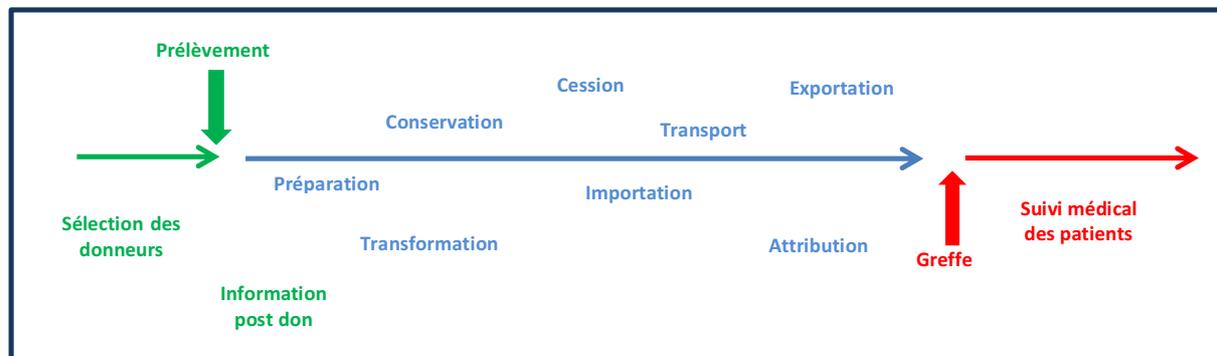
Les incidents ou les effets indésirables survenus lors du prélèvement d'organes destinés à être transformés en vue de l'obtention de médicaments de thérapie innovante entrent dans le champ de la biovigilance lorsqu'ils concernent les activités de prélèvements, de sélection des donneurs ou, de suivi des donneurs vivants. Le circuit déclaratif devra néanmoins être doublé puisque celui-ci devra s'effectuer également sans préjudice de la réglementation applicable à la vigilance des essais cliniques (information du promoteur) ou à la pharmacovigilance en fonction du statut du produit fini. 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.

ANNEXE 4 : LA PROBLEMATIQUE TISSUS

Identification des interlocuteurs

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



Si l'évènement survient au moment de la sélection des donneurs ou du prélèvement :

- Les équipes médico-chirurgicales de prélèvement, de collecte (résidus opératoires) ;
- L'équipe de coordination des prélèvements ;
- Le comité de lutte contre les infections nosocomiales du centre préleveur ;
- La cellule de gestion des risques du centre préleveur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre préleveur.

Si l'évènement est une information post don :

- Les équipes médicales et les médecins référents des donneurs vivants.

Si l'évènement survient lors du transport, de la préparation, de la conservation, de la distribution, de la cession, de l'importation, de l'exportation :

- Les laboratoires de biologie médicale : immuno-hématologie, typage HLA, microbiologie, virologie et le laboratoire d'anatomo-pathologie ;
- La pharmacie ;
- Les personnes en charges des transports.

Si l'évènement survient au moment de la greffe :

- Les équipes médico-chirurgicales de greffe ;
- Le comité de lutte contre les infections nosocomiales du centre greffeur ;
- La cellule de gestion des risques du centre greffeur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre greffeur.

Si l'évènement est une information post greffe :

- Les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des receveurs.

A tout moment du processus :

- La banque de tissus : la personne responsable, le CLB de la banque ;
- L'unité de thérapie cellulaire : la personne responsable, le CLB de l'unité de thérapie cellulaire ;
- Le service de régulation et d'appui (SRA) ;
- Le pôle Sécurité Qualité à l'ABM ;
- Les autres vigilances.

Le circuit de déclaration « Tissus »

