

**Rapport annuel sur le dispositif de vigilance relatif à
l'assistance médicale à la procréation**

2011

Direction générale médicale et scientifique

Pôle Sécurité-Qualité

Dr Ann Pariente-Khayat, Gaëlle Lemardeley et Dr Hervé Creusvaux

Ce rapport a été approuvé par les membres de la Commission nationale d'AMP vigilance lors de la réunion le 6 juin 2012 présidée par Madame le Dr Hélène Grandjean et Monsieur le Dr Bernard Nicollet

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	1
II. LE DISPOSITIF DE VIGILANCE RELATIF A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION.....	2
II-1 AU NIVEAU LOCAL	2
II-2 PILOTAGE AU NIVEAU NATIONAL	3
III. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	5
III-1 ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS RAPPORTES	5
III-2 DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE ET TYPE D'ACTIVITE.....	17
IV. BILAN DES ACTIONS	24
IV-1 APPUI PAR LE GROUPE DE TRAVAIL AMP VIGILANCE	24
IV-2 DIFFUSION D'INFORMATION ET D'ALERTE AUPRES DES CENTRES D'AMP	25
IV-3 ARTICULATION AVEC LES AUTRES SYSTEMES DE VIGILANCE SANITAIRE	26
IV-4 FORMATION – INFORMATION	27
IV-4-1 <i>Communication sur le dispositif</i>	27
IV-4-2 <i>Participation à des actions de formation</i>	28
IV-5 PARTICIPATION A L'ACTIVITE EUROPEENNE ET INTERNATIONALE	28
IV-6 PARTICIPATION A LA MISSION D'INSPECTION DE L'IGAS SUR LA GESTION DES RISQUES	29
V. PERSPECTIVES POUR L'ANNEE 2012	30
VI. DISCUSSION	31
VII. CONCLUSION.....	34
GLOSSAIRE	35
ANNEXES	36

RÉSUMÉ

La mise en œuvre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a été confiée à l'Agence de la biomédecine par la loi relative à la bioéthique d'août 2004. Sa révision sous la forme de la loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique n'a pas entraîné de modifications en termes d'AMP vigilance.

Cette vigilance de création récente porte sur les incidents relatifs aux gamètes, embryons, tissus germinaux utilisés à des fins thérapeutiques, et sur les effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. Il s'agit d'un système de vigilance transversal pouvant impliquer d'autres dispositifs de vigilance sanitaire et de surveillance épidémiologique.

Fin 2011, le réseau d'AMP vigilance comprend 194 correspondants locaux d'AMP vigilance désignés dans 95 % des 205 centres d'AMP répartis en 109 centres clinico-biologiques et en 96 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle.

En 2011, l'Agence a reçu 409 déclarations d'AMP vigilance, réparties en 76 incidents et en 333 effets indésirables, provenant de 78 centres d'AMP. La proportion d'événements graves est de 84 % comparable aux années précédentes. En 2011, 68 % des centres d'AMP clinico-biologiques (74 sur 109) et 4 % des laboratoires d'insémination artificielle (4 sur 96) ont déclaré au moins un incident ou un effet indésirable.

Pour l'année 2011, 248 événements indésirables (61 %) concernent la stimulation ovarienne, 84 (20 %) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), 44 (11 %) concernent la perte de gamètes/embryons, 9 (2 %) concernent la culture des gamètes/embryons, 7 (2 %) concernent une erreur d'attribution ou d'identification des gamètes/embryons, et 17 (4 %) sont classés comme autres.

Ces données sont à mettre en regard avec les données d'activité à l'échelon national et régional, disponibles pour l'année N-2. Le taux de notification moyen au niveau national a augmenté passant de 1,1 effet indésirable ou incident déclarés pour 1 000 tentatives sur les données de l'année 2009 à 2 pour 1 000 sur les données de l'année 2010 et à 2,3 pour 1 000 pour les données de l'année 2011 rapportées aux données d'activité de l'année 2010 (les données de 2011 n'étant pas encore disponibles).

Depuis 2007, une montée en charge de l'AMP vigilance est observée, avec une participation croissante des centres d'AMP. Toutefois, on observe un délai de déclaration prolongé de la part des professionnels. Il est donc important de continuer à favoriser la notification des incidents et des effets indésirables dans des délais appropriés, en améliorant la connaissance du système, en facilitant la déclaration pour les professionnels de santé et le retour d'information, dans un objectif global de réduction des risques et d'amélioration des pratiques, dans l'intérêt des patients.

Grâce aux déclarations des professionnels, il a déjà été possible d'engager ou d'initier plusieurs actions concrètes qui ont participé de différentes façons à améliorer la sécurité des patientes et des couples qui ont recours aux techniques de l'AMP. En particulier, en 2011 l'Agence de la biomédecine a élaboré des outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, a poursuivi la rédaction des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP.

I. Introduction

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est une vigilance sanitaire réglementée dont la mise en œuvre a été confiée à l'Agence de la biomédecine. Sa création a été demandée par le législateur au travers de la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. En particulier, l'Agence de la biomédecine a pour missions de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matière d'activités cliniques et biologiques de l'assistance médicale à la procréation (article L.1418-1 du Code de la santé publique). Le décret de juin 2008^a a complété l'organisation du dispositif d'AMP vigilance en précisant le rôle des différents acteurs. Ce décret transpose les directives européennes de 2004 et de 2006. La loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique n'a pas apporté de modifications en matière d'AMP vigilance.

L'AMP vigilance a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation 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'AMP.

Ce dispositif prévoit une obligation de signalement^b des incidents et des effets indésirables pour les professionnels de santé.

L'AMP vigilance comporte :

- le signalement de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons : recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert ;
- le recueil, et la conservation des informations relatives aux incidents et aux effets indésirables liés à ces activités ;
- le recueil, dans le respect de la confidentialité, des informations relatives aux donneurs et aux personnes qui ont recours à l'AMP, exposés à l'incident ou aux conséquences de l'effet indésirable ou susceptibles de l'avoir été, et la mise en œuvre de leur surveillance ;
- l'analyse et l'exploitation de ces informations afin d'identifier la cause de l'incident ou de l'effet indésirable et de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable ;
- la rétro-information des professionnels de santé concernés ;
- la réalisation de toute étude concernant les incidents et les effets indésirables liés aux activités précitées.

^a Décret n°2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 publié au JO du 21 juin 2008

^b Le signalement, au sens du décret de juin 2008, doit être formalisé au moyen d'une fiche de déclaration d'AMP vigilance. Par extension, dans ce rapport, le terme "déclaration" peut recouvrir le signalement.

Les cas sont transmis à l'Agence de la biomédecine au moyen de la fiche de déclaration sous format papier ou par l'application informatique AMP Vigie. La fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable est présentée à l'Annexe I. Conformément à l'article R.2142-42 du code de la santé publique issu du décret du 19 juin 2008, l'Agence de la biomédecine doit établir un rapport annuel portant sur le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation. Ce rapport doit être adressé, après approbation par les membres de la commission nationale d'AMP vigilance, au ministre chargé de la santé au plus tard le 30 juin de l'année suivante. Ce présent rapport porte sur l'activité d'AMP vigilance de l'année 2011. Les données d'AMP vigilance sont par ailleurs transmises à la Commission européenne sous format électronique.

Par ailleurs, la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (loi HPST) et le décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé ont renforcé les missions des établissements de santé en termes de lutte contre les événements indésirables liés à leurs activités dans une politique générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de gestion des risques. En particulier, les établissements de santé doivent mettre en place une organisation de lutte contre les événements indésirables avec un programme d'actions, des actions de formation et doivent désigner un coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins.

Depuis la publication de l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie dans le contexte de la réforme des laboratoires, les laboratoires des centres clinico-biologiques d'AMP et les laboratoires d'insémination artificielle s'engagent dans la démarche d'accréditation. Cette accréditation est délivrée par le Comité français d'accréditation (Cofrac). L'accréditation complète des laboratoires doit être réalisée au plus tard le 1^{er} novembre 2016 avec une preuve d'entrée dans la démarche au plus tard le 1^{er} novembre 2013. Les activités biologiques d'AMP sont soumises à l'accréditation.

L'AMP vigilance s'inscrit aussi dans le dispositif de certification des établissements de santé piloté par la Haute autorité de santé, le dispositif de gestion des événements indésirables faisant partie des pratiques exigibles prioritaires du manuel de certification version V 2010.

II. Le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

II-1 Au niveau local

Désignation des correspondants locaux d'AMP vigilance

Conformément à la réglementation en vigueur, notamment l'article R.2142-47 du code de la santé publique (décret du 19 juin 2008), les établissements de santé, organismes et laboratoires d'analyses biomédicales doivent désigner un correspondant local d'AMP vigilance (CLA). Ses compétences et ses missions sont définies par les articles R.2142-48 et R.2142-49 du décret. Le correspondant local

d'AMP vigilance doit être un professionnel de santé doté d'une expérience dans ce domaine. Dès sa désignation, l'identité, la qualité et les coordonnées du correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation doivent être communiquées à l'Agence de la biomédecine.

Le correspondant local du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation est chargé de :

- recueillir l'ensemble des informations relatives aux incidents et effets indésirables ;
- signaler sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident ou effet indésirable ;
- informer, le cas échéant, les autres correspondants locaux du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation ;
- informer, dès lors qu'ils sont concernés, les correspondants locaux des autres dispositifs de vigilance relatifs à des produits de santé et leur transmettre, le cas échéant, une copie du signalement ;
- participer aux investigations dont fait l'objet l'incident ou l'effet indésirable ;
- aviser l'Agence de la biomédecine du résultat des investigations précitées et des mesures correctives mises en place ;
- informer l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation.

Fin 2011, le réseau d'AMP vigilance comprend 194 correspondants locaux d'AMP vigilance désignés dans 95 % des 205 centres d'AMP (109 centres clinico-biologiques et 96 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle : IA) ; ces centres sont enregistrés au niveau de la direction juridique de l'Agence de la biomédecine à partir des informations délivrées par les agences régionales de santé (ARS) qui ont la mission d'autoriser les activités des centres. Sur cette base, l'Agence de la biomédecine a pu constituer un annuaire des correspondants locaux d'AMP vigilance.

II-2 Pilotage au niveau national

Le pôle sécurité qualité au sein de la Direction générale médicale et scientifique assure le pilotage au niveau national du dispositif d'AMP vigilance. En particulier, l'Agence de la biomédecine est en relation régulière avec les correspondants locaux d'AMP vigilance pour la gestion des signalements d'AMP vigilance et pour la diffusion d'information.

Secrétariat de la commission nationale d'AMP vigilance

L'Agence de la biomédecine assure le secrétariat de la commission nationale d'AMP vigilance. Conformément au code de la santé publique, les missions de cette commission sont de donner un

avis sur le bilan des informations recueillies dans le cadre de ce dispositif, de proposer si besoin la réalisation d'enquêtes et d'études et d'en évaluer les résultats, de donner un avis à la demande du directeur général de l'Agence de la biomédecine sur les mesures prises ou à prendre afin d'éviter que les incidents ou effets indésirables ne se reproduisent, d'adopter le rapport annuel du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation et de traiter toute question relative à la mise en œuvre du dispositif. Le ministre chargé de la santé peut demander l'avis de la commission sur toute question ayant trait au domaine de sa compétence.

En termes de représentation, la commission comprend 4 membres de droit (le directeur général de la santé, le directeur général de l'offre des soins, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et le directeur général de l'Agence de la biomédecine) et 14 membres^c nommés par le ministre chargé de la santé, en raison de leurs compétences respectives dans différents domaines, pour une durée de 4 ans renouvelable. À l'exception de la personne proposée par le directeur général de l'Institut de veille sanitaire, ainsi que de la personne représentant les associations d'usagers du système de santé, les 14 membres ont été nommés sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine. Conformément au décret, les membres de la commission nationale ont été nommés par le ministre en charge de la santé^d.

Le président et le vice-président ont été nommés par le ministre chargé de la santé parmi les membres. Il s'agit respectivement du Dr Hélène Grandjean, directrice de recherche émérite Inserm (U 1207), et du Dr Bernard Nicollet, gynécologue-obstétricien, spécialiste de l'AMP en exercice dans une clinique de la région Rhône-Alpes. La composition de la commission nationale d'AMP vigilance est présentée à l'Annexe II. Chaque membre de la commission nationale est tenu de compléter une déclaration d'intérêts au moins chaque année et de signaler à l'Agence de la biomédecine tout changement qui pourrait intervenir en cours d'année. Le compte-rendu de la réunion du 14 juin 2011 est présenté à l'Annexe III.

Pilotage du groupe de travail AMP vigilance

Depuis septembre 2005, l'Agence de la biomédecine s'appuie sur un groupe de travail externe "AMP vigilance" composé d'experts biologistes, gynécologues-obstétriciens spécialisés dans le domaine de l'AMP, avec des compétences en qualité et en épidémiologie, pour mettre en place l'ensemble du dispositif.

^c Deux personnes responsables d'un centre d'AMP ; 2 personnes dans le domaine du recueil, de la préparation, de la conservation et de la mise à disposition de gamètes ou tissus germinaux ; 2 personnes dans le domaine du prélèvement de gamètes ou de tissus germinaux ou du transfert d'embryons ; 2 personnes en raison de leurs compétences en immunologie, en infectiologie ou en virologie ; 2 personnes en raison de leurs compétences en épidémiologie ; 2 correspondants locaux d'AMP vigilance ; un médecin ou un pharmacien inspecteur de santé publique ; une personne représentant les associations d'usagers du système

^d Arrêté du 9 février 2010 portant nomination à la Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation et arrêté du 10 décembre 2010 modifiant l'arrêté du 9 février 2010 portant nomination à la Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

Ses membres sont issus du secteur hospitalier public, privé et PSPH (participant au service public hospitalier)^e.

Du fait de la mise en place de la commission nationale d'AMP vigilance, des ajustements dans la composition du groupe de travail AMP vigilance ont eu lieu. En particulier, le Dr Bernard Nicollet membre du groupe de travail a été nommé vice-président de la commission nationale et a proposé de quitter le groupe de travail AMP vigilance. Il a été remplacé par le Dr Jean-Clément Sage sur proposition du syndicat des centres privés de FIV.

Les modalités de coordination et d'échanges entre la commission nationale et le groupe de travail AMP vigilance ont été définies. En particulier, le règlement intérieur de la commission nationale d'AMP vigilance a prévu une coordination de ses travaux avec ceux du groupe de travail AMP vigilance. Cette coordination est assurée par une transmission mutuelle des ordres du jour, des comptes-rendus de réunions, et par la présence au sein de la commission nationale de quelques membres du groupe de travail AMP vigilance. La commission nationale peut solliciter le groupe de travail sur des thèmes précis. Le groupe de travail AMP vigilance peut saisir la commission nationale d'AMP vigilance pour demander un avis ou proposer un thème de travail.

La composition du groupe de travail AMP vigilance pour l'année 2011 est présentée à l'Annexe II.

III. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

III-1 Analyse descriptive des cas rapportés

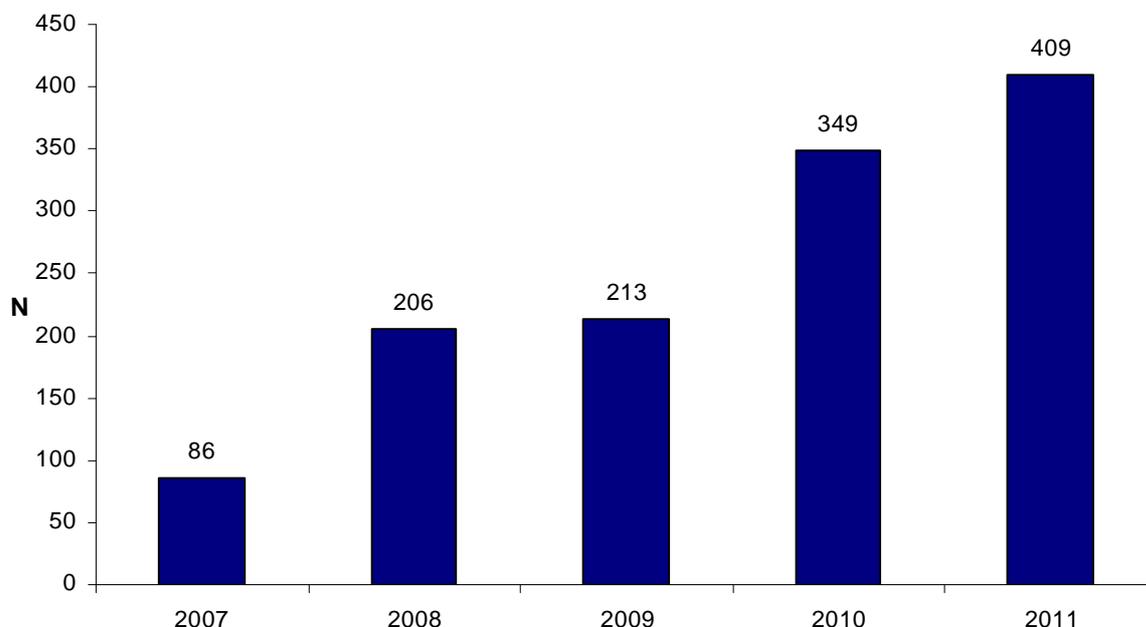
En 2011, l'Agence a reçu 409 déclarations d'AMP vigilance provenant de 78 centres d'AMP comprenant 74 centres clinico-biologiques et 4 laboratoires d'insémination artificielle. Les 409 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 76 incidents et en 333 effets indésirables. La proportion d'événements graves est de 84 % comparable aux années précédentes. En 2011, 68 % des centres d'AMP clinico-biologiques (74 sur 109) et 4 % des laboratoires d'insémination artificielle (4 sur 96) ont déclaré au moins un incident ou un effet indésirable. En 2011, 127 centres d'AMP n'ont déclaré aucun incident ni effet indésirable.

