

COMMISSION NATIONALE AMP VIGILANCE

Séance du mercredi 11 juin 2014

Sous la présidence du professeur Rachel LEVY

Compte-rendu (version courte)

Liste de présence

Les membres de la Commission nationale d'AMP vigilance

Présidente

Professeur Rachel LEVY

Vice-Président

Docteur Géraldine PORCU-BUISSON

Docteur Vincent MARSALA
Professeur Christophe ROUX
Docteur Jean-Paul TAAR
Docteur Jean-Clément SAGE (par téléphone)
Docteur Marie-Françoise MERLIN-BERNARD
Docteur Jean-Philippe AYEL
Professeur Ethel SZERMAN
Madame Françoise ANTONIONI
Docteur Marianne LERUEZ-VILLE

Étaient excusés :

Docteur Véronique GOULET
Professeur Sophie MATHERON

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Emmanuelle PRADA BORDENAVE
Docteur Karim LAOUABDIA
Professeur Dominique ROYERE
Docteur Jacques-Olivier GALDBART
Gaëlle LEMARDELEY
Docteur Fabienne PESSIONE
Thomas VAN DEN HEUVEL
Samuel ARRABAL
Audrey ZEBINA
Katya TOUAT

Introduction et présentation de l'Agence de la biomédecine

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE souhaite la bienvenue aux membres de la commission nationale d'AMP vigilance et précise que l'arrêté ministériel portant nomination de ses membres a été publié ce jour.

Elle rappelle que le dispositif d'AMP vigilance s'articule autour d'un réseau de professionnels avec lesquels l'Agence entretient des relations étroites depuis plusieurs années : les correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA). Ces derniers ont pour missions notamment de déclarer les incidents et effets indésirables auprès du pôle Sécurité-Qualité de l'Agence de la biomédecine et de participer aux investigations. Pour instruire les dossiers, l'Agence peut s'appuyer sur le groupe de travail « AMP vigilance », groupe opérationnel de professionnels de la discipline. **Emmanuelle PRADA-BORDENAVE** souhaite que les liens entre ce groupe de travail et la Commission nationale se développent afin, notamment, de mieux identifier les sujets qu'il serait opportun de faire porter par la Commission nationale.

Règles de fonctionnement de la commission

La commission nationale est composée de quatre membres de droit : la direction générale de la santé (DGS), la direction générale de l'offre de soins (DGOS), l'Agence de la biomédecine (ABM), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de 14 membres nommés par le ministre, d'un président et d'un vice-président. Le secrétariat de la Commission nationale est assuré par le pôle Sécurité-Qualité de l'Agence de la biomédecine. Elle rend un avis sur le bilan des informations recueillies dans le cadre du dispositif, propose la réalisation d'enquêtes et d'études et en évalue les résultats, rend un avis sur les mesures prises ou à prendre afin d'éviter que les incidents ou effets indésirables ne se reproduisent, adopte le rapport annuel et traite toute question relative à la mise en œuvre du dispositif. La commission se réunit au moins une fois par an. Elle peut inviter des experts ayant alors voix consultative sur certains sujets. Les délibérations de la Commission nationale sont confidentielles.

Chaque membre doit faire part de ses liens d'intérêts. En cas de conflit d'intérêts, ce membre ne peut participer ni aux délibérations ni aux votes. Les déclarations d'intérêts (DPI) sont rendues publiques sur le site internet de l'Agence. Les membres de la Commission nationale sont soumis à une obligation de confidentialité et à un devoir de réserve. Toute communication au nom de la Commission doit être soumise à l'accord préalable de l'Agence de la biomédecine et du président de la Commission.

Les séances des commissions, conseil et instances collégiales conduisant à l'adoption d'un avis sur une question de santé publique ou de sécurité sanitaire doivent faire l'objet d'un enregistrement des débats et de la conservation de ces enregistrements. Ces réunions donnent lieu à l'établissement d'un procès-verbal diffusé sur le site internet de l'Agence qui doit être approuvé dans les trois mois suivant la réunion.