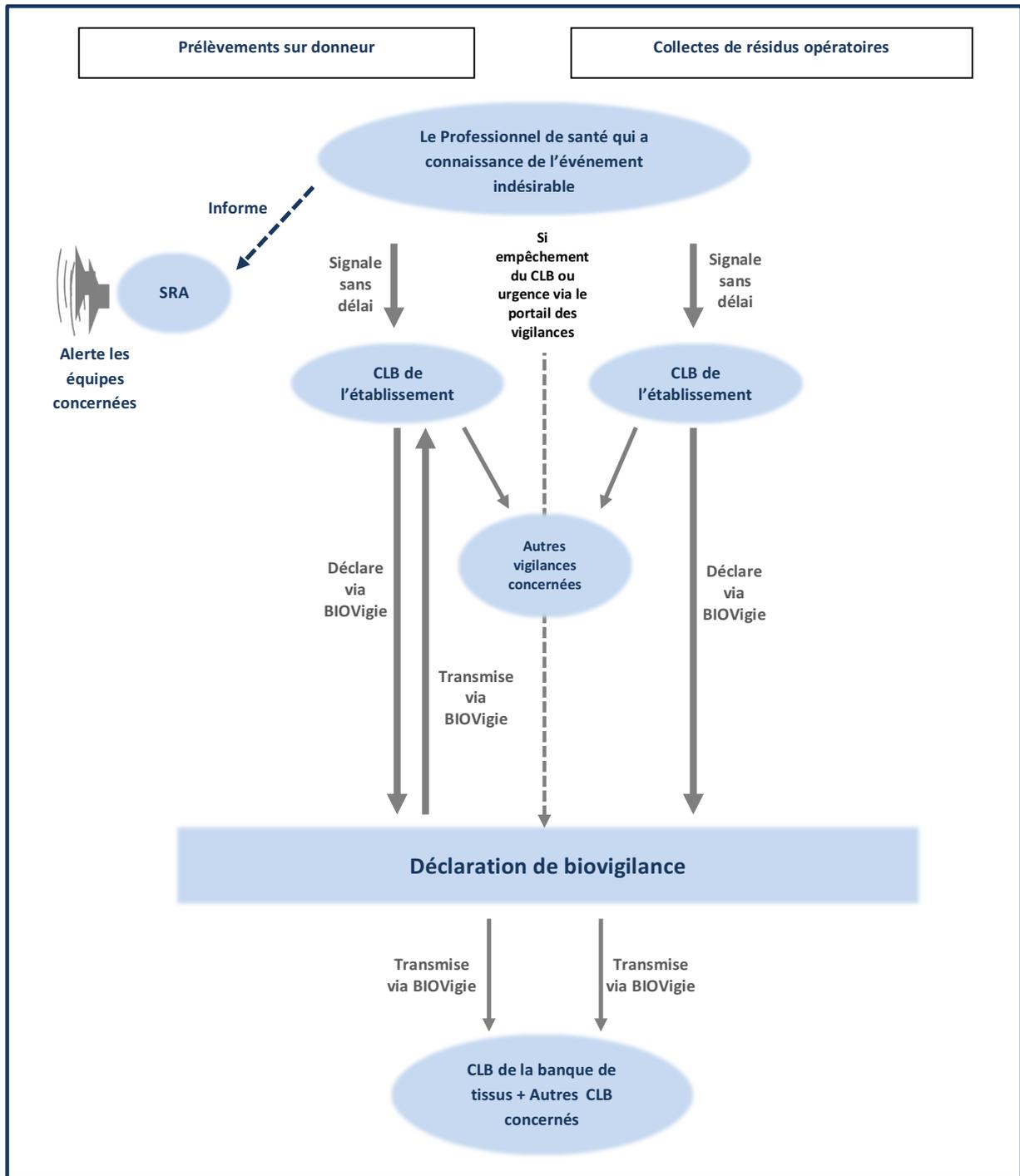


Figure 10: Le circuit de déclaration « Tissus »

Les différents tissus peuvent provenir de prélèvements réalisés :

- sur un **donneur décédé**, en état de mort encéphalique ou à cœur battant,
- sur un **donneur décédé après arrêt cardiaque** et mise en place d'une technique de préservation des organes,
- sur les donneurs de tissus **prélevés en post-mortem** à la morgue.
- sur **donneurs vivants**, les tissus pouvant aussi provenir de la collecte de **résidus opératoires**.

Dans tous les cas, les tissus sont adressés à des banques de tissus autorisées par l'ANSM qui sont les seules structures à pouvoir les transformer en produits à usage thérapeutique après validation.

La banque de tissus, si les tissus sont prélevés lors d'un prélèvement multi-organes, peut être amenée à informer le service de régulation et d'appui (SRA) inter-régional de l'Agence de la biomédecine de tout événement porteur de risques (ex : contamination bactérienne d'un liquide de transport de vaisseaux) afin qu'il puisse alerter les autres équipes de greffes.

Remarque : 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.

Il est indispensable, en matière de tissus, que les CLB de l'établissement de santé et de la banque (ou 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.

Les prélèvements de tissus chez le donneur d'organes

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).

Deux situations peuvent se présenter :

- Le point de départ est un incident ou un effet indésirable survenu avec un **organe** → Cf. Annexe 3 : La problématique Organes, figure 9.
- Le point de départ est un incident ou un effet indésirable survenu avec un **tissu** → Cf. figure 10

Cas particulier des incidents en lien avec les produits entrant en contact (PEC) avec les tissus

Le CLB, s'il est averti d'un incident concernant un PEC et que celui-ci se rapporte à une greffe de tissus et si cet incident entre dans le champ de la biovigilance, déclare l'évènement dans le champ « tissu » en précisant les données de traçabilité du PEC en cause. Cet incident doit aussi être déclaré au correspondant local de matériovigilance afin qu'il émette une déclaration de matériovigilance.

Cas particulier des tissus prélevés en vue de l'obtention de médicaments de thérapie innovante