Le nombre de déclarations a augmenté de façon importante entre 2007 et 2011, témoignant de la montée en charge du dispositif. Il est précisé que depuis 2010, le mode de comptabilisation des événements par année a été modifié. En 2008, le nombre de déclarations prenait en compte tous les incidents et effets indésirables survenus en 2008 même si l'Agence de la biomédecine avait reçu la déclaration en 2009. En 2009, le nombre de déclarations prend en compte les cas rapportés en 2009 ainsi que quelques cas survenus en 2008 et déclarés à l'Agence avec un délai important. Depuis 2010, les cas sont comptabilisés en fonction de la date de déclaration à l'Agence de la biomédecine.

^e La loi hôpital patients santé territoires a remplacé le statut d'établissement de santé participant au service public hospitalier (PSPH) par celui de statut d'établissement de santé privé d'intérêt collectif (Espic).

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance entre les années 2007 et 2011 est présentée à la figure 1^f (F1).

Figure F1. Évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance par année depuis 2007

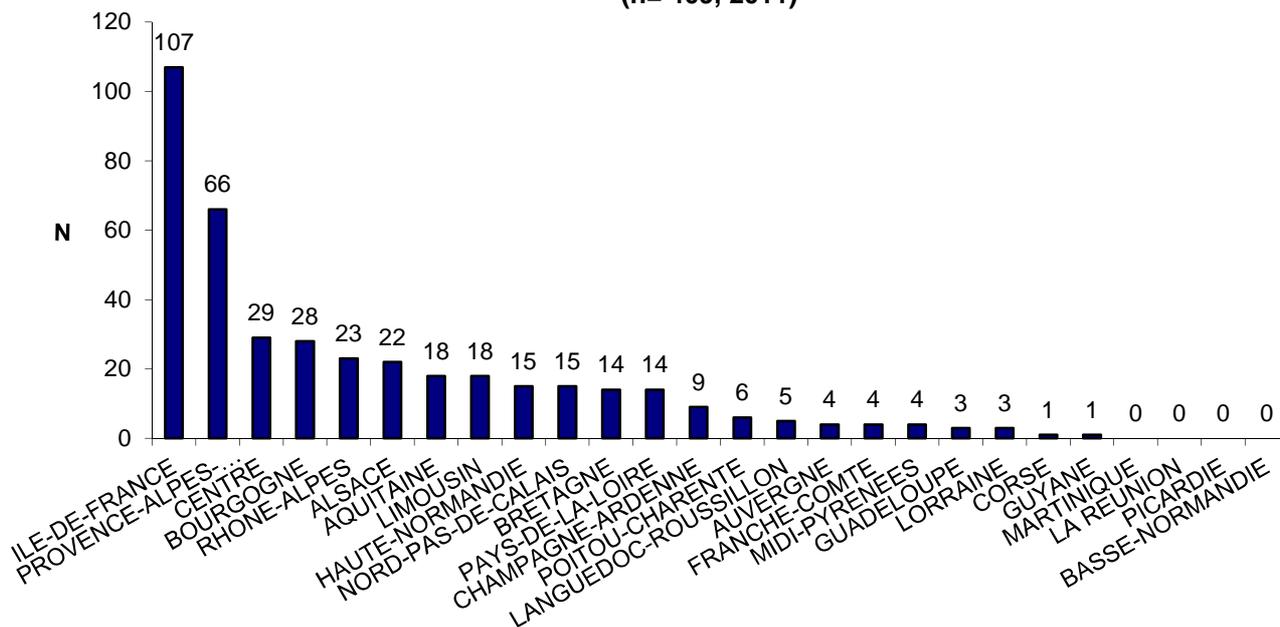


Distribution des déclarations par région administrative

En 2011, 78 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 22 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Dans 4 régions (Martinique, Réunion, Picardie et Basse-Normandie) les centres d'AMP n'ont fait aucune déclaration. Dans les autres régions, en moyenne près de 19 déclarations d'AMP vigilance ont été faites par région avec des extrêmes compris entre 1 et 107 déclarations. La distribution des déclarations par région est présentée à la figure 2 (F2). De plus, les données régionales des déclarations de l'année 2010 et de l'année 2011 sont rapportées à un dénominateur constitué par les données d'activité des centres de l'année 2010 (dernières données disponibles) et présentées au chapitre III-2 « Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité » de ce rapport (voir tableaux T6 à T8).

^f Jusqu'à la fin de l'année 2009, les déclarations sont comptabilisées par rapport à la date de survenue de l'événement et non par rapport à la date de déclaration.

Figure F2. Nombre de déclarations d'AMP vigilance en fonction des régions (n= 409, 2011)



Distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la gravité

La gestion des déclarations par l'Agence de la biomédecine est notamment basée sur le niveau de gravité des événements indésirables.

Définitions :

Un effet indésirable est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation.

Un incident est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit aussi être considéré comme incident grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec perte de chance totale de procréation sur la tentative ou pour le couple.

Il existe 5 niveaux de gravité G1 à G5 rappelés ci-dessous.

- G1 Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable
- G2 Dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable
Perte d'embryons et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative

- G3** Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat.
 Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 24 heures et/ou incapacité fonctionnelle mineure
 Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou infirmité corporelle
 Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement
 Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative
- G4** Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution)
 Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple
 Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure
 Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital
- G5** Décès au cours du processus d'AMP
 Incapacité fonctionnelle majeure et permanente

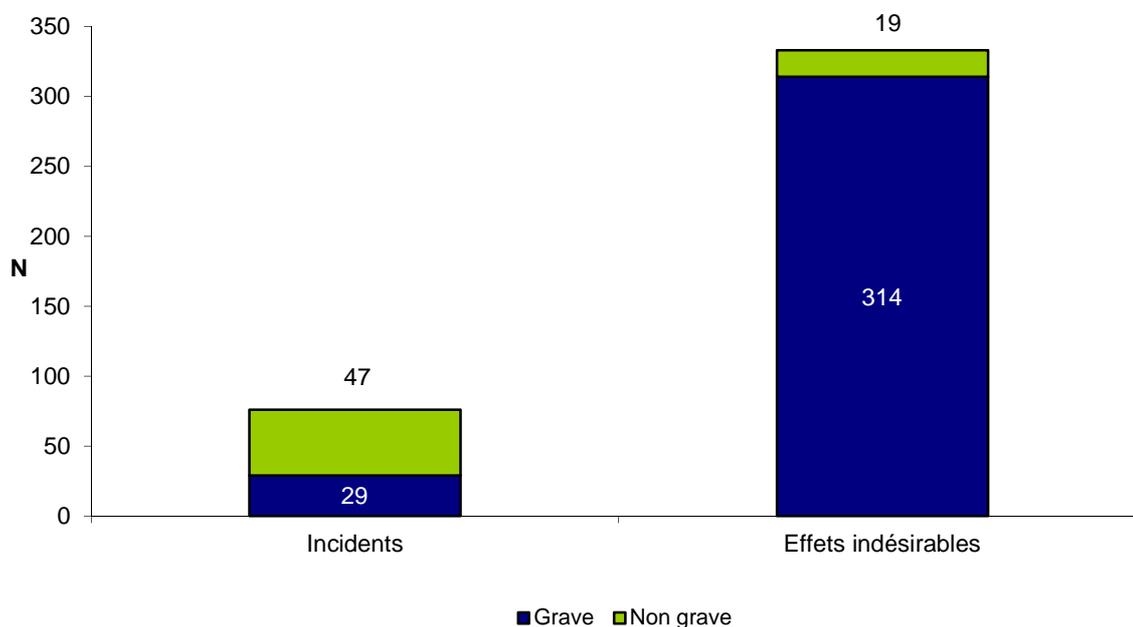
En 2011, 343 événements soit près de 84 % des incidents et des effets indésirables ont été cotés comme graves (G3, G4, G5). La distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la gravité est présentée dans le tableau 1 (T1) et la figure 3 (F3). On remarque que la plupart des effets indésirables (94 %) sont cotés comme graves alors que la plupart des incidents (62 %) sont cotés comme non graves.

Afin de faciliter la gestion des déclarations, il est envisagé de mettre en place un système de score de criticité des événements qui prend en compte la fréquence de l'événement et sa gravité. Le score de criticité est utilisé par d'autres systèmes de vigilance sanitaire afin de prioriser les actions à mener. Ce score permet de décider de travailler soit sur des événements qui sont rares mais graves, ou sur des événements peu graves mais fréquents.

Tableau T1. Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n = 409, 2011)

Niveau de gravité	Total	Non graves				Graves					
		G1		G2		G3		G4		G5	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Incidents	76	9	11,8	38	50,0	21	27,6	8	10,5	0	0,0
Effets indésirables	333	3	0,9	16	4,8	226	67,9	87	26,1	1	0,3
Total	409	12	2,9	54	13,2	247	60,4	95	23,2	1	0,2

Figure F3. Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n=409, 2011)



Délais de déclaration

Le décret de juin 2008 prévoit que les CLAs déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine.

En 2011, le délai moyen entre la date de constatation de l'événement indésirable et la déclaration (Partie A) à l'Agence de la biomédecine a été de 82 jours avec une médiane à 47 jours. Il existe une grande variabilité de ce délai attestée par la valeur de l'écart-type à 87 jours et les valeurs extrêmes comprises entre 0 jour et 487 jours soit 16 mois. Pour certaines déclarations, il apparaît que les centres ont déclaré après avoir finalisé l'investigation. Les délais ont aussi été calculés en fonction de la gravité des événements indésirables. En comparaison aux 2 années précédentes, on n'observe pas d'amélioration en termes de délais de déclaration ni en fonction de la gravité. Ces résultats sont présentés dans le tableau 2 (T2).

**Tableau T2. Délais de déclaration en jours à l'Agence de la biomédecine
en fonction de la gravité de 2009 à 2011**

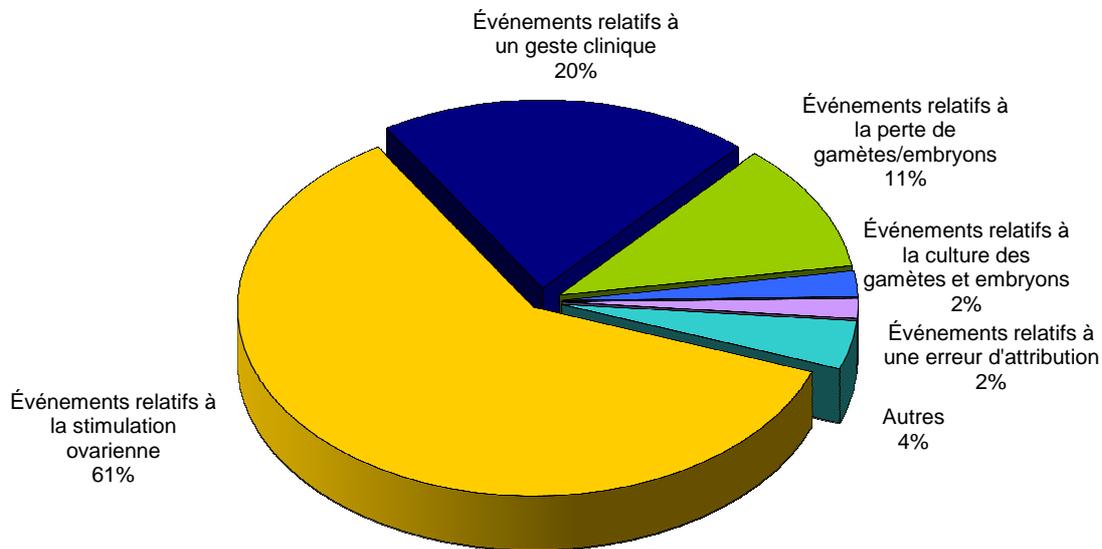
Année		G1 à G5	G1	G2	G3	G4	G5
2009							
	Moyenne±écart-type	51 ± 60	32 ± 23	35 ± 40	49 ± 46	89 ± 111	
	médiane	32	31	22	33	44	
	extrêmes	[0-501]	[0-64]	[1-203]	[0-209]	[9-501]	
2010							
	Moyenne±écart-type	77 ± 83	91 ± 117	72 ± 92	76 ± 78	78 ± 79	
	médiane	46	24	34	48	55	
	extrêmes	[0-595]	[0-434]	[0-373]	[0-595]	[0-319]	
2011							
	Moyenne±écart-type	82 ± 87	48 ± 45	78 ± 99	82 ± 86	83 ± 80	415±NC
	médiane	47	35	31	50	50	415
	extrêmes	[0-487]	[0-120]	[0-363]	[0-487]	[0-353]	[415-415]

Distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la typologie et de la gravité

Pour l'année 2011, 248 événements indésirables (61 %) sont relatifs à la stimulation ovarienne, 84 (20 %) sont relatifs à un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), 44 (11 %) sont relatifs à la perte de gamètes/embryons, 9 (2 %) sont relatifs à la culture des gamètes/embryons, 7 (2 %) sont relatifs à une erreur d'attribution ou d'identification des gamètes/embryons, et 17 (4 %) classés comme autres.

La distribution des incidents et/ou des effets indésirables selon la typologie déclarés en 2011 est présentée à la figure 4 (F4).

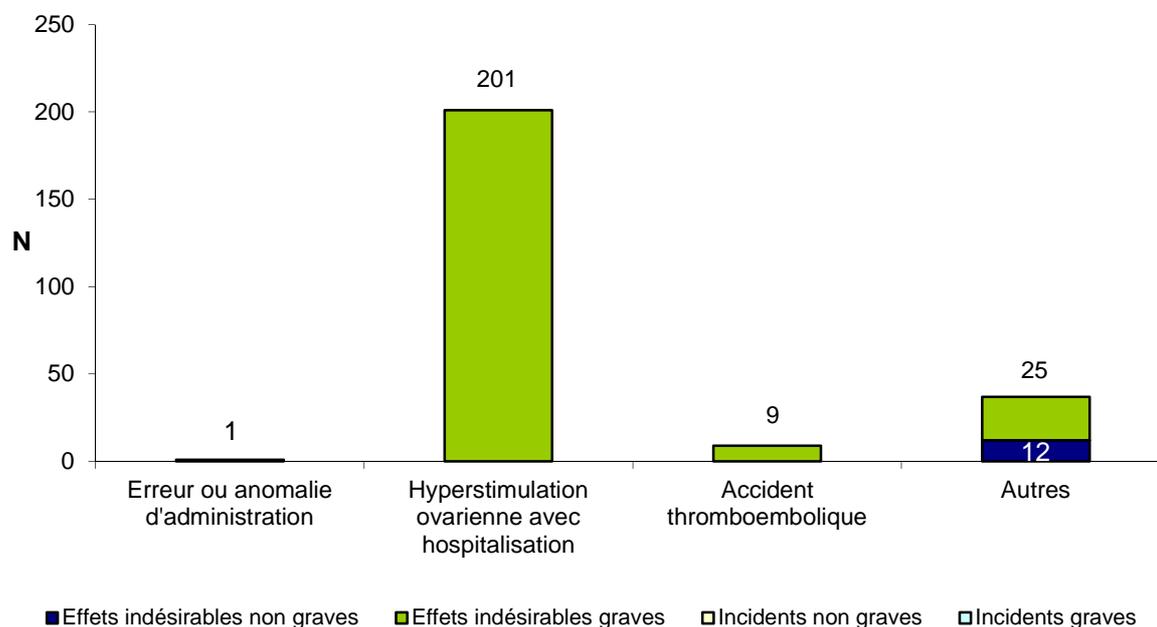
**Figure F4. Distribution des événements indésirables par typologie
(n = 409, 2011)**



Événements indésirables relatifs à la stimulation ovarienne

Près de 61 % des événements indésirables rapportés en 2011 concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 248). Ces 248 événements indésirables comprennent uniquement des effets indésirables, cotés comme graves pour la plupart (95 %). Il s'agit le plus souvent de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation (201/248 soit 81 %). Dans 9 cas des thromboses ont été rapportées chez des femmes âgées en moyenne de 37 ans [31-42]. Il s'agit de 3 cas d'embolie pulmonaire, de 3 cas de thromboses jugulaires internes, de 2 cas de thromboses du membre supérieur gauche et d'1 accident ischémique transitoire. Dans 4 observations, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère était associé. La distribution des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne est présentée en fonction de la gravité à la figure 5 (F5).

