

BIOVIGILANCE

Organisation de la bioV définie par décret (2003). Puis modernisation du système de santé : bioV confiée à l'ABM (2016) et fixation des principes de surveillance, signalement, déclaration, analyse, investigation.

→ **Surveiller et prévenir les risques** liés à l'utilisation à des **fins thérapeutiques** d'éléments et **produits issus du corps humain (PICH)**, tels les organes, tissus, cellules (OTC) et le lait maternel (LM). Surveiller les non-conformités liées aux produits thérapeutiques annexes entrant en contact avec les produits issus du corps humain.

Sont exclus les gamètes, embryons et tissus germinaux et les produits sanguins labiles.

Veille sanitaire sur l'ensemble des étapes de la chaîne (sélection clinique/bio du donneur jusqu'au suivi médical des patients)

ANSM : autorise les établissements impliqués dans la conservation et distribution des préparations de thérapie cellulaire. + Surveillance de ces préparations.

- Évalue le B/R lié à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme
- Évite les risques a priori et réévalue le B/R en fonction des données de vigilance
- Met en place des mesures de police sanitaire
- En charge des essais cliniques

Seuls les EI observés chez un D ou un patient lors du **prélèvement** relèvent à la fois de la bioV et de la vigilance relative aux essais cliniques → devront être déclarés 2 fois (1 pour chaque vigilance).

ABM : autorité compétente. Surveillance des incidents, transmet les infos à l'ANSM.

1. Signalement et déclaration des incidents graves et EI inattendus, liés ou susceptibles d'être liés au prélèvement, collecte, fabrication, préparation, transformation, conservation, transport, distribution, importation, greffe, ...
2. Recueil, conservation, accessibilité des infos relatives aux incidents, aux risques d'incidents, aux EI
3. Évaluation et exploitation de ces infos en vue de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou EI
4. Recueil des infos relatives aux patients, donneurs vivants et receveurs exposés à l'EI ou aux conséquences de l'incident ou susceptibles de l'avoir été + mise en œuvre de la surveillance.
5. Réalisation de toutes études ou travaux concernant les incidents ou risques d'incidents et EI liés aux pratiques précitées.
6. Infos aux professionnels de santé, organisation de groupes de réflexion, analyse et rédaction de rapports de synthèse destinés au ministère de la S et à la commission européenne.

Délais de déclaration

Tout **incident grave** ou **EI inattendu** chez le D ou le R doit faire l'objet d'un signalement **SANS DELAI** au **correspondant local de bioV (CLB)** puis déclaration obligatoire SANS DELAI à partir de leur signalement à l'ABM (< 48h pour les événements graves)

Produits de santé relevant de la BIOVIGILANCE	Ne relevant PAS de la bioV
Organes, tissus et cellules (OTC) issus du corps humain et utilisés dans les activités de routine, à des fins thérapeutiques chez l'homme (et dérivés)	- Gamètes, embryons, tissus germinaux (AMP vigilance)
Préparations de thérapie cellulaire utilisées dans des activités de routine	- Organes, tissus, prép thérapie cell, lait maternel à usage thérapeutique faisant l'objet de recherche biomédicale (vigilance des essais cliniques)
OTC utilisés en tant que matière première pour incorporation dans un DM ou un médicament de thérapie innovante	- Médts de thérapie innovante contenant des cell ou tissus d'origine humaine ou xénogénique soumis à une AMM (pharmacoV) ou utilisés dans essais cliniques
Lait maternel à usage thérapeutique	- Produits/éléments du corps utilisés dans un cadre autologue et dans un même temps opératoire (vigilance des actes de soin)
DM implantables incorporant des éléments et produits issus du corps humain	- Tout autre DM (matérioV), sang et PSL (hémov)
	- Médts biologiques, MDS, protéines d'extraction (pharmacoV)
	- DM de diagnostic in vitro (réactov)

Notion de perte de greffon. Décret nov.2016 : « accidents ou erreurs occasionnant une perte importante de l'élément, produit ou dérivé empêchant la réalisation de la greffe/administration du produit. »

→ Déclaration, recherche de mesures correctives. Constitue un accident de biovigilance. Ne signifie pas le « non-prélèvement » (= perte d'un potentiel greffon), mais la perte d'un greffon « greffable ».