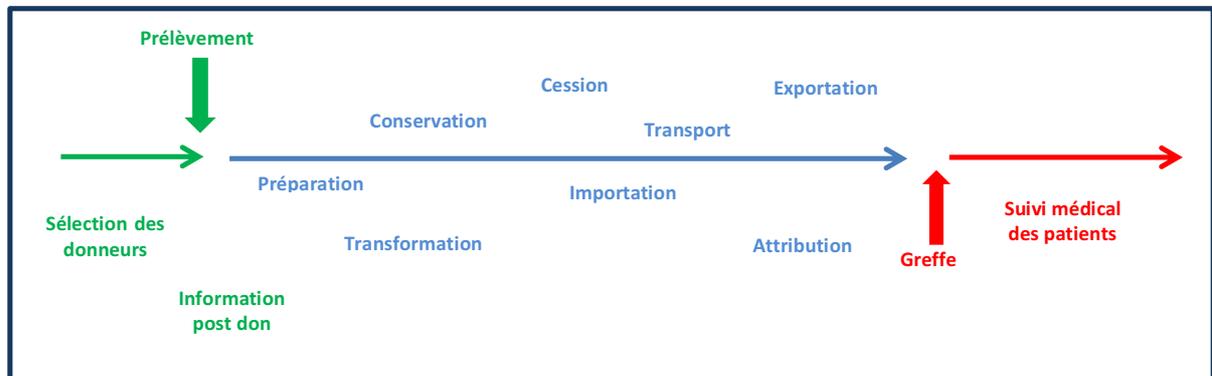
Les incidents ou les effets indésirables survenus lors du prélèvement ou de la collecte de tissus destinés à être transformés en vue de l'obtention de médicaments de thérapie innovante entrent dans le champ de la biovigilance lorsqu'ils concernent les activités de prélèvements, de sélection des donneurs, de suivi des donneurs vivants, ainsi que de contrôle ou de transport de cette matière première. Le circuit déclaratif devra néanmoins être doublé puisque celui-ci devra s'effectuer également sans préjudice de la réglementation applicable à la vigilance des essais cliniques (information du promoteur).

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.

ANNEXE 5 : LA PROBLEMATIQUE CELLULES ET PREPARATIONS DE THERAPIE CELLULAIRE

Quels sont les professionnels avec lesquels le CLB est amené à collaborer dans le cadre de la biovigilance des cellules et produits de thérapie cellulaire ?



Si l'évènement survient au moment de la sélection des donneurs ou du prélèvement :

- Les centres donneurs ;
- Les centres préleveurs ;
- L'équipe de coordination des prélèvements (si prélèvement d'organes ou de tissus destinés à l'obtention de préparation de thérapie cellulaire-par exemple, les îlots de Langerhans) ;
- Les maternités pour la collecte d'unités de sang placentaire ;
- Le comité de lutte contre les infections nosocomiales du centre préleveur ;
- La cellule de gestion des risques du centre préleveur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre préleveur.

Si l'évènement est une information post don :

- Les équipes médicales et les médecins référents des donneurs.

Si l'évènement survient lors du transport, de la préparation, de la conservation, de la distribution, de la cession, de l'importation, de l'exportation :

- Les laboratoires de biologie médicale: immuno-hématologie, typage HLA, microbiologie, virologie et le laboratoire d'anatomo-pathologie ;
- La pharmacie ;
- Les personnes en charges des transports ;
- Un établissement pharmaceutique si les cellules ont été prélevées pour l'obtention d'un MTI (médicament de thérapie innovante).

Si l'évènement survient au moment de la greffe :

- Les équipes de greffe ;
- Le comité de lutte contre les infections nosocomiales du centre greffeur ;
- La cellule de gestion des risques du centre greffeur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre greffeur.

Si l'évènement est une information post greffe :

- Les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des receveurs.

A tout moment du processus :

- ➔ L'unité de thérapie cellulaire : la personne responsable, le CLB ;
- ➔ La banque de sang placentaire : la personne responsable, le CLB.

- ➔ Le Registre France Greffe de Moelle (pour les dons allogéniques non apparentés) ;
- ➔ Le Pôle Sécurité Qualité à l'ABM ;
- ➔ Les autres vigilances.

Le circuit de déclaration des incidents et des effets indésirables « Cellules » et « Produits de thérapie cellulaire »