Figure F5. Nombre d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne en fonction de la gravité (n=248, 2011)



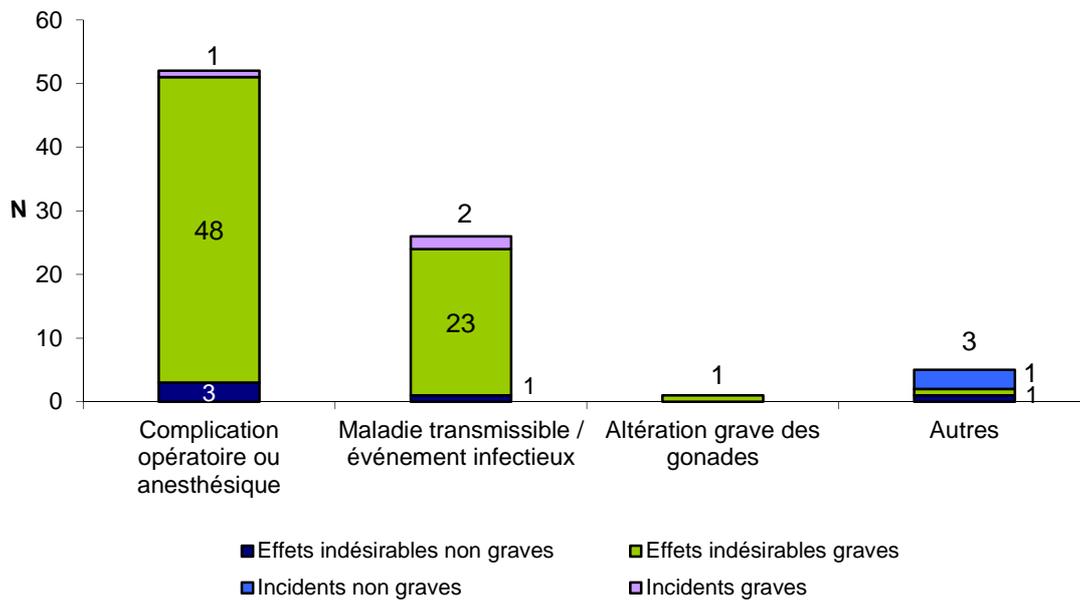
Événements indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP

En 2011, 84 événements indésirables (20 %) sont en lien avec un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...). Ces événements sont répartis en 78 effets indésirables (73 effets indésirables graves et 5 effets indésirables non graves) et 6 incidents (3 incidents graves et 3 incidents non graves).

Parmi les événements associés à un geste clinique lors de l'AMP, la plupart (52/84 soit 62 %) concernent des complications opératoires ou anesthésiques (ex : hémopéritoine, hématomes, ...) et 31 % des infections.

La distribution des événements indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP est présentée à la figure 6 (F6).

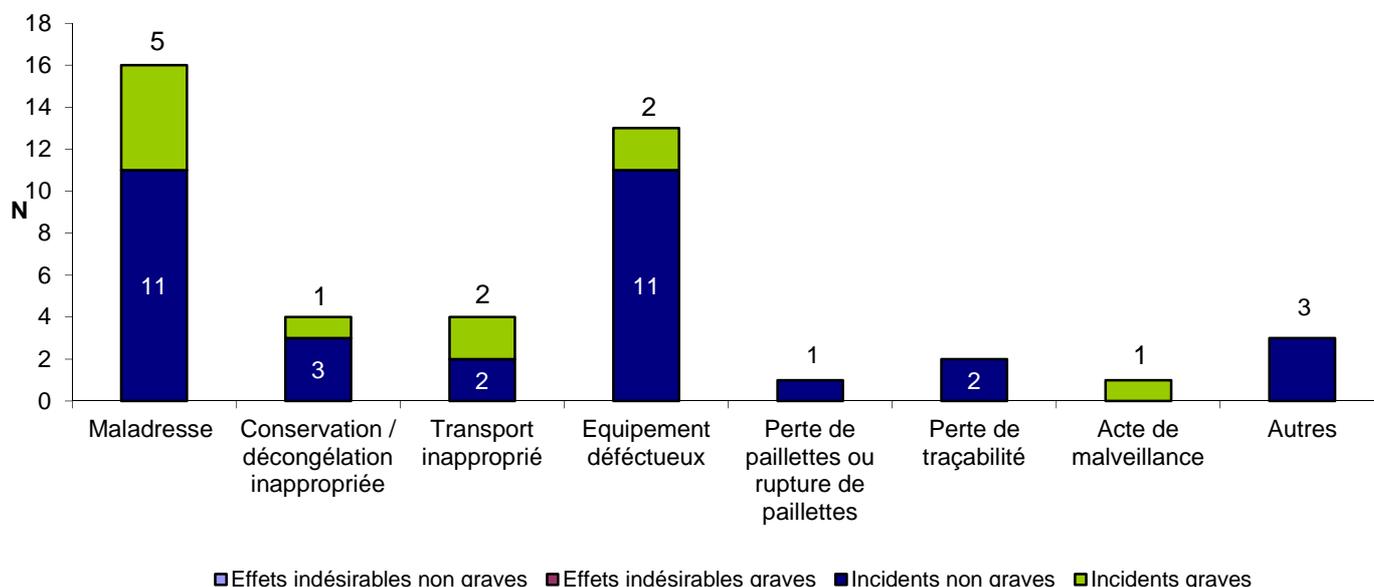
Figure F6. Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP en fonction de la gravité (n=84, 2011)



Événements indésirables relatifs à une perte de gamètes/embryons

Quarante-quatre (11 %) événements indésirables rapportés en 2011 concernent des événements relatifs à la perte ou destruction accidentelle des gamètes ou des embryons. Il s'agit le plus souvent d'incidents non graves (73 %). La plupart de ces incidents (66 %) sont en rapport avec une maladresse ou avec un équipement ou un matériel défectueux. La distribution des événements indésirables relatifs à une perte de gamètes/embryons est présentée à la figure 7 (F7).

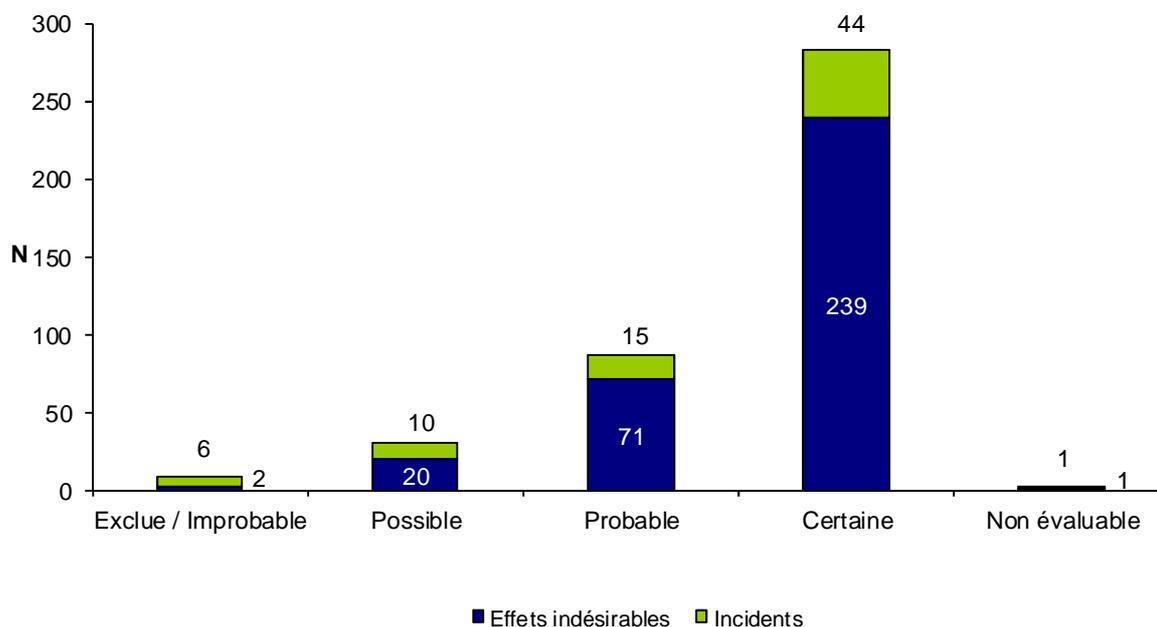
Figure F7. Nombre d'incidents relatifs à la perte ou à la destruction accidentelle de gamètes/embryons (n=44, 2011)



Imputabilité

Selon la fiche de déclaration d'AMP vigilance et la méthodologie développée dans le guide d'aide à la mise en place du dispositif d'AMP vigilance, le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'incident ou de l'effet indésirable selon une échelle d'imputabilité proposée par l'Agence de la biomédecine. L'imputabilité consiste en l'analyse de la relation causale entre la survenue d'un événement indésirable observé et un autre événement survenu en amont susceptible d'en être la cause. Il s'agit d'une estimation individuelle pour une déclaration donnée de la probabilité de la relation existante entre le processus d'AMP et la survenue d'un incident ou d'un effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP et leur environnement doivent être pris en compte. Il peut y avoir une différence entre le niveau d'imputabilité établi lors de la survenue de l'événement indésirable et celui retenu après investigation du cas. Il s'agit donc d'une estimation initiale qui sera réévaluée et modifiée si besoin par le CLA dans la partie B de la fiche de déclaration. Après réception de la déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant. La distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée à la figure 8 (F8).

Figure F8. Nombre d'incidents et/ou d'effets indésirables en fonction de l'imputabilité (n=409, 2011)



Critères d'hospitalisation, de mise en jeu du pronostic vital, ...

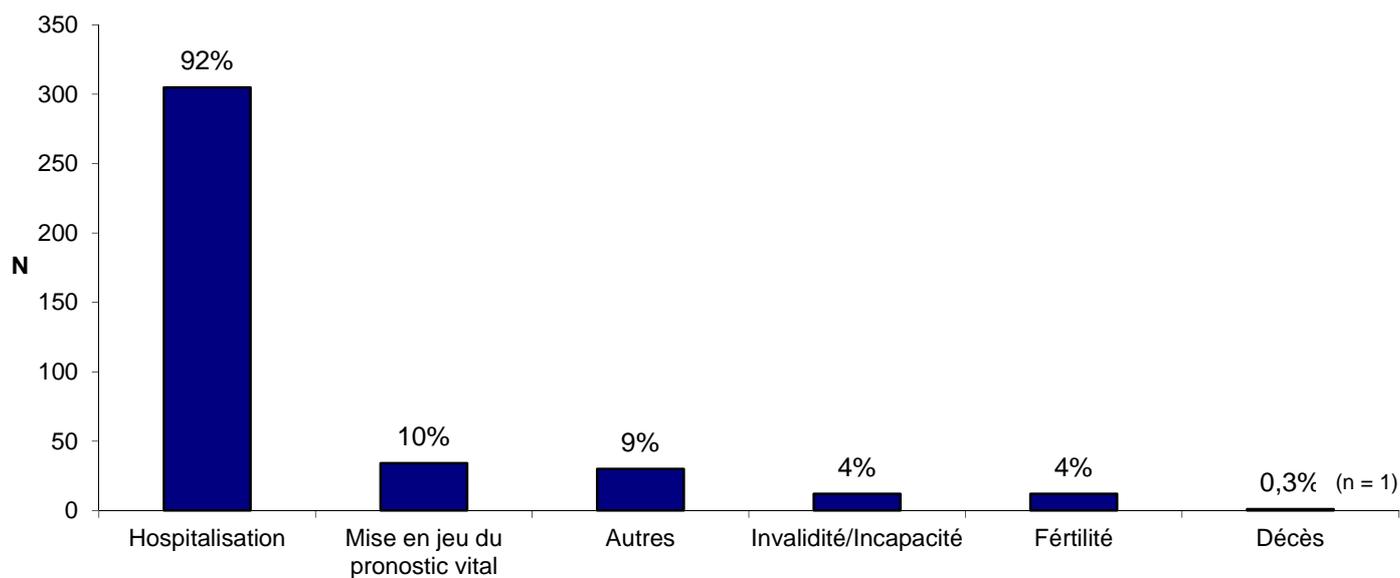
Parmi les 333 déclarations d'effets indésirables, la plupart (303/333 soit 91 %) ont entraîné une hospitalisation de plus de 24 heures. Pour ces événements, la durée moyenne d'hospitalisation a été de 6,5 jours. La durée moyenne d'hospitalisation en fonction de la typologie de certains effets indésirables tels que les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, les thromboses, les complications opératoires ou anesthésiques, et les maladies transmissibles et événements infectieux est présentée au tableau 3 (T3).

Tableau T3. Durée moyenne d'hospitalisation globale et en fonction de la typologie

TYPOLOGIE		Durée d'hospitalisation moyenne \pm écart type
Événements relatifs aux membres du couple		
Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	Hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation	6,6 \pm 4,7
	Accident thromboembolique	13 \pm 13,6
	Autres	4,5 \pm 6,0
Relatif à un acte AMP	Complications opératoires ou anesthésiques	3 \pm 2,1
	Maladie transmissible/événement infectieux	13,2 \pm 18,9
Total		6,5 \pm 7,2

La distribution des déclarations en fonction des conséquences majeures en cas d'effet indésirable chez le patient : hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, effet délétère sur la fertilité, décès, est présentée à la figure 9 (F9). Le nombre total d'événements concernés est de 394, selon ce qui a été coché dans la fiche de déclaration par le correspondant local d'AMP vigilance, plusieurs cases pouvant être cochées pour un même événement (Annexe I).

Figure F9. Événements ayant pour conséquence: une hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, un effet délétère sur la fertilité, un décès (n= 394, 2011)



Évolution clinique des patients

Pour les 333 signalements d'effets indésirables, le plus souvent (225 signalements soit 68 %) l'évolution a été favorable avec une résolution sans séquelles. Une patiente est décédée et une patiente a eu des séquelles graves. 5 patientes ont eu des séquelles mineures.

Actions préventives et/ou correctives mises en place

En fonction des signalements, les centres mettent en place des actions préventives et/ou correctives. Le plus souvent, plusieurs mesures sont prises. Dans près de 89 % des signalements, des mesures préventives et/ou correctives sont prises, dans 79 % des mesures concernant les patients et dans 67 % des mesures concernant l'information. La distribution des mesures prises est présentée dans le tableau 4 (T4).

Tableau T4. Mesures préventives et/ou correctives prises

Critère	Non renseigné		NON		OUI		Ne sait pas	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mesures préventives et/ou correctives prises	3	0,7	36	8,8	362	88,5	8	2
Mesures concernant le patient	51	12,5	34	8,3	323	79	1	0,2
Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux	65	15,9	254	62,1	89	21,8	1	0,2
Mesures concernant l'information	53	13	75	18,3	275	67,2	6	1,5
Mesures concernant l'organisation	60	14,7	278	68	59	14,4	12	2,9
Mesures concernant le signalement à une autre vigilance	57	13,9	271	66,3	76	18,6	5	1,2
Autres mesures	102	24,9	281	68,7	20	4,9	6	1,5

Signalement à une autre vigilance

L'AMP vigilance est une vigilance transversale pour laquelle d'autres systèmes de vigilance sont souvent impliqués. Parmi les 409 signalements, le centre d'AMP a signalé à une autre vigilance dans 76 cas dont 39 fois à la pharmacovigilance, 10 fois à la matériovigilance, 3 fois à la biovigilance et 25 à un autre système de vigilance sanitaire.

III-2 Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité

Lors du signalement à l'Agence de la biomédecine, le CLA doit renseigner le type d'activité concerné par l'événement c'est-à-dire s'il s'agit d'AMP, d'autoconservation ou de don.

L'activité d'AMP est subdivisée en AMP "intraconjugale", AMP "en contexte viral", AMP "avec don" et AMP avec "diagnostic préimplantatoire (DPI)". Plusieurs cases peuvent être cochées pour un même événement.

L'activité "Don" concerne un événement indésirable chez un ou des donneurs anonymes de gamètes.