Activités relevant de la BIOVIGILANCE	Ne relevant PAS de la bioV
- Prélèvement d'OTC , en tant que matière première ou pour activités de routine, recherche biomédicale	- Essais cliniques faisant intervenir des OTC (vigilance des essais cliniques)
- Collecte de résidus opératoires et de LM à usage thérapeutique	Seuls les EI observés chez un D ou un patient lors du prélèvement relèvent à la fois de la bioV et de la vigilance relative aux essais cliniques → devront être déclarés 2 fois (1 pour chaque vigilance).
- Transport, préparation, ttt, conservation, distrib, cession, délivrance, import/exportation	
- Administration ou greffe	

PTA (produits thérapeutiques annexes) : tout produit d'origine chimique/biologique entrant en contact avec OTC (et embryons si PMA), avant utilisation thérapeutique chez l'homme revendiqués comme tels par le fabricant : milieu de conservation ou utilisés en PMA ; médts : albumine, facteur de croissance, ATB ; ou autres : DMSO, eau distillée, trypsine

Incident ou EI : tous les PTA, y compris ceux utilisés en PMA. Déclarer seulement ce qui se passe après libération des lots.

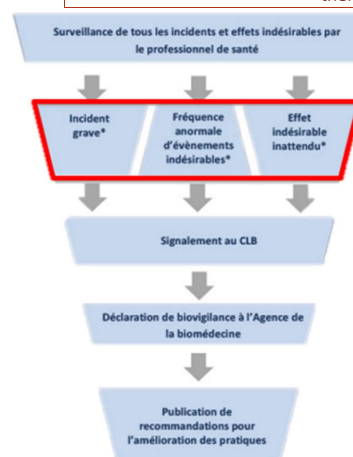
Disposent d'une AMM (durée de vie 5 ans), délivrée par ANSM après évaluation de la qualité, sécurité, efficacité in vitro.

Respect de la réglementation et règles de bonnes pratiques définies par l'ABM. BioV = prévention des risques de transmission d'agent infectieux par exemple via PTA + optimiser la sécurité d'emploi.

Produits cellulaires à finalité thérapeutique. Cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues, (D=R) ou allogéniques, (D n'est pas le R) quel que soit le niveau de transformation, y compris leurs dérivés.

S'ils sont des spécialités pharmaceutiques ou médts fabriqués industriellement, ils sont alors régis par les règles applicables au médicament. → pharmacovigilance. Si non fabriqués industriellement = préparations de thérapie cellulaire, y compris si les cellules humaines servent à transférer du matériel génétique. → biovigilance.

Incident grave	Tout accident/erreur lié aux activités portant sur les éléments ou produits issus du corps humain entraînant ou susceptible d'entraîner un EI grave ou inattendu, une perte importante de l'élément ou du produit empêchant la réalisation de la greffe ou de l'administration du produit ou toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incident ou d'effets indésirables attendus.
Effet indésirable (EI)	Toute réaction nocive sur personnes prélevées ou greffées.
EI grave (EIG)	Tout EI ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, entraîné des séquelles permanentes ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide
EI inattendu (ou « inacceptable »)	Tout EI, grave ou non grave, dont la nature, la sévérité l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels établis par l'ABM ou compte tenu de l'état de santé de la personne.
EI attendu (ou « acceptable »)	Tout EI dont le risque de survenue est connu et mentionné dans le référentiel publié par l'ABM dans l'indication thérapeutique concernée
En l'absence de référentiel recensant les effets indésirables attendus (ou « acceptables ») dans une indication thérapeutique, TOUS les EI doivent être déclarés sans délai.	