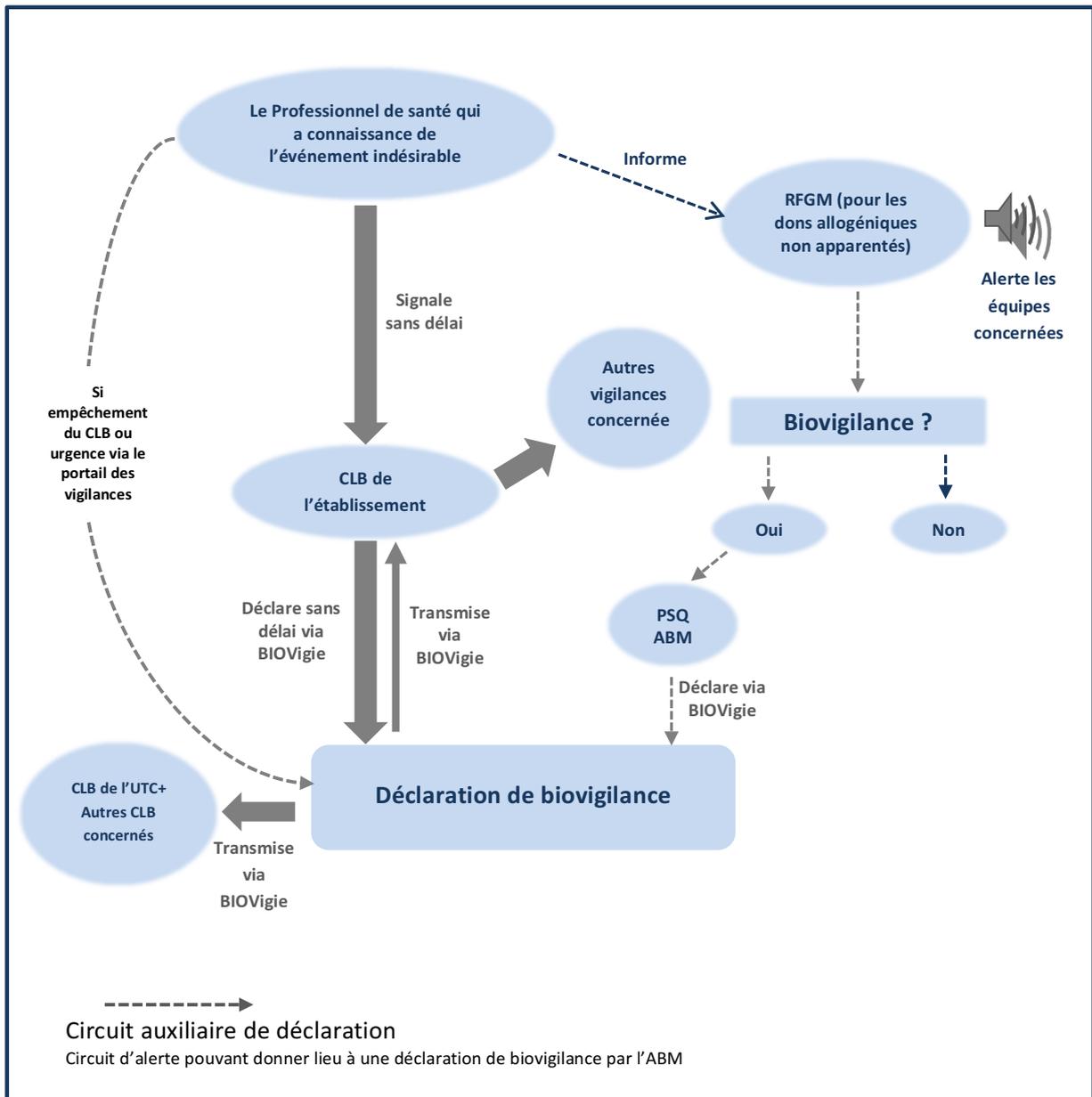


Figure 11: Le circuit de déclaration des incidents et des effets indésirables « Cellules et Produits de thérapie cellulaire »

Les cellules peuvent provenir de prélèvements réalisés dans des unités de cytophèreses (cas des cellules souches hématopoïétiques périphériques, des cellules mononuclées ou de la photochimiothérapie extracorporelle), des blocs opératoires (cas des cellules souches

hématopoïétiques médullaires), des maternités (cas des cellules souches hématopoïétiques du sang du cordon). Ces prélèvements peuvent être réalisés en situation autologue ou allogénique, en situation intrafamiliale ou non apparentée.

Un incident survenu sur la chaîne allant du prélèvement de cellules au suivi post-administration ou un effet indésirable observé chez un patient, un donneur ou un receveur peut avoir des conséquences chez d'autres patients y compris dans le cas d'un produit autologue (si problème en relation avec un PEC notamment).

L'unité de thérapie cellulaire qui a validé 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.

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'unité de thérapie cellulaire) soient conjointement et systématiquement informés de tout incident ou effet indésirable, chacun ayant son rôle à jouer dans l'enquête de biovigilance.

Cas particulier des incidents en lien avec les produits entrant en contact (PEC) avec les cellules et les préparations de thérapie cellulaire

Le CLB, s'il est averti d'un incident concernant un PEC avec des cellules (accident ou erreur concernant le conditionnement ou en lien avec la solution de cryoconservation par exemple), déclare l'évènement en biovigilance dans le champ « cellules » en précisant les références et données de traçabilité du PEC mis en cause. Cet incident doit aussi être déclaré au correspondant local de matériovigilance s'il concerne un dispositif médical ou en pharmacovigilance s'il s'agit d'une problématique touchant un produit ayant le statut de médicament.

Cas particulier des greffons de CSH allogéniques non apparentés

Le Registre France Greffe de Moelle (RFGM) au sein de l'Agence de la biomédecine gère le registre national de donneurs volontaires de cellules hématopoïétiques non apparentées.

Il coordonne aussi l'organisation des prélèvements de **donneurs non apparentés nationaux** ou **internationaux** pour les **patients nationaux** devant bénéficier d'une greffe et l'organisation des prélèvements de **donneurs nationaux** recrutés pour des **patients internationaux**. Il en va de même pour le recrutement des unités de sang placentaires nationales pour des patients nationaux et internationaux et le recrutement d'unités de sang placentaires internationales pour des patients nationaux.

Il peut arriver que les partenaires internationaux du RFGM l'informent directement de la survenue d'un évènement porteur de risques ; le RFGM doit alors alerter les équipes concernées, en particulier l'unité de thérapie cellulaire responsable de l'importation ou de l'exportation et **si cet évènement entre dans le champ de la biovigilance**, alors le registre en informe le PSQ qui en fera la déclaration.

Cas particulier des cellules destinées à l'obtention de médicaments de thérapie 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 et, de suivi des donneurs. Le circuit déclaratif devra être doublé lorsque ces évènements indésirables surviennent dans le cadre d'un essai clinique afin que le promoteur en soit informé. Plus en aval, les évènements 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.