La plupart des déclarations d'AMP vigilance concerne l'activité d'AMP. Seules 7 déclarations concernent l'activité d'autoconservation et 2 effets indésirables ont été rapportés chez des donneuses d'ovocytes. Il s'agit pour les 2 patientes de complications opératoires à type d'hématomes ovariens survenus après le don, avec une évolution favorable. La distribution des déclarations d'AMP vigilance par type d'activité telle que présentée dans la fiche de déclaration (Annexe I) est présentée au tableau 5 (T5). Conformément aux consignes de remplissage de la fiche, plusieurs activités peuvent être cochées, ce qui entraîne un total supérieur à 100 %.

Tableau T5. Distribution du nombre de déclarations par activité selon la fiche de déclaration

Activité			n	%	
AMP	Intraconjugale	Insémination	12	3	
		FIV	159	39,5	
		ICSI	192	47,6	
			TEC	16	4
	En contexte viral	Insémination	0	0	
		FIV	1	0,2	
		ICSI	6	1,5	
			TEC	1	0,2
	Avec don	Insémination	1	0,2	
		FIV	7	1,7	
		ICSI	5	1,2	
			TEC	1	0,2
	DPI		3	0,7	
	Total		403	98,3	
Autoconservation			7	1,7	
Don			2	0,5	

Déclarations d'AMP vigilance rapportées à l'activité des centres d'AMP

Note méthodologique : comme dans le rapport AMP vigilance de l'année 2010, les données de vigilance ont été rapportées à un dénominateur afin d'avoir un indicateur permettant d'une part d'estimer un taux d'incidents et d'effets indésirables (par région et par centre), et d'autre part de suivre l'évolution de ces taux au cours du temps.

En pratique, les données d'AMP vigilance d'une année sont rapportées aux données d'activité (nombre de stimulations, fécondations in vitro, autres techniques, ...) de la même année. Du fait du délai de mise à disposition des données (n-2), les données d'AMP vigilance de l'année en cours ont été rapportées aux données de l'année précédente. En effet, l'Agence de la biomédecine dispose en 2012 des données d'activité des centres de l'année 2010 (n-2). L'analyse des données d'AMP vigilance rapportées aux données d'activité a été réalisée d'une part pour les données d'AMP vigilance 2010 rapportées aux données d'activité 2010 ainsi que pour les données d'AMP vigilance 2011 rapportées aux données d'activité 2010, considérant que l'activité est stable au niveau régional.

Il a été décidé de ne pas rapporter l'ensemble des 349 incidents et des effets indésirables pour 2010 et des 409 incidents et des effets indésirables pour 2011 au nombre de tentatives. En effet, en ce qui concerne les incidents relatifs aux gamètes, embryons et tissus germinaux, il n'est pas pertinent de les rapporter à des données d'activité compte-tenu d'une part des données d'activité biologique disponibles et d'autre part du fait que tous les incidents ne sont pas liés à l'activité.

Il a donc été décidé de rapporter uniquement les effets indésirables et les incidents liés à "l'activité" en lien avec un acte individualisé, à l'activité exprimée par le nombre de tentatives. Les incidents liés au patient pris en compte sont les erreurs ou anomalies d'administration (A1a) et les erreurs d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons (B1a).

Les données nationales d'activité d'AMP de l'année 2010 extraites des rapports annuels d'activité des centres d'AMP sont présentées dans le tableau 6 (T6).

Tableau T6. Données nationales d'activité d'AMP en 2010, d'après les rapports annuels d'activité des centres d'AMP

Technique	Nombre de centres actifs**	Tentatives*
Intraconjugal		
Insémination intra-utérine	200	56 291
FIV hors ICSI	107	21 665
ICSI	106***	37 067
TEC	106	18 819
Spermatozoïdes de donneur		
Insémination intra-utérine	117	4 079
Insémination intra-cervicale	12	460
FIV hors ICSI	62	394
ICSI	85	719
TEC	64	342
Don d'ovocytes		
FIV hors ICSI	7	196
ICSI	26	503
TEC	24	269
Accueil d'embryons		
TEC	15	114
Total	201	140 918

* Tentatives : Cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)

** Les centres actifs sont les centres ayant déclaré une activité et envoyé leur rapport d'activité à l'Agence (95 laboratoires et 106 centres clinico-biologiques ont eu une activité en 2010 et ont envoyé leur rapport d'activité annuel à l'Agence, soit un total de 201 centres. Un seul centre : laboratoire d'insémination artificielle n'a pas adressé son rapport annuel d'activité.)

*** Données manquantes pour un centre.

L'activité des centres sur la base des rapports annuels d'activité des centres d'AMP peut être présentée selon 4 classes différentes : les inséminations (inséminations intra-utérines, intracervicales, inséminations artificielles avec don de sperme), les fécondations (FIV, ICSI, les transferts d'embryons congelés en intraconjugale ou avec dons), les autoconservations, les dons de gamètes. Ces classes d'activité comportent des niveaux de risques d'effets indésirables et d'incidents très différents. La répartition de ces différentes activités selon les centres et les régions est hétérogène. De ce fait, même rapporté au volume global d'activité dans les centres ou dans les régions, il est difficile de définir un indicateur unique et les taux de déclarations ne peuvent pas être facilement comparés.

La distribution des activités des centres selon les classes d'activité est présentée au tableau 7 (T7).

Tableau T7. Distribution des activités des centres selon les classes d'activité en 2010

Activité	Nombre de tentatives ou couples ou patients	Nombre d'effets indésirables et incidents liés au patient en 2010**	Nombre d'effets indésirables et incidents liés au patient en 2011***
Inséminations*	60 830	9	7
Fécondations (FIV, ICSI, TEC)	80 088	212	306
Autoconservations	4 909	0	3
Dons	661	0	2

* : y compris les inséminations intracervicales

** : le nombre total d'effets indésirables et d'incidents liés au patient n'est pas égal à 284 en raison de données manquantes

*** le nombre total d'effets indésirables et d'incidents liés au patient n'est pas égal à 341 en raison de données manquantes

Données d'AMP vigilance 2010 rapportées aux données d'activité 2010 : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les 284 effets indésirables et incidents déclarés en 2010 qui concernent des activités d'AMP chez les patients aux 146 488 tentatives (inséminations*, FIV, TEC, activités de dons, autoconservations) de l'année 2010 on obtient un indicateur de 1,94 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 tentatives.

Données d'AMP vigilance 2011 rapportées aux données d'activité 2010 : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les 341 effets indésirables et incidents déclarés en 2011 qui concernent des activités d'AMP chez les patients aux 146 488 tentatives (inséminations*, FIV, TEC, activités de dons, autoconservations) de l'année 2010 on obtient un indicateur de 2,33 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 tentatives.

Cet indicateur était à 1,1 effet indésirable ou incident pour 1 000 tentatives sur les données de l'année 2009. Globalement, ces valeurs traduisent une augmentation de la notification au niveau national, témoin de l'appropriation progressive de la démarche par les professionnels, reflet du respect des bonnes pratiques au sein des centres. Les résultats sont présentés par région dans le tableau 8 (T8).

**Tableau T8. Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés aux patients
en fonction des données d'activité par région en 2010**

Région	Nombre d'effets indésirables et d'incidents liés au patient en 2011	Nombre d'effets indésirables et d'incidents liés au patient en 2010	Nombre de tentatives ou couples ou patients en 2010*	Taux pour 1000 (EI 2011 /activité 2010)	Taux pour 1 000 (EI 2010 /activité 2010)
Alsace	17	36	4 110	4,1	8,8
Aquitaine	15	14	5 871	2,6	2,4
Auvergne	3	1	2 548	1,2	0,4
Basse-Normandie	0	3	2 225	0	1,3
Bourgogne	25	24	2 581	9,7	9,3
Bretagne	10	2	8 142	1,2	0,2
Centre	29	17	3 553	8,2	4,8
Champagne-Ardenne	7	7	4 406	1,6	1,6
Corse	0	0	128	0	0
Franche-Comté	3	7	1 417	2,1	4,9
Guadeloupe	3	1	345	8,7	2,9
Guyane	0	0	96	0	0
Haute-Normandie	14	17	2 821	5,0	6,0
Île-de-France	76	48	40 429	1,9	1,2
Languedoc-Roussillon	5	5	4 299	1,2	1,2
Limousin	15	7	945	15,9	7,4
Lorraine	2	2	4 596	0,4	0,4
Martinique	0	0	211	0	0
Midi-Pyrénées	4	2	4 098	1,0	0,5
Nord-Pas-de-Calais	12	16	9 541	1,3	1,7
Pays-de-Loire	13	13	9 168	1,4	1,4
Picardie	0	3	3 506	0	0,9
Poitou-Charentes	5	1	2 197	2,3	0,5
Provence-Alpes-Côte d'Azur	63	46	11 637	5,4	4,0
Réunion	0	0	1 707	0	0
Rhône-Alpes	20	12	15 911	1,3	0,8
Total	341	284	146 488	2,33	1,94

* Ces données regroupent différentes techniques : inséminations, fécondations in vitro, transferts d'embryons congelés (TEC), autoconservations et dons.

Ces taux n'ont qu'une valeur indicative. On remarque toutefois d'importantes disparités régionales avec des taux variant pour les données d'AMP vigilance 2010 rapportées aux données d'activité 2010 entre 0,2 pour 1 000 en Bretagne et 9,3 pour 1 000 en Bourgogne, 4 régions ayant par ailleurs des taux de notification nuls et pour les données d'AMP vigilance 2011 rapportées aux données d'activité 2010 entre 0,4 pour 1 000 en Lorraine et 15,9 pour 1 000 dans le Limousin. Pour les données 2010 comme pour les données 2009, la Bourgogne est la région qui notifie le plus par rapport à son activité et l'Île-de-France fait partie des régions qui ont un taux de notification parmi les plus bas alors que, du fait de son activité importante, cette région fournit le plus gros contingent de déclarations.

III-3 Faits marquants

Après expertise, certaines déclarations ont suscité des mesures locales, d'autres ont fait l'objet, du fait de leur fréquence et/ou de leur gravité, d'actions menées par l'Agence de la biomédecine, notamment la mise en place d'études complémentaires, l'élaboration de recommandations, le déclenchement d'alertes et la diffusion d'informations.

Les actions correctives et préventives mises en place par les centres d'AMP sont, le plus souvent, la mise en place ou la modification de procédures internes. Ces actions entrent dans le cadre d'une démarche locale d'amélioration continue de la qualité.

Les événements marquants en 2011 pour lesquels des actions correctives ou préventives ont été mises en place sont les suivants :

- signalement d'un décès chez une jeune femme après AMP

Un signalement de décès d'une patiente de 34 ans atteinte d'un cavernome cérébral⁹ de forme familiale d'origine génétique, prise en charge en insémination intra-utérine avec sperme de donneur pour une infertilité avec azoospermie a été rapporté. La patiente avait bénéficié d'un bilan neurologique avant la tentative et n'avait pas de pathologies associées. Un avis pluridisciplinaire a été donné. La patiente est décédée par mort subite à 29 SA de grossesse, probablement par accident vasculaire cérébral. L'imputabilité de cet effet indésirable a été cotée comme possible par le CLA.

Selon les experts du groupe de travail d'AMP vigilance, cette observation pose la question des indications de l'AMP dans des situations de grossesse à risque. Une information éclairée des patientes et des couples doit être faite et tracée dans le dossier médical. Une revue de morbi-mortalité (RMM) a été demandée au centre d'AMP. Elle a été faite pour la procédure d'AMP mais pas pour la prise en charge obstétricale.

⁹ Le cavernome cérébral Encyclopédie Orphanet Grand public, octobre 2008

- signalement d'une observation de méningite avec septicémie à *Escherichia Coli*

À la suite de la déclaration d'un cas de septicémie et de méningite à *E. Coli* au décours d'une ponction ovocytaire, l'Agence de la biomédecine a été sollicitée par un professionnel de l'AMP concernant l'absence de recommandations en termes de procédures de désinfection avant ponction ovocytaire. Une recherche bibliographique ainsi que la consultation du guide "Surveiller, prévenir les infections associées aux soins" de septembre 2010 élaboré par le Haut conseil de la santé publique (HCSP) et la société française d'hygiène hospitalière n'ont pas permis de trouver des recommandations spécifiques aux ponctions ovocytaires. L'Agence a saisi le HCSP sur cette question qui a décidé d'élaborer des recommandations pour ces pratiques, tout en prenant en compte les spécificités de l'AMP et la toxicité potentielle des produits utilisés vis-à-vis des échantillons biologiques prélevés, les ovocytes. Cette saisine est en cours par la commission spécialisée de sécurité des patients du HCSP.

- les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (HSO). Compte tenu de la gravité et de la fréquence relatives élevées en termes d'effets rapportés dans le système d'AMP vigilance, des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour ces syndromes ont été élaborés à l'attention des professionnels de santé, en particulier des équipes exerçant dans le champ de l'AMP. Ces outils d'EPP comprennent notamment un référentiel, un guide, une classification des syndromes et différentes fiches pratiques. Ces outils ont été testés à partir de décembre 2011 pour une période de 3 mois, dans 15 centres volontaires d'AMP publics ou privés, répartis sur le territoire national.

- les accidents thromboemboliques au cours du processus d'AMP. Des thromboses artérielles et veineuses sont rapportées dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance. Il s'agit d'effets très rares, graves et parfois évitables. Dans ce contexte, il a été décidé d'élaborer des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP selon la méthode du consensus formalisé d'experts décrite par la Haute autorité de santé (HAS). En 2011, le groupe de pilotage mis en place a défini les questions, posé la problématique, expertisé les cas rapportés, analysé la littérature et rédigé un argumentaire scientifique. Les recommandations devront ensuite être cotées par un groupe de cotation puis le document sera revu par un groupe de lecture. La difficulté actuelle est de constituer le groupe de cotation avec des experts n'ayant pas de conflits d'intérêts, condition requise pour obtenir la labellisation de ces recommandations par la HAS.

IV. Bilan des actions

IV-1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance

Pour l'année 2011 le groupe de travail a été réuni 3 fois à l'Agence de la biomédecine.

De plus, ses membres ont été sollicités par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine par messagerie pour contribuer à la réflexion et à l'expertise de déclarations d'AMP vigilance. Les demandes d'expertise ont concerné les dossiers suivants :

- 2 déclarations de 3 cas de grossesses monochoriales triamniotiques après transfert d'1 embryon dans un même centre
- 1 déclaration de méningite bactérienne avec septicémie à *E. Coli*
- 1 déclaration d'un risque de contamination croisée par le VIH en AMP
- grossesse sextuple découverte à 12 semaines d'aménorrhée secondairement à un transfert de 2 embryons congelés. La patiente a bénéficié d'une réduction embryonnaire avec une bonne évolution des fœtus conservés
- 1 déclaration de tuberculose neuro-méningée à *Mycobacterium bovis* après AMP
- 1 déclaration de grossesse molaire chez une femme de 27 ans prise en charge pour insuffisance ovarienne précoce (IOP) avec une azoospermie du conjoint
- expertise concernant le risque de transmission de prions à partir des hormones extractives urinaires utilisées en stimulation ovarienne. L'Agence de la biomédecine a été sollicitée en juillet 2011 par des professionnels de l'AMP concernant le risque de transmission de prions à partir des hormones extractives d'origine urinaire utilisées dans les protocoles de stimulation ovarienne à la suite d'une publication dans la revue Plos One en mars 2011. Les praticiens ont demandé si les résultats de cette publication mettant en évidence la présence de prions dans les urines humaines justifiaient de modifier leurs pratiques de stimulation ovarienne en AMP. S'agissant de médicaments, l'Agence a saisi l'Afssaps. Compte-tenu de l'ensemble des données disponibles, l'Afssaps a conclu que l'analyse prenant en compte notamment les résultats de la publication de van Dorsselaer et coll. 2011 ne met pas en évidence d'éléments de nature à remettre en cause les pratiques médicales actuelles.

IV-2 Diffusion d'information et d'alertes auprès des centres d'AMP

Lettre d'information aux centres d'AMP. À la suite d'un signalement, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a diffusé le 7 juillet 2011 une lettre d'information aux CLA et aux personnes responsables de tous les centres d'AMP afin de rappeler les obligations en termes de respect des tests de sécurité sanitaire avant une tentative d'AMP. Cette lettre est présentée en Annexe IV.

Enquête sur l'application informatique AMP Vigie. Cette application AMP Vigie sécurisée permet aux centres d'AMP de déclarer en ligne, au travers du portail sécurisé du système d'information de l'Agence, les incidents et les effets indésirables d'AMP vigilance. Après 10 mois de mise en service de l'application, une enquête a été menée auprès des CLA et des PR (personnes responsables) afin

de faire un bilan de son utilisation et d'identifier les améliorations à prévoir. Les questionnaires adressés aux CLA et aux PR sont présentés en Annexe V. Les commentaires transmis par les CLA et les PR ont été pris en compte pour déterminer les évolutions de l'application à mettre en œuvre.

