

FICHE DE BIOVIGILANCE - Guide de remplissage

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

La déclaration des incidents et des effets indésirables se fait à l'aide de la **fiche de déclaration de biovigilance**.

Cette fiche est disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM (www.ansm.sante.fr) et auprès de tous les correspondants locaux de biovigilance.

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

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

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

1. Signalant & déclarant

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

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

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

Le signalant

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

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

Le correspondant local de biovigilance

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

2. Produit(s) concerné(s)

Le déclarant doit préciser en fonction des situations :

- le type de don ou de prélèvement : autologue ou allogénique, personnalisé / intrafamilial le cas échéant ;
 - la nature du produit biologique concerné et son numéro d'identification ;
 - la nature du produit thérapeutique annexe (PTA) et son numéro de lot s'il s'avère que tout ou partie de l'incident ou de l'effet indésirable est imputé au PTA ;
 - le site de préparation du tissu, de la préparation de thérapie cellulaire ou du lait, le lieu de prélèvement pour les organes ou le fabricant du PTA ;
- Par ailleurs, il convient de préciser si le produit concerné est importé ou exporté, qu'il s'agisse de l'importation ou de l'exportation d'un produit fini ou d'un produit intermédiaire, ainsi que la date de l'importation ou de l'exportation le cas échéant. Concernant les produits exportés, les incidents ou les effets indésirables ne sont à déclarer dans le cadre de la biovigilance que lorsque ces produits sont également distribués sur le territoire national.

3. Patient, donneur et receveur(s) impliqués

Cette partie se décompose en trois sections :

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

Dans tous les cas, l'identité des patients, donneurs ou receveurs ne doit pas figurer dans la fiche de déclaration de biovigilance, celle-ci devant conserver un caractère strictement anonyme.

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

Concernant le patient ou le donneur, le déclarant doit préciser :

- le statut (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) ;
- 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 exEFG, 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/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 thérapeutique annexe avant son utilisation, contamination lors du prélèvement, de l'échantillonnage, de l'analyse...);

- s'il s'agit d'un incident et/ou d'un effet indésirable patient, donneur ou receveur.

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

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

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

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

Pour les effets indésirables, le déclarant doit également indiquer :

- le niveau de **l'intensité** initiale à l'aide d'une échelle gradée de 1 à 5. **Cette cotation doit être factuelle** et non pas reposer sur une probabilité de survenue de 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/greffe et l'effet indésirable (ce niveau d'imputabilité sera réévalué lors de la clôture de l'enquête).

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

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

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

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

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

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, de l'unité de thérapie cellulaire ou du lactarium concernés le cas échéant et le CLB en charge de la déclaration.

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

5. Evaluation locale de la criticité et des mesures prises

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Diffusion de l'information

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

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

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

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

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

Toute fiche de déclaration de biovigilance dûment remplie, datée et signée doit être communiquée à l'Ansm dans les délais requis par mail à biovigilance@ansm.sante.fr (voie à privilégier), par fax (au 01 55 87 34 92) ou par courrier (ANSM, direction des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins, équipe produits thérapies innovantes et produits du corps humain – biovigilance, 143/147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis Cedex).