L'agence de la biomédecine. Née de la loi de bioéthique (06/08/2004). Expertise et contrôle des activités liées au : prélèvement et greffe d'OTC, la procréation, génétique humaine (DPN, DPI), embryo et recherche sur les cellules souches embryonnaires + AMP vigilance. **Autorité compétente en matière de biovigilance**

→ **Pôle sécurité qualité PSQ**

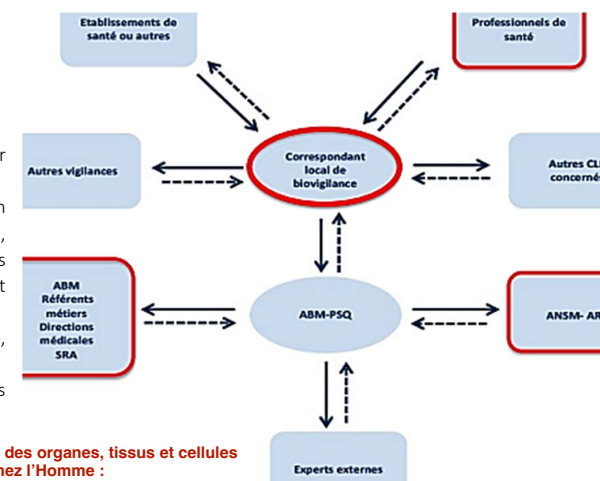
→ **Comité de vigilance (COVI)** avec experts

→ **Dir. Prélèvement Greffe Organes-Tissus (DPGOT)** dont :

1. Pôle stratégie prélèvement-greffe
2. Le Pôle National de Répartition des Greffons (PNRG)
3. Les 4 services de régulation et d'appui en région (SRA)
4. Le pôle évaluation biostatistique

→ **Dir. Prélèvement Greffe de cell. Souches hématop (DPGCSH)** dont

1. Fichier national des Donneurs de CSH (RFGM)
2. Des unités de sang placentaire (RFSP)
3. Fichier patients
4. Pole stratégie-prélèvement-greffe



CLB = correspondant local de bioV : au moins par établissement, et jusqu'à 5 selon les activités.

Missions communes : recueil des infos, déclaration incidents et EI, info au CLB de l'EFG et aux autres CLB, investigations et examens + signale difficultés rencontrées lors investigations, rédige un rapport annuel. Missions spécifiques :

- Etablissement préleveur/greffeur : traçabilité, sérologies D et R
- Etablissement producteur : a accès aux données ci-dessus

PTA (produits thérapeutiques annexes)

Tout produit d'origine chimique ou biologique entrant en contact avec des organes, tissus et cellules d'origine humaine ou animale et avant une utilisation thérapeutique chez l'Homme :

- Revendiqués comme tels par le fabricant
- Médicaments
- Autres

Incidents ou EI : tous les PTA/ déclarer uniquement ce qui se passe après la libération des lots

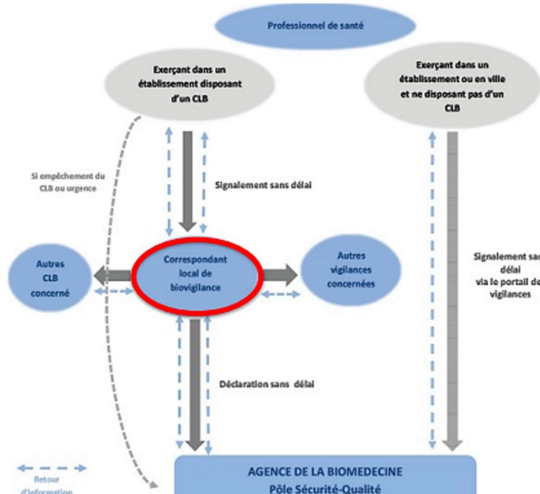
Niveau national	ABM, ANSM, ARS, EFG (établissement français des greffes), EFS
Niveau local	Correspondants locaux de biovigilance (CLB) dans chaque établissement Professionnels de santé (structures publiques ou privées) exerçant des activités de prélèvement, de fabrication, transformation, préparation, conservation, distrib, cession, import/exportation des produits ; ainsi que les autres structures administrant ou greffant des produits. Tout professionnel libéral, et depuis 2017 : tout usager

Echelle de gravité

Niveau 1	« Négligeable »	Manifestations clinique ou biologique ne nécessitant aucune prise en charge ou traitement médical.
Niveau 2	« Modérées »	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	

Imputabilité

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	

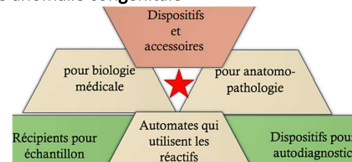


REACTOVIGILANCE

Concerne les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) → tests biologiques.