En 2011, la saisie directement par les CLA des centres d'AMP a concerné 75 % des signalements. Cette valeur est en augmentation par rapport à 2010 où 52 % des signalements avaient été saisis par les centres.

Élaboration d'un référentiel pour les erreurs d'attribution de gamètes et d'embryons. En 2011, 7 cas d'erreurs d'identification ou d'attribution des gamètes ou d'embryons ont été rapportés. Ces incidents ont entraîné la mise en place de mesures correctives et préventives adaptées à chaque situation au niveau des centres d'AMP. En termes de fréquence, il s'agit d'événements très rares. Toutefois, du fait de leur gravité potentielle, leur évitabilité et leur sensibilité particulière, le pôle sécurité qualité a développé dans le cadre d'un mémoire de stagiaire de Master 2 de Santé Publique Spécialité Vigilance et Sécurité Sanitaire des documents de retour d'expérience (diagramme causes-effets, tableau des actions d'amélioration) pour les erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons qui surviennent lors des procédures d'AMP. Il s'agit de documents non opposables à adapter par les centres en fonction du contexte local. Ces documents ont été diffusés à tous les centres d'AMP (personnes responsables, coordinateurs et correspondants locaux d'AMP vigilance) afin de les sensibiliser à ce risque, de les inciter à la réflexion et à leur utilisation après adaptation à leur contexte local si nécessaire.

Relance concernant les signalements en décembre 2011. Le pôle sécurité qualité a adressé début décembre 2011 un message aux CLA afin de leur rappeler de déclarer les signalements au fil de l'eau et de ne pas attendre la fin de l'année civile pour le faire, en privilégiant le recours à l'outil de déclaration en ligne AMP Vigie. On a observé une augmentation importante du nombre de signalements au mois de décembre avec 93 signalements versus 28 signalements en moyenne pour les autres mois de l'année.

IV-3 Articulation avec les autres systèmes de vigilance sanitaire

Conformément au décret du 19 juin 2008, le dispositif d'AMP vigilance doit s'articuler avec les autres systèmes de vigilance sanitaire, notamment la pharmacovigilance pour les médicaments, la biovigilance pour les produits thérapeutiques annexes (PTA) et la matériovigilance pour les incidents de dispositifs médicaux et de matériels qui relèvent de la compétence de l'Afssaps. Une procédure de partage et d'échanges des données avec l'unité de matériovigilance de l'Afssaps est en place depuis 2010 pour gérer les déclarations qui impliquent un dispositif médical.

La coordination a été facilitée par les échanges et les contacts réguliers avec les systèmes de vigilances sanitaires de l'Afssaps, mais aussi par la participation aux différentes réunions de coordination (réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire pilotées par le directeur général de la santé, réunions mensuelles du comité de coordination des vigilances pilotées par l'Afssaps, réunions

de la commission spécialisée de sécurité des patients pilotées par le Haut conseil de santé publique, réunions du Comité d'animation des systèmes d'agence (CASA) pilotées par la DGS).

Partage des données avec la pharmacovigilance

Une procédure d'échanges des données pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères a été mise en place entre l'Agence de la biomédecine et l'Afssaps. Une réunion a été organisée en septembre 2011 en marge du congrès annuel de la FFER (fédération française d'étude de la reproduction) à Marseille profitant de la forte participation des centres d'AMP à ce congrès. Cette réunion visait à mettre en place les modalités d'une expérimentation de partage des données d'AMP vigilance et de pharmacovigilance dans les centres couverts par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Alsace et le CRPV de Marseille-Provence-Corse. Cette réunion a donc associé les 2 CRPV, les centres d'AMP des départements 13 et 84 pour le CRPV de Marseille-Provence-Corse, et des départements 67 et 68 pour le CRPV de Strasbourg, le département de pharmacovigilance de l'Afssaps et le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine. Il a été retenu de mettre en place une phase expérimentale au 1^{er} trimestre 2012 afin de partager les signalements de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec l'Afssaps. Un protocole de partage des données a été rédigé par l'Agence de la biomédecine pour cette phase expérimentale. La phase test a concerné uniquement les territoires couverts par les centres régionaux de pharmacovigilance de Strasbourg et de Marseille.

IV-4 Formation – Information

IV-4-1 Communication sur le dispositif

- **Rédaction d'articles sur l'AMP vigilance**

L'Agence de la biomédecine a été sollicitée pour participer à la rédaction de 2 articles consacrés à l'AMP vigilance au sein de numéros thématiques sur l'AMP pour la revue du Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH : revue de l'Institut de veille sanitaire) d'une part et d'autre part pour la revue "Actualité et dossier en santé publique" (AdSP : revue trimestrielle du Haut Conseil de la santé publique).

L'article « Surveillance des effets indésirables et des incidents : le dispositif d'AMP vigilance » Ann Pariente-Khayat, Gaëlle Lemardeley, Hervé Creusvaux a été publié dans le numéro 23-24 du BEH du 14 juin 2011, téléchargeable sur le site internet de l'InVs :

<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2011/BEH-23-24-2011>

L'article "AMP Vigilance en France" Hervé Creusvaux, Gaëlle Lemardeley, Ann Pariente-Khayat a été publié en juin 2011 dans le numéro 75 de l'ADSP, téléchargeable sur le site internet du Haut conseil de la santé publique : <http://www.hcsp.fr>

- **Communications orales**

- **Congrès international de l'ESHRE** (European Society of Human Reproduction and Embryology, 3 juillet au 6 juillet 2011, Stockholm, Suède)

Un abstract soumis par le pôle sécurité qualité, sur l'intérêt des déclarations d'AMP vigilance pour améliorer les pratiques a été retenu pour une communication orale. L'abstract est présenté en Annexe VI.

Ce congrès annuel de l'ESHRE a réuni plus de 8 300 participants provenant d'environ 100 pays des différents continents pour participer à de nombreuses sessions scientifiques. Outre la participation à de nombreuses sessions scientifiques, ce congrès a été l'occasion de partager et d'échanger avec des professionnels de l'AMP.

- **XII^{ème} journées sur l'assistance médicale à la procréation de l'Hôpital américain de Paris**

Une communication orale sur le dispositif d'AMP vigilance a été faite le 25 novembre 2011 lors de ces journées de l'hôpital américain qui réunissent des professionnels biologistes et gynécologues spécialistes de la médecine de la reproduction. L'abstract est présenté en Annexe VI.

- **Communication à la réunion Notify Bologne, 9 février 2011**

Dans le cadre de la réunion internationale sur le projet Notify réunissant notamment des états-membres de l'union européenne, l'OMS, la FDA, une communication orale sur le dispositif d'AMP vigilance a été faite par le Dr Hervé Creusvaux.

IV-4-2 Participation à des actions de formation

Le dispositif d'AMP vigilance a fait l'objet d'un enseignement dans le cadre de formations universitaires (Master Pro 2 "Vigilance et sécurité sanitaire - Paris 5" en janvier 2011 et Master Pro 2 "Biologie de la reproduction" Paris 5 en mai 2011).

Le dispositif d'AMP vigilance fait partie des exposés qui ont été présentés le 17 novembre 2011 dans le cadre de la formation dispensée par l'Agence de la biomédecine intitulée "Place des sages-femmes dans l'accompagnement des couples en AMP".

IV-5 Participation à l'activité européenne et internationale

- **Projet européen Soho V&S**

Dans la continuité du projet Eustite (European Union Standards and Training for Inspection of Tissues Establishments), l'Agence de la biomédecine a été sollicitée pour participer au projet Soho V&S (Substance of human origin Vigilance & Surveillance) financé par la commission européenne pour une durée de 3 ans et piloté par le ministère de la santé italien. Le projet Soho V&S implique 8

partenaires associés et près de 30 partenaires collaboratifs. Il vise à développer des systèmes performants de surveillance et de vigilance dans le champ des tissus/cellules utilisés en greffe et en AMP au sein de l'Union européenne. Les besoins identifiés sont une harmonisation de la terminologie, de la documentation et de l'investigation des effets indésirables et des incidents associés à l'utilisation des tissus/cellules.

En tant que responsable du pilotage d'un groupe de travail dédié à l'AMP vigilance, l'Agence de la biomédecine a produit comme prévu dans le projet un guide d'AMP vigilance, destiné aux autorités compétentes. Ce guide a été diffusé en septembre 2011 aux autorités compétentes des 27 états-membres de l'Union européenne, et à l'OMS. Ce guide a été élaboré après 2 réunions de travail qui se sont tenues en janvier 2011 et mars 2011.

- **Projet Notify**

L'Agence de la biomédecine a participé au projet international Notify sur la déclaration des effets indésirables concernant les organes, tissus et cellules et la constitution d'une base de données de signalements. Ce projet a été organisé par le centre national de transplantation du ministère de la santé italien (CNT) et l'OMS avec la participation du projet Soho V&S financé par l'Union européenne. Ce projet a associé des professionnels des différents états, des représentants des sociétés savantes. Il a donné lieu à une réunion de 113 experts internationaux venant de 36 pays qui s'est tenue à Bologne du 7 au 9 février 2011, avec un groupe de travail et des présentations dédiées à l'AMP vigilance. Ce projet a donné lieu à un rapport.

IV-6 Participation à la mission d'inspection de l'Igas sur la gestion des risques

Dans le cadre de la mission Igas portant sur le dispositif de contrôle interne de l'Agence de la biomédecine l'Agence en termes de gestion des risques menée entre avril et juin 2011, le pôle sécurité qualité a été sollicité pour documenter l'activité d'AMP vigilance.

Plusieurs entretiens ont eu lieu avec les personnes en charge de l'AMP vigilance au sein de l'Agence de la biomédecine et des documents ont été fournis aux inspecteurs afin de décrire l'activité d'AMP vigilance, le rôle de l'Agence de la biomédecine et les procédures mises en place. La trame d'entretien et la liste des documents demandés sont présentées en Annexe VII. De plus, les inspecteurs ont rencontré et mené des entretiens avec la présidente et le vice-président de la commission nationale d'AMP vigilance, et ils se sont rendus dans des centres d'AMP situés en régions Rhône-Alpes et en Ile-de-France.

Cette mission d'inspection a donné lieu à un rapport contradictoire. Parmi les 32 recommandations faites dans le cadre de cette mission, 11 ont concerné plus particulièrement l'activité d'AMP vigilance.

En particulier, les inspecteurs ont préconisé les actions suivantes :

- réaliser une actualisation infra annuelle des coordonnées des correspondants locaux d'AMP vigilance et des personnes responsables des centres d'AMP
- développer des outils d'analyse et des scores de criticité
- inciter les centres à développer des revues de morbi-mortalité
- formaliser les modalités d'intervention des experts
- mettre en place un système d'assurance qualité du processus AMP vigilance
- rédiger des procédures d'échanges AMP vigilance/pharmacovigilance
- sensibiliser les laboratoires d'IA
- suivre les taux de déclaration des établissements en AMP vigilance
- mettre en place des enquêtes de prévalence sur les événements indésirables graves
- faciliter la déclaration des effets indésirables par les usagers
- formaliser des objectifs AMP vigilance pour la période 2012-2015.

L'actualisation pluriannuelle des coordonnées des CLA est nécessaire dans la mesure où les CLA sont les relais des informations et les interlocuteurs privilégiés du dispositif d'AMP vigilance. Les laboratoires d'IA font partie des centres qui notifient le moins, des actions de sensibilisation auprès de cette cible sont donc justifiées. La formalisation des objectifs d'AMP vigilance pour la période 2012-2015 se fera notamment au travers de l'implication des membres de la Commission nationale.

V. Perspectives pour l'année 2012

Pour l'année 2012, les objectifs sont les suivants :

- améliorer l'exhaustivité, et continuer à développer une culture du signalement de la part des professionnels en charge de l'AMP. Afin de documenter la sous-notification, une enquête qualitative sera réalisée. En particulier, des centres qui ne déclarent pas seront contactés afin d'identifier les causes. En complément, l'obligation de déclaration des effets indésirables pour des signalements survenant sur le territoire national en lien avec des procédures d'AMP réalisées à l'étranger sera rappelée.
- réduire les délais de déclaration en particulier pour les événements graves. Des actions de relance périodiques des CLA seront mises en place par l'Agence de la biomédecine. Une information sera faite pour inciter les CLA à déclarer sans délai au moyen de la partie A de la fiche.

- continuer à développer l'utilisation de l'application AMP Vigie par les correspondants locaux d'AMP vigilance. Dans cet objectif, des actions de formation à l'attention des centres d'AMP seront organisées au sein de l'Agence de la biomédecine.
- organiser une réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance. Lors de l'assemblée générale des Blefco en novembre dernier, la proposition d'organiser une réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA) en marge du prochain congrès de la FFER a reçu un avis favorable. Il est prévu de convier les CLA pour une réunion d'une ½ journée, le mercredi 19 septembre matin.
- développer un retour d'informations approprié en direction des professionnels de santé et d'autres publics concernés par cette vigilance : lettre périodique selon un format et des modalités à définir, fiches de retour d'expérience ;
- finaliser les recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses et les outils d'EPP des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères.

VI. Discussion

L'activité de déclaration d'AMP vigilance en 2011 a été marquée par une augmentation des signalements en particulier en fin d'année civile, probablement du fait de la relance des centres d'AMP par l'Agence de la biomédecine. En termes de distribution des signalements, on n'observe pas de changement majeur par rapport aux années précédentes. Les points suivants se dégagent du bilan.

Un système en place avec les professionnels impliqués identifiés – Améliorer la notification

En 2011, l'Agence de la biomédecine dispose des coordonnées à jour pour 95 % des centres d'AMP, facilitant les actions de communication et de rétro-information auprès des centres.

En 2011, 68 % des centres d'AMP clinico-biologiques (74 sur 109) et 4 % des laboratoires d'insémination artificielle (4 sur 96) ont déclaré au moins un incident ou un effet indésirable. En 2011, 127 centres d'AMP n'ont déclaré aucun incident ni effet indésirable. Il convient de mettre en place des actions vers les centres qui ne déclarent pas afin d'identifier les causes. Plus globalement, comme dans tout système de vigilance, il existe une probable sous-notification des effets indésirables et des incidents. Une réflexion sera poursuivie notamment avec les membres de la commission nationale d'AMP vigilance sur les actions à mener, en particulier pour lutter contre cette sous-notification et améliorer l'exhaustivité des signalements auprès des centres d'AMP et des autres interlocuteurs potentiellement concernés, notamment des urgentistes, réanimateurs, cardiologues, neurologues, ...

Les délais moyens de déclaration à l'Agence de la biomédecine sont de plus de 2 mois par rapport à la date de constatation de l'événement indésirable. En comparaison aux 2 années précédentes on n'observe pas d'amélioration en termes de délais de déclaration ni en fonction de la gravité. Une sensibilisation des centres devra être mise en place afin de réduire les délais de déclaration en particulier pour les événements graves.

Appropriation des outils par les centres d'AMP

De nombreux outils ont été déployés par l'Agence de la biomédecine afin de faciliter la déclaration. En particulier, l'application AMP Vigie mise en service depuis mars 2010 est de plus en plus utilisée par les centres d'AMP pour déclarer passant de 52 % à 75 % du recours à l'application pour déclarer entre 2010 et 2011.

Sur la base des résultats de l'enquête auprès des centres d'AMP des évolutions de l'application AMP Vigie sont en cours pour faciliter l'utilisation de l'application. De plus, des évolutions sont envisagées pour permettre l'accès à des données agrégées pour d'autres interlocuteurs, par exemple pour les ARS pour des données régionales agrégées.

Mission de sécurité des soins et d'amélioration des pratiques

Pour l'année 2010, l'activité d'AMP a atteint 146 488 tentatives regroupant différentes techniques : inséminations, fécondations in vitro, transferts d'embryons congelés (TEC), autoconservations et dons. Les inséminations artificielles occupent une large place (60 830 tentatives : 42 %) au sein des techniques disponibles. Les fécondations in vitro et TEC représentent 80 088 cycles.

Après plus de 4 années de fonctionnement, ce bilan permet déjà de confirmer les bénéfices attendus de tout système de vigilance, dont en premier lieu, l'apprentissage par l'erreur.

Sur la base des signalements, de nombreuses actions ont été mises en place par l'Agence (gestion de non conformités et remplacement de matériel de congélation, retrait de lots de milieux contaminés, traçabilité des aiguilles de ponction ovocytaire, mise en place obligatoire de la check-list du bloc opératoire, recommandations de prise en charge des femmes atteintes du syndrome de Turner, outils d'évaluation des pratiques professionnelles des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP, fiche de retour d'expérience sur les erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons).

Le dispositif d'AMP vigilance ne comporte pas d'échelon régional dans le circuit de signalement. Une réflexion sur des modalités de rétro-information sera menée. Par ailleurs, la loi HPST prévoit des obligations pour les établissements de santé de transmission aux ARS, des données relatives à la veille et la vigilance sanitaires et des obligations pour les ARS en termes de veille et de sécurité sanitaire.