Cas particulier des organes prélevés en vue de l'obtention de préparation de thérapie cellulaire

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

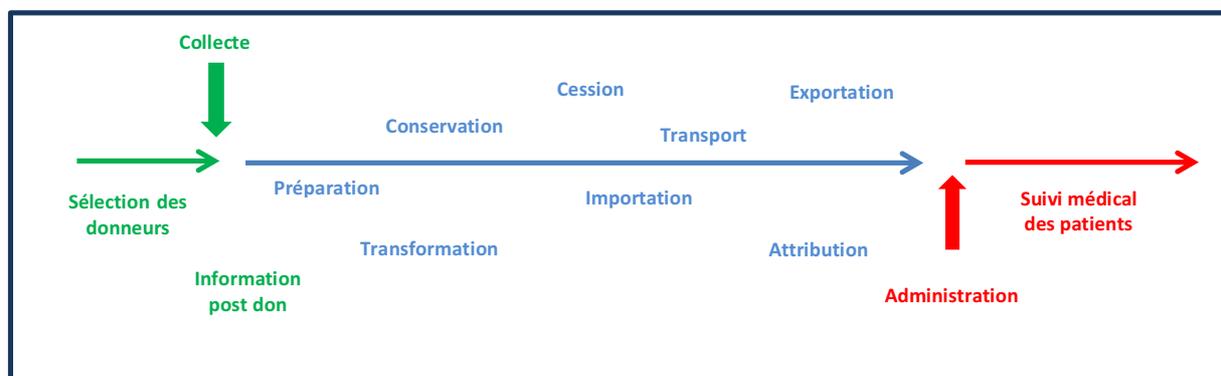
En fonction du lieu de survenue de l'incident ou de l'effet indésirable observés, il est de la responsabilité du CLB de l'établissement où a eu lieu le prélèvement de l'organe ou l'administration de la préparation de thérapie cellulaire ou du CLB de l'unité de thérapie cellulaire de conduire les investigations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

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

Ce cas est également abordé dans l'annexe 3 relative aux organes.

ANNEXE 6 : LA PROBLEMATIQUE LAIT

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



Si l'évènement survient au moment de la sélection des donneurs ou du prélèvement :

- Les équipes médicales chargées de la collecte de lait maternel à usage thérapeutique ;
- Cellule de gestion des risques du centre préleveur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre préleveur.

Si l'évènement est une information post don :

- Les équipes médicales /les médecins référents des donneuses vivantes.

Si l'évènement survient lors du transport, de la préparation, de la conservation, de la distribution, de la cession, de l'importation, de l'exportation :

- Les laboratoires de biologie médicale : microbiologie et virologie ; ...
- La pharmacie ;
- Les personnes en charge des transports.

Si l'évènement survient au moment de l'administration:

- Les médecins chargés de la prescription du lait à usage thérapeutique ;
- Comité de lutte contre les infections nosocomiales du centre administrateur ;
- Cellule de gestion des risques du centre administrateur ;
- L'équipe opérationnelle d'hygiène du centre administrateur.

Si l'évènement est une information post administration:

- Les équipes médicales et les médecins référents pour le suivi des receveurs.

A tout moment du processus

- Le Lactarium : la personne responsable ;
- Le pôle Sécurité Qualité à l'ABM ;
- Les autres vigilances.

Le circuit de déclaration « Lait »