Présentation du dispositif d'AMP vigilance

L'AMP vigilance consiste en 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 et des effets indésirables chez les

donneurs de gamètes ou les personnes qui ont recours à l'AMP. Ce dispositif comporte le signalement des incidents et des effets indésirables, le recueil des informations relatives à ces incidents et effets indésirables, l'analyse et l'exploitation de ces informations et, si nécessaire, la réalisation d'études. Ce dispositif vise à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des gamètes, embryons, tissus germinaux, des patients et donneurs de gamètes ainsi que des pratiques en AMP.

Un CLA est désigné dans chaque centre d'AMP. Il s'agit d'un professionnel de santé doté d'une expérience dans le domaine, sans restriction de la fonction à une profession donnée. Ses coordonnées doivent être transmises à l'Agence de la biomédecine afin que celle-ci puisse relayer les informations ou alertes en rapport avec l'AMP vigilance aux centres d'AMP.

L'AMP vigilance s'articule à deux niveaux : un échelon local (centres d'AMP) et un échelon national (Agence de la biomédecine).

L'Agence est destinataire des signalements de tous les incidents et effets indésirables et des conclusions des investigations. Elle peut ainsi évaluer les informations recueillies. Elle alerte, si nécessaire, les acteurs concernés, rédige le rapport annuel et organise le retour d'informations vers les professionnels.

Suite à la présentation du dispositif d'AMP vigilance, plusieurs remarques ont été formulées :

- Une réflexion est en cours au sein de la DGS en vue de mieux organiser les vigilances. La configuration cible n'est pas encore complètement arrêtée. Il est possible que cette réflexion aboutisse à ce que toutes les vigilances soient dotées d'un échelon régional.
- Il serait nécessaire de communiquer davantage sur le dispositif d'AMP vigilance en ce qui concerne les activités de préservation de la fertilité et d'insémination (inséminations hors centres de FIV). En effet, il semblerait que pour ces deux activités les professionnels ne soient pas suffisamment sensibilisés à ce dispositif, ce qui expliquerait le peu d'événements indésirables déclarés pour ces activités.
- Il existe deux niveaux d'investigation : le niveau local qui est de la responsabilité du centre d'AMP et l'évaluation des retentissements en termes de santé publique qui est du ressort de l'Agence avec l'aide d'experts le cas échéant.

Présentation du bilan annuel 2013 - Approbation

Des CLA ont été nommés dans 96 % des centres d'AMP (191/199). L'Agence a reçu 469 déclarations en 2013 de 86 centres d'AMP (81 centres clinico-biologiques et 5 laboratoires d'insémination artificielle).

Ce constat doit conduire à s'interroger sur des actions de communication ciblées à mener auprès des centres qui déclarent très peu ou jamais.

La Commission propose que cette communication soit renforcée en vue de mieux faire connaître le dispositif de déclaration, notamment auprès des gynécologues de ville car beaucoup méconnaissent la procédure. Pour cela, il est suggéré de renvoyer la plaquette d'information sur l'AMP vigilance aux laboratoires

d'insémination artificielle pour transmission à leurs correspondants gynécologues, mais également aux biologistes des CECOS.

Il est suggéré d'organiser, par les sociétés savantes, des séminaires auprès des médecins afin que ces derniers soient davantage sensibilisés à cette thématique.

Pour la période 2009-2012, en moyenne 85 % des événements indésirables constatés dans l'année N ont été recueillis dans la même année et quasiment la totalité (98 %) a été recueillie en milieu d'année N+1. Le délai moyen entre l'envoi de la déclaration à l'Agence de la biomédecine en 2013 et la date de constatation de l'événement indésirable est de 66 jours avec une médiane à 36 jours. Ce délai semble diminuer par rapport aux années précédentes mais reste plus long pour les événements plus graves et plus complexes à documenter.