Rétro-information des équipes

La réussite d'un système de vigilance sanitaire reste étroitement liée à la rétro-information et aux bénéfices que les professionnels peuvent en tirer dans le cadre de l'exercice quotidien de leur pratique. Il est nécessaire de développer cette culture du partage de l'expérience, ce qui permet des échanges enrichissants de modes opératoires, de solutions mises en place localement mais aussi de dédramatiser certaines situations d'échec ou de faillibilité, et au final d'améliorer positivement la culture de la déclaration et l'adhésion au dispositif. La rétro-information des professionnels est un

objectif permanent de l'Agence qui est décliné grâce à différents moyens (diffusion de lettre aux professionnels, bulletin de l'Agence (Biomedecine mag), production de documents, brochures d'information, rapports annuels, réunions, participation à des congrès, rédaction d'articles) à l'échelon national, régional ou local, en ciblant différents publics (CLA, personnes responsables, réseaux professionnels, sociétés savantes, ARS, etc.). De nombreuses informations ont été diffusées aux centres d'AMP en 2011. Pour 2012, l'Agence de la biomédecine a prévu de diffuser une newsletter spécifique à l'AMP vigilance à tous les centres d'AMP avec une périodicité de 3 numéros annuels.

Coordination avec les autres systèmes de vigilances sanitaires

L'AMP vigilance est une vigilance sanitaire qui comporte une dimension transversale importante avec des incidents ou des effets indésirables impliquant éventuellement d'autres systèmes de vigilance et de surveillance sanitaires, nécessitant une bonne articulation avec les autres systèmes. Parmi les enjeux au niveau local, figure donc la bonne articulation avec l'ensemble des acteurs impliqués dans la gestion des vigilances sanitaires : les autres correspondants locaux de vigilance, le gestionnaire de risques, la coordination des vigilances, ainsi que le coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins^h.

Au niveau national, la coordination est aussi une préoccupation permanente, facilitée par les échanges et les contacts réguliers avec les systèmes de vigilances sanitaires de l'Afssaps, ainsi que par la participation aux différentes réunions de coordination (réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire pilotées par le directeur général de la santé, réunions mensuelles du comité de coordination des vigilances pilotées par l'Afssaps, réunions de la commission spécialisée de sécurité des patients pilotées par le Haut conseil de la santé publique, réunions du Comité d'animation des systèmes d'agence (CASA) pilotées par la DGS). En 2011, un protocole expérimental a été mis en place avec l'Afssaps pour faciliter le partage des données des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec la pharmacovigilance.

Une position renforcée au sein de l'Union européenne

Au sein de l'Union européenne, la France est impliquée dans les projets européens et a développé une expertise du fait du développement de cette activité au niveau national. En particulier, la France a été très impliquée en 2011 au projet Soho V&S (Substances of human origin, vigilance et surveillance) financé par la commission européenne, notamment en pilotant le travail dédié à l'AMP vigilance (Work package 5). Le guide sur l'AMP vigilance destiné aux autorités compétentes a été produit en septembre 2011.

^h Ce nouvel acteur a été défini dans le cadre du décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé (publié au JORF du 16 novembre 2010).

VII. Conclusion

Après la phase de sensibilisation et d'adhésion des professionnels à ce système de déclaration obligatoire développée depuis 2007, il appartient à l'Agence de la biomédecine et aux professionnels de poursuivre leurs efforts qui, fondés sur le respect et la confiance mutuels, concourent à une meilleure qualité de la prise en charge et de la sécurité des patients qui ont recours à l'AMP. Grâce aux déclarations des professionnels, il a déjà été possible d'engager ou d'initier des actions concrètes qui ont participé de différentes façons, à améliorer la sécurité des patientes et des couples qui ont recours à ces techniques. Après plus de 4 années de fonctionnement, ce bilan permet de confirmer les bénéfices attendus de tout système de vigilance, dont en premier lieu, « l'apprentissage par l'erreur ».

GLOSSAIRE

AMP vigilance : le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation 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.

CLA : correspondant local d'AMP vigilance : il s'agit d'un professionnel de santé doté d'une compétence dans le domaine de l'AMP. Le CLA est chargé de recueillir l'ensemble des informations relatives aux incidents et effets indésirables, de déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine tout incident ou effet indésirable, d'informer, le cas échéant, d'autres correspondants locaux d'AMP vigilance, d'informer, dès lors qu'ils sont concernés, les correspondants locaux des autres dispositifs de vigilance, de participer aux investigations dont fait l'objet l'incident ou l'effet indésirable, d'aviser l'Agence de la biomédecine du résultat des investigations et des mesures correctives mises en place, et d'informer l'Agence de la biomédecine de toute difficulté susceptible de compromettre le bon fonctionnement du dispositif.

Déclaration : formalisation du signalement à l'Agence de la biomédecine au moyen de la fiche de déclaration d'AMP vigilance ou par le biais de l'application AMP Vigie

Effet indésirable: toute réaction nocive survenant chez un donneur ou chez une personne qui a recours à une assistance médicale à la procréation liée ou susceptible d'être liée aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons : recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert.

Effet indésirable grave : tout effet indésirable susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'assistance médicale à la procréation.

Événement indésirable : terme générique qui regroupe les termes « effet indésirable » et « incident ».

Incident : tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur ou chez une personne qui a recours à l'assistance médicale à la procréation ou perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons sans disparition des chances de procréation.

Incident grave : tout incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit également être considéré comme incident grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec disparition des chances de procréation.

Signalement : transmission des informations relatives à un incident ou à un effet indésirable, à un correspondant en charge de la vigilance. Il s'agit du terme employé dans le décret de juin 2008.

ANNEXES

**Annexe I - Fiche de déclaration d'un incident ou d'un effet indésirable d'AMP
vigilance**

**Annexe II - Composition de la commission nationale d'AMP vigilance : liste
des membres - Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des
membres et planning des réunions**

**Annexe III - Compte-rendu de la réunion de la commission nationale d'AMP
vigilance du 14 juin 2011**

**Annexe IV - Lettre d'information de la directrice générale de l'Agence de la
biomédecine aux centres d'AMP pour rappeler les obligations en termes de
tests de sécurité sanitaire**

**Annexe V - Enquête auprès des correspondants locaux d'AMP vigilance sur
l'application AMP Vigie**

Annexe VI - Présentation à des congrès scientifiques

**Annexe VII - Mission d'inspection Igas à l'Agence de la biomédecine –
Trame d'entretien et liste des documents demandés**

Annexe I

Fiche de déclaration d'un incident ou d'un effet indésirable d'AMP vigilance

3. MESURES PREVENTIVES ET / OU CORRECTIVES (au moment du signalement)

Des mesures préventives et/ou correctives ont-elles été prises ? Oui Non Ne sait pas

Mesures concernant le patient : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Annulation de la tentative: <input type="checkbox"/> Annulation de la stimulation <input type="checkbox"/> Annulation du déclenchement <input type="checkbox"/> Annulation de la ponction <input type="checkbox"/> Annulation du transfert <input type="checkbox"/> Prise en charge : <input type="checkbox"/> Traitement spécifique <input type="checkbox"/> Examens complémentaires <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Prise en charge psychologique <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives:
Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Destruction <input type="checkbox"/> Congélation <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives:
Information : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Personnel <input type="checkbox"/> Centre de conservation (CECOS...) <input type="checkbox"/> Direction d'établissement <input type="checkbox"/> ARS <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives:
Organisation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Mise en place ou modification de procédure <input type="checkbox"/> Autre(s) <input type="checkbox"/> Réparation ou remplacement du matériel défectueux Décrire les mesures préventives et/ou correctives :
Signalement à une autre vigilance : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Matériovigilance <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Biovigilance <input type="checkbox"/> Hémovigilance <input type="checkbox"/> Autre(s) Décrire les mesures préventives et/ou correctives :
Autres : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	Décrire les mesures préventives et/ou correctives:

Documents complémentaires joints (anonymisés)

Courrier Compte-rendu d'hospitalisation Compte-rendu opératoire
 Examens complémentaires Autre (précisez) :

La fiche B est à remplir et à envoyer dès l'investigation terminée

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

N° de signalement :

_____ - 2011 _____

Date de déclaration [] [] / [] [] / [] [] [] []

Assistance médicale à la procréation
Fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable
(Art. L1418-1 Code de la santé publique)

PARTIE B : CONCLUSION DU SIGNALEMENT (à envoyer après investigation)

Numéro du centre :

Numéro de signalement :

Confirmation de l'événement indésirable : Oui Non

Date de confirmation de l'événement indésirable: [] [] / [] [] / [] [] [] []

Changement dans la typologie du signalement : Oui Non

➤ Si oui, nouvelle typologie : [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Changement dans la gravité de l'événement : Oui Non

➤ Si oui, nouvelle gravité : G1 G2 G3 G4 G5

Changement dans l'imputabilité de l'événement : Oui Non

➤ Si oui, nouvelle imputabilité: exclu / improbable possible probable certain non évaluable

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

Typologie

Gravité

Imputabilité

RESULTATS DE L'INVESTIGATION ET CONCLUSION FINALE :

.....
.....
.....
.....
.....
.....

CAUSE DE L'EVENEMENT :

.....
.....
.....
.....

Evénement maîtrisé : Oui Non

Evolution clinique (le cas échéant) :

Résolution sans séquelles patient(s)

Résolution avec séquelles patient(s) : séquelles mineures, précisez

Décès séquelles graves ou irréversibles, précisez

Evitabilité : Oui Non Ne sait pas

MESURES PREVENTIVES ET / OU CORRECTIVES (entreprises après le signalement) :

Des mesures préventives et/ou correctives ont-elles été prises ? Oui Non Ne sait pas

<p>Mesures concernant le patient : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Annulation de la tentative: <input type="checkbox"/> Annulation de la stimulation <input type="checkbox"/> Annulation du déclenchement <input type="checkbox"/> Annulation de la ponction <input type="checkbox"/> Annulation du transfert</p> <p><input type="checkbox"/> Prise en charge : <input type="checkbox"/> Traitement spécifique <input type="checkbox"/> Examens complémentaires <input type="checkbox"/> Surveillance <input type="checkbox"/> Prise en charge psychologique</p> <p><input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Destruction <input type="checkbox"/> Congélation <input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Information : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Personnel <input type="checkbox"/> Centre de conservation (CECOS...) <input type="checkbox"/> Direction d'établissement <input type="checkbox"/> ARS <input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Organisation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Mise en place ou modification de procédure <input type="checkbox"/> Autre(s) <input type="checkbox"/> Réparation ou remplacement du matériel défectueux</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Signalement à une autre vigilance : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p><input type="checkbox"/> Matéiovigilance <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Biovigilance <input type="checkbox"/> Hémo-vigilance <input type="checkbox"/> Autre(s)</p> <p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>
<p>Autres : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p>	<p>Décrire les mesures préventives et/ou correctives: </p>

Besoin d'expertise extérieure : Oui Non

Préciser :

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

Annexe 1 – Typologie des événements indésirables

		Intitulé de la classe
A/ Événements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	A1a
	b) HSO avec hospitalisation	A1b
	c) Accident thromboembolique	A1c
	d) Autres	A1d
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinal, etc.)	a) Complications opératoires ou anesthésiques	A2a
	b) Maladie transmissible / événement infectieux	A2b
	c) Choc anaphylactique	A2c
	d) Altération grave des gonades	A2d
	e) Autres	A2e
3 - Morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP		A3
4 - Autres	Non respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.)	A4
B/ Événements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	B1a
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	B1b
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés)	B2a
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	B2b
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	B2c
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.)	B2d
3 - Congélation, décongélation et conservation	Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons	B3
4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons	a) Maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier	B4a
	b) Conservation / décongélation inappropriée	B4b
	c) Transport inapproprié	B4c
	d) Equipement défectueux	B4d
	e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes	B4e
	f) Perte de traçabilité	B4f
	g) Acte de malveillance	B4g
	h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons	B4h
	i) Autres	B4i
5 - Autres		B5
C/ Événements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	C1a
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	C1b
	c) Contamination environnementale (physique, chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	C1c
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	C1d
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 11 avril 2008) avec impact.	C1e
D/ Autres		D

Annexe 2 - Echelle de gravité

2.1 Echelle de gravité

Classe de gravité	Intitulé de la classe	Nature des conséquences
NON GRAVE	G1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable
	G2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable ▪ Perte d'embryons et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative
GRAVE	G3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat. ▪ Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 24h et/ou incapacité fonctionnelle mineure ▪ Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou infirmité corporelle ▪ Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement ▪ Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative
	G4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution) ▪ Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple ▪ Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure ▪ Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital
	G5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décès au cours du processus d'AMP ▪ Incapacité fonctionnelle majeure et permanente

2.2 Aide à l'estimation de la gravité

		Gravité
A/ Evénements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	G1 (sans impact) ou G2 (avec impact)
	b) HSO avec hospitalisation	G3 à G4
	c) Accident thromboembolique	G4
	d) Autres	
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu germinale, etc.)	a) Complications opératoires ou anesthésiques	G3 à G4
	b) Maladie transmissible / événement infectieux	G2 à G4
	c) Choc anaphylactique	G4
	d) Altération grave des gonades	G4
	e) Autres	
3 – morbidité ou décès d'un des deux membres du couple directement lié(e) à l'AMP		G4 ou G5
4 - Autres	Non respect des obligations réglementaires inhérent au couple (problème d'identification, fraude, etc.)	G2
B/ Evénements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	G4 (avec impact) ou G3 (sans impact)
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	G4
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un des membres du couple concerné)	G3 (sans perte de chance) ou G4 (avec perte de chance)
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	G2
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	G2 à G3
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.)	G2 à G3
3 – Congélation, décongélation et conservation	Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons	G3
4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons	a) Maladresse liée à un environnement ou à un matériel particulier, avec perte de chance	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	b) Conservation / décongélation inappropriée	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	c) Transport inapproprié	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	d) Equipement défectueux	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	f) Perte de traçabilité	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	g) Acte de malveillance	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons	G2 si perte partielle ou G3 si perte totale
	i) Autres	
5 – Autres		
C/ Evénements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	G3
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	G2 à G3
	c) Contamination environnementale (physique chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	G2 à G4
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	G2 à G4
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 11 avril 2008) avec impact.	G2 à G4
D/ Autres		

Annexe 3 – Echelle d'imputabilité

Niveau d'imputabilité		Définition
0	Exclu	Il existe une preuve concluante que le processus d'AMP n'est pas à l'origine de la survenue de l'événement indésirable
	Improbable	L'événement indésirable ne semble pas pouvoir être lié au processus d'AMP, mais on ne peut pas l'exclure totalement
1	Possible	L'événement indésirable pourrait être lié soit au processus d'AMP soit à une cause intercurrente sans qu'il soit possible de trancher en l'état de l'investigation
2	Probable	L'événement indésirable ne semble pas pouvoir être expliqué par une cause intercurrente, et il est retenu des éléments d'orientation en faveur d'un lien de causalité avec le processus d'AMP
3	Certain	Il existe une preuve concluante que le processus d'AMP est à l'origine de l'événement indésirable
NE	Non évaluable	Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer l'imputabilité

Annexe II - Liste des membres de la commission nationale d'AMP vigilance

Dr Martine BEN-SADOUN

Dr Hélène GRANDJEAN (présidente de la commission nationale)

Dr Yann GRECOURT

Dr Pascale HOFFMANN-CUCUZ

Pr Clément JIMENEZ

Dr Lionel LARUE

Dr Joëlle LE MOAL

Dr Marianne LERUEZ-VILLE

Dr Florence LESOURD

Pr Rachel LÉVY

Dr Jacqueline MANDELBAUM

Pr Sophie MATHERON

Madame Paulette MORIN

Dr Bernard NICOLLET (vice-président de la commission nationale)

Membres de droit

Dr Pascale MAISONNEUVE, représentant l'Afssaps

Dr Suzanne SCHEIDEGGER, représentant la direction générale de la santé

Le représentant de la direction générale de l'offre de soins

Madame Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, directrice générale de l'Agence de la biomédecine

**Annexe II - Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres et
planning des réunions**

Liste des membres au 1^{er} janvier 2011 et au 31 décembre 2011

Experts externes au 1^{er} janvier 2011

Dr Béatrice Delépine-Panisset, médecin biologiste, CHRU Reims
Dr Jacques De Mouzon, médecin épidémiologiste Inserm unité U 569
Dr Aviva Devaux, médecin biologiste, CHU Amiens et AP-HP
Dr Claude Giorgetti, médecin biologiste, Marseille
Dr Lionel Larue, médecin gynécologue, groupe hospitalier Diaconesses-Croix Saint-Simon,
Paris
Cynthia Lebon, technicien, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris
Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)
Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux
Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon
Dr Jean-Clément Sage, médecin gynécologue, centre d'AMP Grenoble
Dr Jean-Paul Taar, médecin biologiste, clinique de la Dhuys, Bagnolet