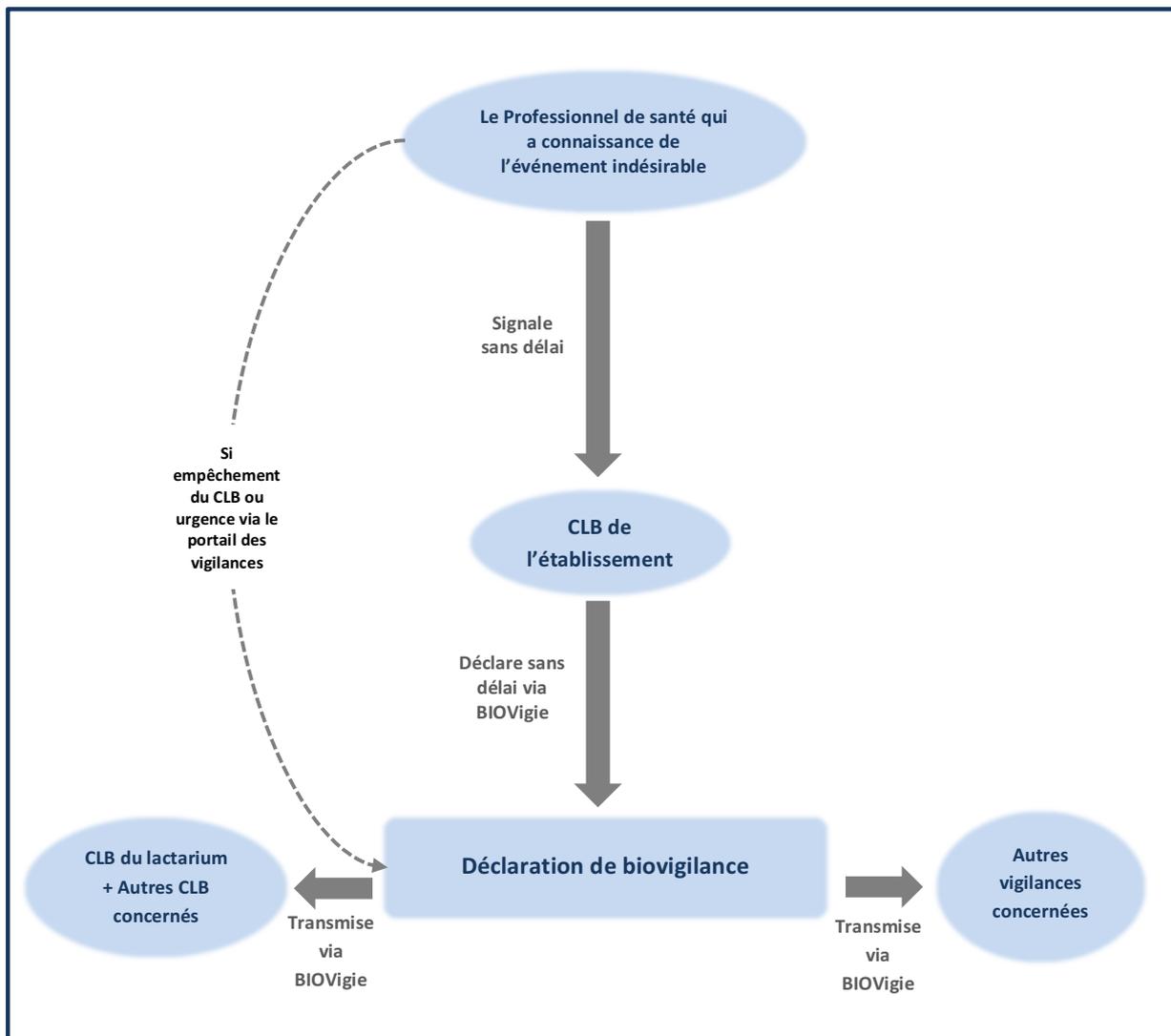


Figure 12: Le circuit de déclaration « Lait »

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 biberonneries) 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, le PSQ à l'ABM 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.

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 afin de stopper immédiatement la délivrance ou la distribution de lait maternel présentant un danger potentiel pour les nourrissons.

Lorsque le lactarium délivre du lait maternel à la demande de services de néonatalogie ou de pédiatrie qui procéderont par eux-mêmes aux distributions médicales 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 lait de façon d'établir le lien avec les nourrissons receveurs.

Cas particulier des incidents en lien avec les produits entrant en contact (PEC) avec le lait

Le CLB, s'il est averti d'un incident concernant un PEC avec du lait maternel issu d'un lactarium (accident ou erreur concernant le conditionnement ou une éventuelle supplémentation par exemple), déclare l'évènement en biovigilance dans le champ « lait » en précisant les références et données de traçabilité du PEC mis en cause. Cet incident doit aussi être déclaré au correspondant local de matériovigilance s'il concerne un dispositif médical, en pharmacovigilance s'il s'agit d'une problématique touchant un médicament ou en nutrivigilance si des compléments alimentaires sont concernés.

ANNEXE 7 : L'ALERTE EN CAS DE RISQUE IMMEDIAT POUR AUTRUI

La gestion des alertes a ses propres circuits et ses propres acteurs. Certaines alertes peuvent être la résultante d'un incident ou d'un effet indésirable **mais ce n'est pas toujours le cas**. Une alerte consiste à gérer, dans les meilleurs délais, une situation à risque pour un autre patient, le plus souvent receveur et mettant en jeu sa sécurité immédiate.

Organes

La gestion de l'alerte pour les organes est assurée 24h/24 et 7 jours/7 par les SRA de l'ABM. Les SRA, de par les missions qui leur sont confiées, sont compétents pour les gérer ; ils disposent des données relatives à la traçabilité de tous les organes et tissus prélevés lors d'un prélèvement multi-organes 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 qui en informe le SRA dans l'inter région dont il dépend, celui-ci alerte ensuite les autres équipes de greffe et l'équipe de prélèvement le cas échéant.

Aussi, 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 les investigations liées à la survenue de cet incident ou de cet effet indésirable.

Tissus

La gestion de l'alerte, 24h/24 et 7 jours/7, telle que décrite pour les organes n'existe pas pour les tissus. Les tissus prélevés sont le plus souvent greffés lors d'interventions chirurgicales programmées pendant les heures ouvrables. De plus, le délai de quarantaine entre le prélèvement et la greffe du tissu (laisse plus de temps) pour la gestion d'éventuelles alertes par rapport, par exemple, à la greffe d'organes.

La banque de tissus, si les tissus sont prélevés lors d'un prélèvement multi-organes, peut être amenée à informer le service de régulation et d'appui (SRA) inter-régional de l'Agence de la biomédecine de tout événement porteur de risques (ex : contamination bactérienne d'un liquide de transport de vaisseaux) afin qu'il puisse alerter les autres équipes de greffes.

Cellules et produits de thérapie cellulaire

La gestion de l'urgence telle qu'elle se rencontre avec les organes, 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 pour les CSH allogéniques non apparentées.