Dans une optique de réduction des délais de déclaration, il est proposé de se baser sur la date de création de la fiche plutôt que la date de déclaration à l'Agence. Cette proposition est techniquement possible mais rien ne justifie que la date de création soit bien antérieure à la date de déclaration. En effet, il est rappelé que, pour la partie A, il n'est pas nécessaire de remplir la totalité des champs et que le centre peut tout à faire remplir partiellement la partie A pour informer l'Agence d'un événement indésirable et y revenir pour la compléter. Un chantier pourrait être mené en 2015 afin de raccourcir la partie A et simplifier la procédure.

La Commission soutient qu'aller dans le sens d'une plus grande réactivité ne pourra qu'encourager les praticiens à déclarer les événements.

En 2013, la quasi-totalité des régions ont fait au moins une déclaration (23/25): seules la Guadeloupe et l'Auvergne n'ont pas fait de déclarations. Chaque région a effectué en moyenne 20 déclarations sur l'année, dont la majorité concernait des événements indésirables graves.

La commission demande à nuancer le graphique portant sur le nombre de déclarations par régions en fonction de l'activité réelle. Les données de l'activité 2013 n'étant pas encore disponibles, la pondération ne pourra être effectuée que sur l'activité 2012 (en supposant une stabilité des données d'une année sur l'autre). Il est donc proposé de mettre sur le même graphique ou sur un autre graphique en parallèle, le taux de déclarations d'événements indésirables (pour 1 000 actes d'AMP) pour chacune de ces régions.

Parmi les 469 déclarations, on retrouve 362 effets indésirables (77 %) et 107 incidents (23 %) en 2013. Globalement, 76 % des événements indésirables sont cotés comme graves. Parmi ces événements graves, 91% concernent des effets indésirables. 60,6 % des événements indésirables déclarés concernent la simulation ovarienne, 19,4 % le geste clinique (complications opératoires, infections, etc.), 11,7 % la perte de gamètes ou d'embryons, 2,1 % la structure (locaux, équipements, procédures), 1,9 % la culture et la manipulation des gamètes ou des embryons, et 1,1 % les erreurs d'attribution ou d'identification. Il est proposé de compléter ce graphique en ajoutant le nombre d'événements indésirables en face du pourcentage.

De manière générale, Il est proposé de prévoir une réunion *ad hoc* en vue de revoir le format du rapport pour l'édition 2015.

Parmi les 362 déclarations d'effets indésirables, 87 % ont entraîné une hospitalisation pour un total de 1 811 journées d'hospitalisation, soit une moyenne de 6 jours d'hospitalisation avec une médiane à 5 jours. 398 des 469 déclarations (85 %) ont donné lieu à la réalisation d'au moins une action de prise en charge thérapeutique ou préventive, ce qui est perçu par la Commission comme encourageant et démontre que la déclaration a un impact en termes d'amélioration des pratiques.

Quelques faits marquants de 2013 ont été présentés. Suite à l'exposé de ces cas, il est proposé que l'analyse des risques comme les actions mises en place soient transmises aux autres centres dans un but d'échange de pratiques. Cependant, ce partage d'information nécessiterait d'anonymiser les données et d'obtenir l'accord de chaque centre pour rendre visible leurs déclarations aux autres centres. Aujourd'hui, la newsletter permet de mettre en avant certains faits marquants. Pour certains, la communication *via* la newsletter ne paraît peut-être pas suffisante. Une autre suggestion est d'élaborer *a posteriori* une analyse des cas et d'établir des fiches par type d'événement qui seraient téléchargeables sur le site internet de l'Agence et donc facilement utilisables par les équipes. L'Agence de la biomédecine convient totalement de l'intérêt d'utiliser la masse d'informations disponibles mais, avant de les publier, il faudrait s'assurer que ces données correspondent à l'état de l'art.