Membres de l'Agence de la biomédecine

Dominique Dautricourt, direction de la communication
Dr Hervé Creusvaux, direction générale médicale et scientifique
Sabrina Di Costanzo, direction générale médicale et scientifique
Gaëlle Lemardeley, direction générale médicale et scientifique
Dr Françoise Merlet, direction générale médicale et scientifique
Dr Ann Pariente-Khayat, direction générale médicale et scientifique
Pr Dominique Royère, direction générale médicale et scientifique
David Vitte, direction des systèmes d'information
Thomas Van Den Heuvel, direction juridique

Experts externes au 31 décembre 2011

Dr Béatrice Delépine-Panisset, médecin biologiste, CHRU Reims
Dr Jacques De Mouzon, médecin épidémiologiste Inserm unité U 569
Dr Aviva Devaux, médecin biologiste, CHU Amiens et AP-HP
Dr Claude Giorgetti, médecin biologiste, Marseille
Dr Lionel Larue, médecin gynécologue, groupe hospitalier Diaconesses-Croix Saint-Simon, Paris
Cynthia Lebon, technicien, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris
Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)
Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux
Dr Olivier Pirrello, gynécologue, SIHCUS CHRU Strasbourg
Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon
Dr Jean-Clément Sage, médecin gynécologue,
Dr Jean-Paul Taar, médecin biologiste, clinique de la Dhuis, Bagnolet

Membres de l'Agence de la biomédecine

Annick Cohen Akénine, direction générale médicale et scientifique
Dr Hervé Creusvaux, direction générale médicale et scientifique
Dominique Dautricourt, direction de la communication
Kamel Gaanoun, direction générale médicale et scientifique
Gaëlle Lemardeley, direction générale médicale et scientifique
Dr Françoise Merlet, direction générale médicale et scientifique
Dr Ann Pariente-Khayat, direction générale médicale et scientifique
Pr Dominique Royère, direction générale médicale et scientifique
David Vitte, direction des systèmes d'information
Thomas Van Den Heuvel, direction juridique

Planning des réunions du groupe de travail AMP vigilance :

- 26 janvier 2011
- 6 juin 2011
- 16 novembre 2011

Annexe III

Compte-rendu de la réunion de la commission nationale d'AMP vigilance

COMMISSION NATIONALE AMP VIGILANCE

Séance du mardi 14 juin 2011

Sous la présidence du Dr Hélène GRANDJEAN et du vice-président Dr Bernard NICOLLET

Introduction

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE souligne les principaux points d'actualité :

- le conseil d'administration, le conseil d'orientation et la direction générale de l'Agence de la biomédecine sont en cours de renouvellement ;
- dans le cadre de la révision des lois de bioéthique, le rôle de l'assistance médicale à la procréation (AMP) comme soins apportés au couple a été conforté tant à l'Assemblée nationale qu'au Sénat ;
- plus que jamais, la Commission AMP vigilance devra veiller à éviter les dérives dans son périmètre sans surcharger les dispositifs de notification et en s'efforçant d'améliorer la qualité en aval.

Dans cette perspective, **les membres de la Commission** soulignent l'importance de clarifier les procédures de déclaration pour les professionnels de l'AMP et au sein des établissements de santé, en laissant à ces derniers le soin de s'organiser et d'articuler AMP vigilance et politique globale de vigilances sanitaires.

AMP vigilance et inspection (Dr Sixte Blanchy)

De 2009 à 2010, seuls 13 centres d'AMP ont fait l'objet d'une inspection. Ont été notamment constatés :

- un problème de permanence des soins ;
- une inadéquation des locaux ;
- un suivi trop rare des bio-contaminations et insuffisant des températures des étuves ;
- des stockages et des manipulations d'azote liquide non conformes et risqués ;
- des transports – interdits - de gamètes ou d'embryons en bouteilles thermos par les familles ;
- que les ARS sont davantage sensibilisées par les plaintes que par les incidents et les effets indésirables dont elles n'ont pas connaissance en temps réel.

Eu égard au nombre limité d'inspections des activités d'AMP, ces dernières sont devenues une priorité pour 2011-2015. D'ores et déjà, des axes d'amélioration sont proposés :

- continuer d'améliorer le retour d'expérience national aux équipes d'AMP en proposant des mesures correctives ;

- examiner la problématique du matériel dédié au transport des gamètes ou embryons ;
- mieux sensibiliser et informer les ARS sur le nombre et la gravité des incidents et des effets indésirables survenus dans leur région ;
- utiliser le rapport de synthèse de l'inspection publié annuellement par l'Agence de la biomédecine.

Analyse des données d'AMP vigilance et axes d'amélioration

Les membres de la commission nationale d'AMP-vigilance constatent la sous-notification et préconisent, pour tendre vers l'exhaustivité, de :

- renforcer les actions de communication vers l'ensemble des professionnels, notamment en diffusant régulièrement une lettre d'information présentant notamment les types d'événements à signaler ainsi qu'une synthèse du rapport démontrant l'utilité des déclarations ;
- réaliser des enquêtes auprès des professionnels de santé ;
- adresser une fiche récapitulative des déclarations aux correspondants et aux coordinateurs, pour qu'ils les complètent et en les invitant à formuler des propositions visant à faire progresser les déclarations ;
- tirer parti des congrès, rencontres avec les professionnels pour diffuser la culture de la vigilance, notamment en réunissant les correspondants locaux d'AMP vigilance lors de la FFER ;
- interroger les centres qui n'ont jamais déclaré d'incidents ;
- proposer des formations à la saisie des incidents ;
- informer les patients *via* les sites des COREVIH ;
- diffuser un rappel trimestriel sur l'activité nationale de déclaration ;
- étudier les modalités d'intégration de la vigilance à la formation médicale continue des professionnels de santé.

AMP et thromboses veineuses et artérielles (Jacqueline Conard)

Les thromboses veineuses et artérielles observées au cours ou au décours d'une procédure d'AMP ne sont pas systématiquement déclarées à l'Agence de la biomédecine. Aucune recommandation officielle n'existant, un groupe de travail a été mis en place par l'Agence de la biomédecine afin d'élaborer des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses dans le cadre de l'AMP.

Pour prévenir les thromboses en cours d'AMP, il convient :

- d'éviter un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère ;
- de transférer un seul embryon si le risque de thrombose est élevé.

Programmes européens

L'Agence de la biomédecine participe à plusieurs programmes internationaux, notamment en pilotant le groupe de travail WP5 du programme Soho V&S devant élaborer un guide dédié à l'AMP vigilance qui sera transmis à la Commission européenne à la fin du mois de juin 2011. Il présente notamment les spécificités de l'AMP vigilance et propose des outils communs. Dans ce cadre, l'Agence de la biomédecine essaye d'orienter les travaux en prônant la culture de l'apprentissage par l'expérience.

Présentation du bilan annuel 2010 (Dr Ann Pariente-Khayat)

Entre 2007 et 2010, les signalements ont été respectivement au nombre de 86, 206, 213 et 350. La plupart sont des effets indésirables graves et des incidents non graves.

Les actions menées en 2010 sont :

- la mise en service d'outils permettant notamment de déclarer en ligne ;
- l'élaboration en cours d'outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère ;
- l'élaboration en cours de recommandations sur les thromboses selon la méthodologie HAS ;
- la diffusion d'une lettre rappelant l'importance de respecter la check-list du bloc opératoire de la HAS afin d'éviter les erreurs d'attribution ;
- la participation au projet européen Soho V&S ;
- l'organisation de la réunion nationale des CLAs en marge du congrès annuel de la FFER en octobre 2010 à Paris.

Outre de finaliser les travaux débutés en 2010, il s'agira en 2011 et 2012 de :

- mener des actions visant à diminuer la sous-notification ;
- réfléchir à la gestion des dossiers patients concernant notamment la vérification des sérologies avant l'AMP.

Approbation du rapport annuel

Les membres de la Commission suggèrent dans le rapport :

- de préférer l'utilisation du terme "déclaration" au lieu de "signalement" ;
- d'annexer la fiche de déclaration avec ses annexes ;
- d'enregistrer les incidents selon leur date de survenue et non de leur déclaration ;
- de fixer les indicateurs afin de permettre un suivi pluriannuel ;
- de préciser les notions de criticité et d'imputabilité.

La Commission adopte le rapport annuel à l'unanimité.

Annexe IV

Lettre d'information de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine aux centres d'AMP pour rappeler les obligations en termes de tests de sécurité sanitaire

Direction médicale et scientifique

Dossier suivi par Dr Ann Pariente-Khayat
Pôle sécurité-qualité
Tél. : 01 55 93 64 18
Fax : 01 55 93 69 36
ann.pariente khayat@biomedecine.fr
Réf. APK/147-11

La Directrice générale

Aux correspondants locaux d'AMP vigilance

Aux personnes responsables des centres
d'assistance médicale à la procréation

Saint-Denis, le 7 JUIL. 2011

Mesdames, Messieurs,

Dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance¹, l'Agence de la biomédecine a reçu une déclaration qui a mis en évidence un non respect des obligations des tests de sécurité sanitaire avant une tentative d'AMP.

La situation a été la suivante : les sérologies de recherche de marqueurs biologiques d'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH1/VIH2), de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC) et de l'agent de la syphilis ont été régulièrement prescrites avant la tentative d'AMP conformément aux textes² en vigueur, mais le conjoint n'a réalisé qu'une partie des tests. En particulier, la sérologie VIH n'a pas été effectuée par le conjoint et cette absence de résultats n'a pas été repérée lors de la prise en charge du couple. Plusieurs mois après la 1^{ère} tentative d'AMP, une séropositivité à VIH du conjoint a été mise en évidence rétrospectivement à partir de la sérothèque, alors même que 4 embryons du couple étaient cryoconservés dans des conditions non conformes par rapport au statut viral du conjoint. Le centre d'AMP a aussitôt mis en place des mesures correctives et préventives.

Une évaluation des risques de contamination croisée par le VIH a été effectuée au niveau du centre. Elle a porté sur les autres couples pris en charge en même temps et retestés, les embryons congelés dans la même cuve, et les personnels concernés. Cette évaluation a conclu à un risque de transmission croisée au niveau de la cuve estimée à moins de 1 cas pour 1 million. Parmi les mesures prises, il a été décidé de détruire les 4 embryons du couple obtenus dans des conditions non conformes. En revanche, les autres embryons de la cuve ont pu être conservés et peuvent être utilisés dans des conditions normales.

¹ Conformément aux textes réglementaires (Art. R. 2142-51 du code de la santé publique), tout professionnel exerçant dans une structure disposant d'un correspondant local d'AMP vigilance et qui a connaissance de la survenue de tout événement indésirable lié ou susceptible d'être lié aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux ou les embryons doit en informer sans délai ce correspondant. En cas d'empêchement du correspondant ou en cas d'urgence, le professionnel doit informer sans délai l'Agence de la biomédecine, de ces événements indésirables. Tout autre professionnel qui a connaissance de la survenue de tout événement indésirable lié ou susceptible d'être lié aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux ou les embryons doit aussi en informer sans délai l'Agence de la biomédecine.
Décret n°2008-588 du 19 juin 2008 (Art. R.2142-39 à R. 2142-53) qui transpose en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation les directives européennes 2004/23/CE et 2006/88/CE

² Arrêté du 3 août 2010 modifiant l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation publié au JORF du 11 septembre 2011

Sur la base de cette déclaration d'AMP vigilance, nous tenons à vous rappeler l'obligation de mettre en place au sein de votre centre d'AMP toutes les mesures afin de vérifier systématiquement avant chaque tentative la disponibilité des résultats des tests de sécurité sanitaire.

Mes services restent à votre disposition pour toute information complémentaire.

Je vous prie de croire, Mesdames, Messieurs, à l'assurance de ma considération la meilleure.

Emmanuelle Prada-Bordenave



Directrice générale

Annexe V

**Enquête auprès des correspondants locaux d'AMP vigilance
sur l'application AMP Vigie**

1. Utilisez-vous l'application AMP VIGIE ? oui non

Si oui, merci de compléter les questions 2 à 5

Si non, merci de compléter directement la question 5

2. Concernant l'application, ce qui est facile/difficile à faire :

A. Créer une fiche de déclaration : facile
difficile

Préciser :

B. Rechercher ses fiches de déclaration : facile
difficile

Préciser :

C. Naviguer entre les différents onglets
(Partie A – Partie B – Compléments d'information - ...) : facile
difficile

Préciser :

D. Répondre à des compléments d'informations : facile
difficile

Préciser :

E. Utiliser le tableau de bord : facile
difficile

Préciser :

F. Autres difficultés, **préciser :**

3. Concernant les fonctionnalités

A. Quelles sont les **fonctionnalités présentes** dans l'application que vous n'utilisez pas ?

- Créer une fiche de déclaration
- Rechercher une fiche de déclaration
- Créer des regroupements
- Rechercher des regroupements
- Rechercher des actions
- Rechercher des diffusions
- Rechercher par mots-clés
- Liste de travail
- Extraire des données
- Autres, préciser :

B. Quelles **fonctionnalités non présentes** dans l'application **ou quelles évolutions** seraient utiles à votre avis ?

4. Le manuel d'aide dans l'application est-il utile : oui non

Préciser :

5. Quelles sont les raisons qui vous amènent à envoyer / faxer une déclaration en version papier plutôt que de la saisir via l'application ?

- Difficulté de connexion informatique

- Difficulté de navigation sur l'application
- Difficulté dans l'organisation du travail
- Autres :

Préciser :

À DESTINATION DES PERSONNES RESPONSABLES

1. **Utilisez-vous l'application AMP VIGIE ?** oui non

Si oui, merci de compléter les questions 2 à 5

Si non, merci de compléter directement la question 5

2. **Concernant l'application, ce qui est facile/difficile à faire :**

- A. Rechercher ses fiches de déclaration : facile difficile

Préciser :

- B. Naviguer entre les différents onglets (Partie A – Partie B – Compléments d'information):

facile difficile

Préciser :

- C. Utiliser le tableau de bord : facile difficile

Préciser :

- D. Autres difficultés, ***préciser :***

3. **Concernant les fonctionnalités**

- A. Quelles sont les **fonctionnalités présentes** dans l'application que vous n'utilisez pas ?

- Rechercher une fiche de déclaration
- Rechercher des actions
- Rechercher des diffusions
- Rechercher par mots-clés
- Liste de travail
- Extraire des données
- Autres, préciser :

C. Quelles **fonctionnalités non présentes** dans l'application **ou quelles évolutions** seraient utiles à votre avis?

4. **Le manuel d'aide dans l'application est-il utile :** oui non

Préciser :

5. **Quelles sont les raisons qui vous amènent à envoyer / faxer une déclaration en version papier plutôt que de la saisir via l'application ?**

- Difficulté de connexion informatique
- Difficulté de navigation sur l'application
- Difficulté dans l'organisation du travail
- Autres :

Préciser :

Annexe VI

Présentation à des congrès scientifiques

Congrès de l'ESHRE (European society of human reproduction and embryology)

Congrès annuel ESHRE Stockholm 3-6 July 2011

Topics: Quality and safety of ART therapies (incl. guidelines, accreditation, EUTCD, certification, complications : premature labour, malformations, neonatal risks, multiple pregnancy, long term follow-up of children)

Key words: ART vigilance, safety, good practices, quality of care

Abstract accepté pour une communication orale

From ART Vigilance to best practices. Pariente-Khayat, A.; Conard, J.; Lemardeley, G.; Merlet, F.; Creusvaux, H

Introduction

In France, ART vigilance (assisted reproductive technology) is a recent mandatory vigilance system (VS) which has been set up to monitor adverse reactions and adverse events in the field of reproductive cells (eggs, sperm) and of reproductive tissues. Started in 2007, the system was set up and fully operational in June 2008 through a ministerial decree, following the transposition of the European tissue and cells directives. According to the 2004 bioethics law, the "Agence de la biomédecine" (ABM) is responsible for the management of this system at the national level.

Material and methods

In France, given the active involvement of ART professionals, local correspondents for ART vigilance report to the ABM. Each reported incident is analysed on the basis of its seriousness and frequency. An assessment is carried out by the ABM with ART external experts. Based on the assessment results, the ABM develops specific actions to inform patients and health professionals and recommends corrective and preventive measures when necessary.

Results

So far, 855 incidents were notified to the ART VS from February 2007 to December 2010. The attention was particularly drawn by the following 2 situations, given their seriousness, their outcome and their preventability.

1) Turner syndrome: the ABM was alerted in 2007 and 2008 by the death of 2 young women suffering from Turner syndrome who underwent ART through an egg donation.