Lait

La gestion de l'alerte immédiate telle qu'elle se rencontre avec les organes, 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 8 : COORDONNEES

Pôle Sécurité-Qualité	Agence de la biomédecine Direction générale de la politique médicale et scientifique 1, Avenue du stade de France 93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX	T : 01 55 93 64 53 F : 01 55 93 69 36 biovigilance@biomedecine.fr
Dr Sophie Lucas-Samuel	Responsable du pôle Sécurité Qualité	01 55 93 65 92 sophie.lucas-samuel@biomedecine.fr
Dr Jacques-Olivier Galdbart	Responsable des vigilances	01 55 93 64 18 jacques-olivier.galdbart@biomedecine.fr
Dr Marina Roche	Evaluateur vigilance Réfèrent organes	01.55.93.65.24 marina.roche@biomedecine.fr
Dr Stéphanie Dieterlé	Evaluateur vigilance Réfèrent Tissus-Cellules	01 55 93 64 08 stephanie.dieterle@biomedecine.fr
Gaëlle Lemardeley	Evaluateur vigilance Réfèrent AMP	01 55 93 65 22 gaelle.lemardeley@biomedecine.fr
Séverine Grelier	Responsable de la qualité et de la gestion des risques	01 55 93 64 22 severine.grelier@biomedecine.fr
Sylvie Gob	Assistante	01 55 93 64 53 sylvie.gob@biomedecine.fr
Alice Guérin	Assistante	01 55 93 69 03 alice.guerin@biomedecine.fr
	BIOVigie	Site du portail de l'Agence de la biomédecine

<u>SRA Ile-de-France / Centre / Antilles / Guyane (DPGOT)</u>	Agence de la biomédecine 1-3 Eugène Varlin 92240 MALAKOFF	T : 01 46 56 49 10 F : 01 46 56 49 29 <u>secretariat.srailedefrance@biomedecine.fr</u>
<u>SRA Nord-Est (DPGOT)</u>	Agence de la biomédecine Parc Eurasanté 56 avenue Eugène Avinée 59120 LOOS	T : 03 20 95 98 88 F : 03 20 32 93 64 <u>secretariat.sranordest@biomedecine.fr</u>
<u>SRA Sud-Est / Océan Indien (DPGOT)</u>	Agence de la biomédecine Hôpital Sainte Marguerite Pavillon 9 270 Bd Sainte Marguerite 13274 MARSEILLE CEDEX 09	T : 04 91 56 52 17/18 F : 04 91 56 52 04 <u>secretariat.srasudest@biomedecine.fr</u>
<u>SRA Grand Ouest (DPGOT)</u>	Agence de la biomédecine CHRU Pontchaillou Bâtiment B2 Rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES cedex	T : 02 23 46 48 17 F : 02 99 54 53 00 <u>secretariat.sragrandouest@biomedecine.fr</u>
Registre France Greffe de Moelle	Agence de la biomédecine Direction du prélèvement et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques 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

ANNEXE 9 : VADE-MECUM DU CLB

- 1) Les incidents et effets indésirables **graves** susceptibles de mettre en jeu la sécurité d'autres receveurs ou donneurs doivent être **déclarés** immédiatement. ✓
- 2) Les incidents occasionnant, ou susceptible d'occasionner 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. ✓
- 3) 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. ✓
- 4) Les effets indésirables survenus chez les receveurs et **liés ou susceptibles d'être liés aux produits issus du corps humain ou aux activités d'administration et/ou de greffe** doivent être déclarés en biovigilance **sans limite dans le temps**. ✓
- 5) Les **événements survenus chez les donneurs vivants** et susceptibles d'influer sur la qualité du don doivent être déclarés en biovigilance **sans délai et sans limite de temps**. ✓
- 6) Les notions **de risque de récurrence** et de **conséquences potentielles** pour les activités d'administration et/ou 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**. ✓
- 7) Les événements indésirables attendus **sélectionnés par les groupes de travail « référentiels »** doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter **d'éventuelles dérives** par rapport à la **fréquence attendue** de ces événements et à contrario détecter ceux qui semblent inattendus et inacceptables au regard de l'acte thérapeutique considéré. ✓
- 8) 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 **matériorigilance**. ✓
- 9) Pour tout incident ou effet indésirable survenu avec un greffon de CSH **allogéniques non apparentés exporté**, le RFGM, informé directement par le correspondant international concerné, le signale au pôle Sécurité-Qualité qui établit s'il le juge nécessaire la déclaration de biovigilance. **L'unité de thérapie cellulaire exportatrice devra être informée** afin de participer à l'enquête. ✓

ANNEXE 10 : LES DIFFERENTES APPLICATIONS INFORMATIQUES DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE

CRISTAL (DPGOT)

Cristal est une application internet qui est accessible depuis tous les postes connectés à internet qui a été développée par l'Agence de la biomédecine.

Elle assure le lien entre dossier donneur et dossier receveur en garantissant le respect de l'anonymat. Elle permet l'accès à l'information en toute transparence, la répartition des organes, la traçabilité, et la sécurité sanitaire.

Cristal a été conçu pour faciliter le travail des professionnels impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organes: les médecins de transplantation, les équipes chirurgicales, les coordinateurs de prélèvement, les régulateurs, etc...

La sécurité et de confidentialité sont assurés par :

- L'accès **protégé** par login et mot de passe individuels ;
- La configuration des droits des utilisateurs selon le profil, l'équipe, la région ; ...
- **L'anonymisation des données ;**
- Les **échanges cryptés ;**
- Les données abritées sur les serveurs sécurisés de l'Agence de la biomédecine, avec sauvegardes internes et externes.