Par ailleurs, plusieurs actions ont été menées en 2013 : des évolutions de l'application AMP Vigie ; la révision du site internet sur l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) concernant les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères (SHOS) ; la publication de recommandations de bonnes pratiques concernant les thromboses artérielles et veineuses ; la réalisation d'une enquête sur les pratiques des centres d'AMP en matière de sécurité virale ; l'élaboration d'un algorithme de la conduite à tenir en cas de risque de contamination au sein d'une cuve ; l'évolution de la typologie des événements indésirables ; la diffusion d'un avis de la SFAR sur les pratiques d'anesthésie dans le cadre des ponctions ovocytaires en vue d'AMP ; la diffusion d'une newsletter 3 fois par an ; l'organisation d'une réunion des CLA à Rouen en septembre 2013.

Il serait intéressant de pouvoir déterminer si les équipes ont connaissance des documents disponibles et si elles appliquent les recommandations.

De plus, une convention cadre a été signée avec la Haute Autorité de santé (HAS) et avec l'ANSM afin de renforcer les relations avec les agences sanitaires. L'Agence a participé à la réflexion sur la réorganisation des vigilances sanitaires qui vise à simplifier la déclaration, à mettre en place un portail commun, à impliquer davantage les régions dans les systèmes de vigilance et à modifier éventuellement l'organisation des agences sanitaires.

Les perspectives présentées pour 2014-2015 sont notamment, l'application du plan procréation, embryologie, génétique humaines (PEGH) élaboré avec la DGS, la mise en place d'une plateforme « Infoservice » pour favoriser le retour d'information de manière agrégée, la mise en place une formation spécifique à l'attention des CLA, l'organisation de la réunion des CLA en septembre 2014, la révision de la fiche de déclaration, l'amélioration du système d'analyse des événements indésirables (typologie, gravité, imputabilité, etc.) ainsi que l'accès aux données du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram) pour la surveillance épidémiologique des effets indésirables (SHSO, thromboses, hémopéritoïnes, infections, etc.).

Avant le vote pour valider le rapport annuel, les modifications à prendre en compte ont été énumérées :

- Figure relative à la répartition des déclarations par région : mettre sur le même graphique ou sur un autre graphique en parallèle, le taux de déclarations d'événements indésirables (pour 1 000 actes d'AMP) pour chacune de ces régions ;
- Figure relative à la distribution des événements indésirables par typologie : compléter le graphique en ajoutant le nombre d'événements indésirables en face du pourcentage ;
- Figure relative aux actions mises en œuvre - item « Signalement à une autre vigilance » : préciser dans le rapport le pourcentage que cela représente par rapport au nombre de déclarations ;
- Déclaration 2013-0448 : rajouter la notion de perte de chance et remplacer le terme de « contrôle d'identité » par « vérification de l'identité » ;
- Déclaration 2013-0336 : remplacer « transfert embryonnaire » par « transfert d'embryons congelés » ;
- Actions mises en place : insister davantage sur le fait que les outils d'EPP ont été mis en place du fait que les syndromes d'hyperstimulation ovarienne représentent environ la moitié des déclarations d'AMP vigilance ;
- Actions mises en place : rajouter qu'à l'initiative des professionnels, une séance de développement professionnel continu (DPC) concernant les pathologies thrombotiques a été organisée à la société de médecine de la reproduction (SMR) le 22 et 23 mai 2014.

La Commission nationale AMP vigilance rend à l'unanimité un avis favorable sur le rapport annuel 2013 sous réserve de l'intégration des remarques sus-mentionnées.

Programmes européens

Le programme européen "assisted reproductive technologies and haematopoietic stem cells improvements for quality and safety throughout Europe" (ARTHIQS) est présenté. Il s'agit d'une action conjointe qui réunit des partenaires institutionnels nommés par les Etats membres. Cette action réunit 17 participants et sera d'une durée de trois ans. La France, par l'intermédiaire de l'Agence de la biomédecine, coordonnera le projet. Cette action concerne l'AMP et les cellules souches hématopoïétiques. En AMP, l'objectif de cette action est d'identifier des bonnes pratiques institutionnelles en vue d'améliorer la sécurité des donneurs et des receveurs. A la demande de la Commission européenne, cette action comporte aussi un volet sur l'inspection.