Both died from aortic dissection. Given the lack of experience, recommendations for the management of patients with Turner syndrome before ART and during pregnancy were produced and published in 2010.

2) Thrombosis: about 20 reports of arterial or venous thrombosis were notified. Among these cases, fatal and serious ones with sequelae were reported in women due to ART procedures. Based on the literature, the need for recommendations on prevention and care of thrombosis in patients undergoing ART procedures was highlighted. A working group is now preparing recommendations according to the level of evidence.

Conclusion

In France, the ART vigilance is a new regulatory VS. These 2 examples illustrate that the system is currently operational thanks to the active participation of ART health professionals in reporting adverse events and reactions. The ABM was able to develop trust with health professionals which is a key issue when developing a VS. The ART professionals are motivated through direct feed back from their notifications. Finally, the ART VS contributes to enhance the quality of care in the interest of both the couples and health professionals.

**XII^{èmes} Journées sur l'assistance médicale à la procréation
de l'hôpital américain de Paris**

24 – 25 novembre 2011

L'AMP vigilance - Ann Pariente-Khayat, Gaëlle Lemardeley, Hervé Creusvaux. Agence de la biomédecine
Direction médicale et scientifique – Pôle sécurité qualité 1 avenue du stade de France 93 Saint-Denis La
Plaine - ann.pariantekhayat@biomedecine.fr

La vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux et embryons utilisés à des fins d'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'AMP. Cette nouvelle vigilance réglementée, de mise en place récente contribue à la sécurité des patients dans le champ de la veille et de la sécurité sanitaires, appliqué à l'AMP et vient en complément des autres systèmes de vigilance sanitaire. Cette vigilance comporte une dimension transversale forte, impliquant souvent d'autres systèmes de vigilance. Il en résulte la nécessité de développer une coordination aussi bien au niveau local que national avec les autres systèmes, notamment la matériovigilance et la pharmacovigilance.

L'Agence de la biomédecine a la mission par la loi de bioéthique de 2004, de suivre et d'encadrer les activités d'AMP, et notamment de mettre en œuvre le dispositif d'AMP vigilance [1]. Ce système de vigilance a été rendu obligatoire en France depuis la publication du décret de juin 2008, par transposition de la directive européenne relative aux tissus et aux cellules qui a défini et complété l'ensemble du dispositif de vigilance [2,3]. La loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, et le décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, ont renforcé les missions des établissements de santé en termes de lutte contre les événements indésirables liés à leurs activités dans une politique générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de gestion des risques [4,5]. L'AMP vigilance s'inscrit dans le dispositif de certification des établissements de santé piloté par la Haute autorité de santé (HAS), le dispositif de gestion des événements indésirables faisant partie des pratiques exigibles prioritaires de la version V2010 du manuel de certification [6].

Ce dispositif de vigilance comporte le signalement et la déclaration de tout incident et de tout effet indésirable susceptibles d'être liés aux activités d'AMP ; le recueil et la conservation des informations relatives aux incidents et effets indésirables ; le recueil, dans le respect de la confidentialité, des informations relatives aux donneurs et aux personnes qui ont recours à l'AMP concernés par les effets indésirables ou les incidents ; l'évaluation et l'exploitation des informations en vue d'identifier la cause de l'incident ou de l'effet indésirable et de prévenir la survenue de tout nouvel incident ou effet indésirable ; la réalisation de toute étude et/ou action corrective relative à ces incidents ou effets indésirables.

Dans chaque centre d'AMP, un correspondant local d'AMP vigilance (CLA) doit être désigné. Ce correspondant est un professionnel de santé doté d'une expérience dans le domaine. Le CLA a pour missions de recueillir tous les incidents et les effets indésirables, de les déclarer sans délai à l'Agence de la biomédecine, d'informer les autres correspondants locaux d'AMP vigilance si nécessaire et les autres vigilances sanitaires concernées de son établissement, de participer aux investigations, d'aviser l'Agence de la biomédecine des résultats des investigations et en cas de difficultés de fonctionnement du dispositif. Tout autre professionnel qui constate un incident ou un effet indésirable chez un patient doit le signaler directement à l'Agence de la biomédecine, ou de préférence auprès du correspondant local d'AMP vigilance du centre qui a pris en charge la personne dans le cadre de l'AMP. La gravité du signalement est cotée par le correspondant local d'AMP vigilance et réévaluée si besoin par l'Agence de la biomédecine [2]. Depuis mars 2010, l'Agence de la biomédecine a déployé une application informatique appelée AMP Vigie, via un portail sécurisé qui permet aux correspondants locaux d'AMP vigilance de déclarer en ligne.

Le développement d'un système de vigilance efficace est pour l'ensemble des acteurs, professionnels et patients, un enjeu important au vu du recours des couples aux techniques d'AMP. Depuis 2007, une montée en charge de l'AMP vigilance est observée, avec une participation croissante des centres d'AMP. Après trois années de mise en place, il est important de favoriser la notification des incidents et des effets indésirables en améliorant la connaissance du système, en facilitant la déclaration pour les professionnels de santé et le retour d'information vers eux, dans un objectif global de réduction des risques et d'amélioration des pratiques, dans l'intérêt des patients.

Un bilan des déclarations reçues à l'Agence de la biomédecine ainsi que des actions mises en place est fait après plus de 3 années de fonctionnement de ce système de vigilance.

Références

[1] Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 (Art. L.1418-1 du Code de la santé publique) relative à la bioéthique confiant à l'Agence de la biomédecine la mission de mettre en œuvre un dispositif de vigilance en matières d'activités cliniques et biologiques relatives à l'assistance médicale à la procréation.

[2] Décret n° 2008-588 du 19 juin 2008 transposant en matière de don de gamètes et d'assistance médicale à la procréation la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004.

[3] Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.

[4] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.

[5] Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé.

[6] Haute autorité de santé. Manuel de certification des établissements de santé V2010 révisé 2011 [Internet]. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1037211/manuel-de-certification-v2010-revise-2011

Annexe VII

**Mission d'inspection Igas à l'Agence de la biomédecine –
Trame d'entretien et liste des documents demandés**

Entretien IGAS AMP-Vigilance

13 avril 2011

Dispositif AMP-Vigilance de l'ABM

[1] Historique de la création du service.

[2] Experts internes ABM : Qui sont les interlocuteurs ABM en charge de l'AMP vigilance en dehors de l'unité dédiée ? Parcours ? Quelles sont leurs attributions exactes ? fiches de postes ? Quelles sont les fonctions exactes du correspondant national dans le processus AMP-Vigilance ? Habilitations particulières sur AMP-Vigie ?

[3] Qui fait l'analyse « au fil de l'eau » ? Comment est organisée la continuité de la fonction de correspondant national d'AMP-Vigilance de l'ABM ?

[4] Experts externes. Composition du groupe de travail expert sur lesquels s'appuie l'ABM pour les vigilances en 2011 ? Evolution de la composition de ce groupe depuis sa constitution en septembre 2005 ? Participation de membres de ce groupe aux travaux antérieurs au sein de la DGS/CNMBRDP ?

[5] Quels sont les autres experts mobilisés en dehors de ce groupe ?

1.1.2. Mise en place du dispositif AMP-Vigilance

Quels sont les éléments nécessaires au bon fonctionnement de l'AMP vigilance en France ? Sont-ils en place ?

[6] Le cadre :

- Existe-t-il un cadre théorique sur les objectifs assignés à une « bonne » vigilance qui a été défini et qui guide l'action de l'ABM en la matière ? Ces objectifs ont-ils été formalisés ?

- le cadre réglementaire et normatif mis en place est-il considéré comme complet ou y a-t-il encore des projets de nouvelles dispositions ?

[7] Les instances et les acteurs locaux nécessaires sont-ils tous en place (Personnes responsables, Coordonnateurs, CLA-AMP vigilance) ? Coordonnateur et CLA peuvent être une seule et même personne, est-ce fréquemment observé ? Cette superposition n'est pas souhaitable s'agissant de la personne responsable, mais est-ce parfois le cas et qui le vérifie ?

[8] Depuis quelle date les outils de déclaration sont-ils en place et méthodes d'analyse (AMP-VIGIE ; les guides de déclaration (Fiche de signalement, guide de remplissage, manuel utilisateur AMP-VIGIE) ; Comment ces outils ont-ils été testés et validés ?

[9] Quel est le taux d'équipement via AMP-Vigilance des CLA ? Y-a-t-il eu un programme de formation spécifique ? Si oui, proportion de CLA formés ? Quel est le taux de déclaration par ce moyen vs autres en 2010 ?

[10] Remontées d'informations / cotation des événements

- Quelle appréciation l'ABM porte-t-elle sur la qualité des informations documentées par les CLA dans les fiches de déclaration ?

- depuis quelle date les grilles d'analyse sont-elles en place ? (analyse de la gravité ; de l'imputabilité ; ...). ; Comment ces grilles ont-elles été testées et validées ? [analyses fiabilité inter-juge et intra-juge ?]

- Quelle est la proportion de scores de gravité et d'imputabilité établis par le CLA en volet A et modifiés en volet B ? Quelle est la proportion de scores de gravité et d'imputabilité modifiés par l'ABM et ayant fait l'objet d'une rétro-information du CLA ?

[11] La méthode AMDEC peut faire reposer le scoring de la criticité sur trois critères, occurrence, gravité et détectabilité ; ce dernier critère n'apparaît pas, pourquoi n'a-t-il pas été retenu ? Avez-vous défini un seuil d'acceptabilité au-delà duquel toute criticité doit être impérativement traitée et réduite ?

[12] A quel moment et qui calcule les scores de criticité ? Quel est le résultat du scoring sur les déclarations 2008-2010 ? Comment est-il enregistré (rattaché à la fiche de déclaration ?) et en quoi constitue le traitement priorisé des scores les plus élevés ?

[13] Il ne semble pas y avoir eu nécessité de développer d'outils d'analyse des causes racines, pourquoi ?

[14] Expertise sur les vigilances :

- Les experts ont été saisis sur environ 10% des déclarations 2009. Quels sont les critères de saisie du groupe de travail externe « AMP-Vigilance » sur les déclarations / traitement par l'équipe interne ? Peux-t-on disposer de la liste des cas examinés par le groupe experts en 2009 et 2010 ?

- quelles sont les modalités de coordination entre CN AMP-Vigilance et groupe de travail expert ?

1.1.3. Management de la qualité à l'ABM en matière d'AMP-Vigilance

[15] Les procédures et modes opératoires sur l'AMP-vigilance sont-ils tous validés ou certaines procédures sont-elles encore en cours de validation à l'ABM ?

[16] Les différentes responsabilités des professionnels intervenant dans le processus AMP-Vigilance ont-elles été formalisées au-delà des dispositions qui figurent dans la réglementation ? Au niveau local (CLA, coordinateur, personne responsable) et au niveau national (CNA, groupe expert, commission nationale AMP, CMS, CO ?)

[17] Quels sont les éléments de contrôle de la qualité déjà mis en place qui permettent d'attester que le processus d'AMP vigilance est conduit de façon satisfaisante à chaque étape ?

[18] Existe-t-il des études ponctuelles ou des procédures d'audit périodiques sur les différents segments de la chaîne de déclaration/traitement et mesures correctives ?

1.1.4. Management par les risques

[19] Existe-t-il une cartographie des principaux risques portant sur le processus AMP-Vigilance ?

[20] Sinon, quels sont les principaux risques menaçant l'atteinte des objectifs fixés à l'AMP-Vigilance ?

Résultats du processus AMP-Vigilance

[21] Les incidents et effets indésirables aujourd'hui identifiés sont-ils « en ligne » avec les incidents et effets attendus, quelles sont les principales concordances/discordances (nature, fréquence, gravité) ? L'ABM dispose-t-elle de données de références sur ces incidents et effets en terme de fréquence et de gravité ? (littérature, enquête initiale sur échantillon ?...)

[22] Les principaux événements ne sont qu'exceptionnellement de nature éthique. Cette rubrique n'est-elle pas individualisée à l'issue des phases de test, pourquoi ? Quels seraient les principaux risques théoriques qui pourraient être déclarables ? avec quel ordre de fréquence ?

[23] Quels sont les délais de déclaration par rapport à la survenue (entre survenue et Réception fiche A) ? Sont-ils acceptables au regard de la gravité ?

[24] Quelles sont les principales recommandations ou alertes émises par le dispositif AMP-Vigilance de l'ABM depuis 2007 ? Vers qui ?

[25] Quelles ont été les suites ?

- Réalisation d'études sur la sécurité des pratiques
- Proposition de mesures correctrices et/ou préventives
- Recommandations de BP
- Modification de la réglementation
- Transmissions aux autres vigilances

[26] Combien de déclarations ont fait l'objet de mesures d'alerte et dans quel délai ?

[27] Quels ont été les retours d'informations vers le réseau des CLA ? nature ? Périodicité ? média choisi ?

[28] Le guide de l'AMP a été modifié en 2009 suite à la demande d'une famille décédée d'un AVC après AMP. Quels ont été les éléments effectivement modifiés entre la version 2008 et 2009 ?

[29] Y a-t-il eu des évaluations sur l'impact des mesures correctrices en termes de réduction de la probabilité d'occurrence nouvelle et/ou de réduction de la gravité de l'EI ?

Coordination avec autres systèmes de surveillance ABM

[30] Détailler les procédures mises en place pour articuler l'AMP vigilance avec le registre national FIV-AMP, avec le suivi à long terme des couples et des enfants, avec le suivi des donneuses ou avec tout autre élément concourant à la mission d'évaluation confiée à l'ABM...

Coordination avec autres vigilances « partagées »

[31] L'ABM est membre du comité de coordination des vigilances conduit par l'AFSSAPS depuis 2009 : quelle est son implication dans ce comité (CIVRASP) ?

[32] Quelle est l'implication de l'ABM au sein de

- la cellule d'aide à la décision « éléments du corps humain » pilotée par AFSSAPS ?
- la cellule de crise (AFSSAPS ou DGS ?) en cas d'alerte sanitaire ?
- des réunions régionales communes ABM-AFSSAPS sur AMP et biovigilances ?

[33] Quelles sont les procédures d'échanges mises en places par l'ABM et l'AFSSAPS en charge des vigilances ? Comment cela fonctionne-t-il ? Quels sont les flux d'échanges sur 2009-2010 ? Comment se répartissent les expertises nécessaires ?

- Pharmacovigilance
- Matéiovigilance
- Réactovigilance
- Biovigilance

[34] AMP-Vigilance n'a pas à ce jour de lien automatique avec les autres systèmes de vigilance. Pourquoi ? Cette évolution est-elle souhaitable ? Possible ?

[35] Sur les plans d'actions sur électrovannes minicool (2008), aiguilles de ponction (2008-2009) et sur hyperstimulation ovarienne (2009), et les autres sujets traités : qui a été moteur sur ces sujets : ABM/AFSSAPS/HAS ?

[36] Quid des collaborations ponctuelles dans investigations secondaires ? : combien, quoi, quel traitement ?

[37] Quelles sont les procédures d'échanges mises en places par l'ABM avec l'INVS ?

- en charge de nosovigilance ?
- quid des signalements sur les pratiques médicales au titre de l'Article L1413-14 du CSP ?

[38] Quelle est l'implication de l'ABM dans le fonctionnement du Comité d'animation du système d'agence (CASA) piloté par la DGS ? Quelle a été la contribution ABM dans le chantier CASA sur les vigilances piloté par l'AFSSAPS pour la DGS ?

Divers

[39] Avancement du projet de décret sur la gestion des risques issu de la loi HPST : où en est-on ?

Synthèse.

[40] L'AMP vigilance est un processus d'implantation récente. Existe-t-il un « chemin de maturité » défini ? sur quel horizon ? Où se situe-t-on début 2011 ? Quelles sont les principales avancées et faiblesses ? Quels sont les principaux risques pour l'ABM sur ce processus ?

Documents demandés :

1. rapports commission nationale AMP vigilance post 7 juin 2010 ?
2. PV et/ou CR de réunion experts 2009 et 2010 (il se réunit 3 fois par an en moyenne). Les PV 2008 sont dans le RA AMP-Vigilance 2008.
3. Règlement intérieur de la CN AMP-vigilance
4. Document « EUSTITE » Tools for vigilance and surveillance of human tissues and cells (2008). Livrable 2009 et rapport final de la phase expérimentale.
5. Documents sur le projet européen SOHO et le rôle de l'ABM au sein du projet

6. Procédure de partage de données sur matériovigilance ABM-AFSSAPS élaborée en 2009
7. Données rapport AMPV provisoire 2010
8. liste des cas examinés par le groupe experts en 2009 et 2010 ?
9. Document sur les modalités de coordination entre CN AMPV et groupe de travail expert
10. Lettre ABM de janvier 2010 sur la question de l'identitovigilance
11. Données sur le fonctionnement AMP-Vigilance britannique (HFEA) et coordonnées des interlocuteurs.