DMDIV : « produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une info, notamment, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale »

RéactoV :



Non DMDIV :

- Instruments, appareils, équipements, matériaux destinés à la recherche
- Produits destinés à usage général en labo (logiciels)
- Dispositifs invasifs destinés à prélever des échantillons en contact direct avec le corps humain ;
- Matériaux de réf certifiés et les matériels utilisés dans les programmes d'évaluation externe de la qualité.

→ Surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un DMDIV, y compris dans la cadre de recherches impliquant la personne humaine, interventionnelles (à risques et contraintes minimales) ou non.

→ Elle s'exerce sur les produits après mise sur le marché pour permettre aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires pour protéger la santé publique. Elle comporte :

- La déclaration de tout incident ou risque d'incident
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations
- La réalisation de toutes études ou travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- La réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

Incident : défaillance ou altération des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV ; Inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation → Susceptibles d'entraîner directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé.

Sanctions : 2 ans de prison et 150 000€ d'amende pour les fabricants si n'informe par l'ANSM sans délai en cas d'incident ou de risque d'incident.

Règlement UE 2017/746 remplace la Directive européenne 98/79/CE du 27/10/98 relative aux DMDIV
27 mai 2025 : fin de mise à disposition ou mise en service des dispositifs msi sur le marché au titre de la directive

Niveau national	ANSM + comité technique ; commission nationale des DMDIV
Niveau local	EFS Fabricants, mandataires, distributeurs, importateurs Correspondants locaux de réactovigilance CLRV Professionnels de santé

ANSM : mise en place de mesures d'infos et de transparence, prise de mesures de police sanitaire. Qualité des pratiques, cadre réglementaire, gestion des établissements correspondants + inspections sur le terrain.

Comité technique : se réunit 4 fois par an. 24 CLRV. Veille à la qualité du système de surveillance. Enquêtes nationales, info et formation des intervenants. Stratégies et priorités pour la surveillance, mesures de prévention, évolution des méthodes d'évaluation de matérieoV et réactoV. Participe à la veille scientifique et fait remonter les cas marquants.

Mise sur le marché des DMDIV. Responsabilité du fabricant : fait apposer le marquage CE = témoin de la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par les directives européennes.

Marquage CE = **autocertification**. Atteste de la **conformité** aux exigences de la directive et permet la libre circulation en Europe

Sécurité sanitaire garantie par ;

- **Veille sanitaire** : permet à un état membre d'interdire a priori ou de restreindre la mise à disposition d'un dispositif ou de l'assortir de conditions particulières.
- **« Je pense que ça tombera pas »**
- **Réactovigilance** qui s'exerce après la mise sur le marché des DMDIV
- **La clause de sauvegarde** qu'un état membre peut invoquer pour retirer du marché national un dispositif risquant de compromettre la santé et/ou la sécurité des patients.

Police sanitaire : suspend la fabrication, importation, utilisation d'un dispositif en cas de danger pour la santé. Interdit les activités au besoin. Met en application des conditions particulières ou de restriction d'utilisation.

Commission nationale des DMDIV. Participe à l'évaluation des infos, avis à la demande de l'ANSM, veille technologique.

- Toute défaillance ou altération susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes
- Un effet direct sur l'utilisateur d'un dispositif dangereux peut également être en cause
- En pratique, le + svt : effet indirect sur le patient, par l'intermédiaire des conséquences cliniques d'un résultat d'analyse erroné