Le module donneur de Cristal

Il permet d'établir un dossier médical partagé en temps réel par les professionnels impliqués. Il facilite le travail des préleveurs, des coordinateurs et des greffeurs en proposant un ensemble de fonctions organisées autour de quatre grandes étapes : la création d'un dossier donneur par la coordination hospitalière, la qualification du donneur, la qualification des organes, la consultation du dossier donneur pour les équipes de greffe ayant reçu une proposition.

Le module receveur de Cristal

Il gère la liste nationale d'attente des receveurs d'organes et de tissus composites : cœur, cœur-poumons, foie, poumon, rein, pancréas, îlots de Langerhans, intestin, face, membres... Il est organisé en quatre grandes étapes :

- L'inscription sur la liste nationale d'attente de greffe ;
- Le suivi médical avant greffe du receveur ;
- La déclaration de greffe ;
- Le suivi médical des porteurs de greffon fonctionnel.

La complémentarité étroite entre les volets - **donneur** et **receveur** - permet :

- 1. L'édition par organe des listes des patients en attente de greffe en fonction des caractéristiques de chaque donneur et de chaque receveur et en application des règles nationales de répartition (priorité, ancienneté d'attente, compatibilité) ;
- 2. La proposition des organes aux équipes de greffe par le pôle national de répartition des greffons ;
- 3. L'accès en consultation, par les équipes de greffe concernées, aux données médicales du donneur ;
- 4. L'allocation des organes après acceptation des équipes.

Le module GREEN

C'est une application interne à l'Agence de la biomédecine en lien avec les données reçues de Cristal Donneur et Cristal Receveur.

Elle permet la gestion en temps réel des alertes des équipes de greffe. Certains évènements porteurs de risque ou dysfonctionnement qualité peuvent y être signalés.

Application SYRENAD- (Registre France Greffe de Moelle)

Syrenad est une application qui permet la gestion de la base de données nationale des donneurs volontaires de moelle osseuse et des unités de sang placentaire ainsi que des patients nationaux et internationaux devant bénéficier d'une greffe de CSH non apparentées. L'échange des données y est sécurisée et encryptée.

Elle permet la gestion de la base opérationnelle entre les centres donneurs nationaux, les registres internationaux et les centres allogreffeurs de CSH.

Syrenad est utilisé pour la **recherche** active de donneurs non apparentés et d'unités de sang placentaire pour les patients nationaux et internationaux et pour la **coordination** de l'organisation des prélèvements de donneurs ou de cessions d'unités de sang placentaires et de l'acheminement des greffons. SYRENAD sert aussi de base des données pour l'édition de données statistiques (études, pilotage de l'activité).

Application GLAC (Gestion de la Liste Attente Cornées)

Cette application répond à l'exigence réglementaire d'inscrire préalablement à leur greffe tout patient candidat à la greffe de cornée. Elle constitue le registre national des greffes de cornées. Elle offre aux ophtalmologistes la possibilité d'inscrire les patients en attente de greffe de cornée, de déclarer la greffe lorsque celle-ci a été réalisée ou de sortir le patient de la liste d'attente lorsque ce dernier n'est plus candidat à la greffe. Elle est l'outil d'évaluation de la greffe de cornée en France par l'Agence de la biomédecine depuis 2002 (base de données pour l'édition de données statistiques, la conduite d'études et le pilotage de l'activité).

S et A

Structures et Autorisations est une application qui permet de consulter les informations relatives aux interlocuteurs du prélèvement et de la greffe, notamment les établissements et les équipes concernés par cette activité, par exemple sous forme d'annuaire.

Cette application répertorie :

- Les réseaux fonctionnels:
 - Les regroupements d'entités fonctionnelles ou d'établissements qui collaborent au travers de leurs activités, par exemple, les fédérations de greffe d'organes (équipes gérant en commun leurs listes de patients en attente) ;
 - Les réseaux de prélèvement (établissements mutualisant leurs actions de prélèvement et leurs coordinations hospitalières) ;
 - Les réseaux de néphrologie (laboratoires HLA et équipes de greffes rénales partageant les mêmes dossiers patients).

- Annuaire des acteurs et des activités :
 - Les professionnels de santé liés au prélèvement ou à la greffe ;
 - Les établissements: publics ou privés accueillant les activités liées au prélèvement ou à la greffe (pour la plupart, il s'agit d'établissements de santé référencés dans le répertoire Finess) ;
 - Les entités fonctionnelles: unités, services ou équipes pratiquant des activités liées au prélèvement ou la greffe, par exemple, les équipes médico-chirurgicales de greffe d'organes, les équipes de greffe de cornées, les coordinations hospitalières, les services de Agence de la biomédecine ; ...
 - Activités: nature des activités (greffe, prélèvement, conservation) par produit (organes, tissus, cellules, moelle et CSH).

REGLEMENTATION APPLICABLE

Loi n°2004-800 du 6 août 2004 modifiée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique

Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (article 173)

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

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

Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif au dispositif de biovigilance et de vigilance en AMP

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

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

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

Arrêté du 23 décembre 2010 modifiant l'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques.

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

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

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