

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

**2012**

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 12 juin 2013 présidée par Monsieur le Dr Bernard Nicollet, vice-président de la Commission nationale

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>II. LE DISPOSITIF DE VIGILANCE RELATIF A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION</b> .....	<b>3</b>
II-1 PILOTAGE AU NIVEAU LOCAL .....	3
II-2 PILOTAGE AU NIVEAU NATIONAL .....	3
<b>III. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE</b> .....	<b>5</b>
III-1 ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS RAPPORTES .....	5
III-2 DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE EN FONCTION DU TYPE D'ACTIVITE .....	30
<b>IV. BILAN DES ACTIONS</b> .....	<b>35</b>
IV-1 APPUI PAR LE GROUPE DE TRAVAIL AMP VIGILANCE .....	35
IV-2 APPLICATION AMP VIGIE .....	36
IV-3 POURSUITE DES PROJETS EN COURS .....	36
IV-4 DIFFUSION D'INFORMATION ET D'ALERTE AUPRES DES CENTRES D'AMP .....	38
IV-5 PARTICIPATION AUX SYSTEMES DE VIGILANCE SANITAIRE .....	39
IV-6 LIEN AVEC LES DONNEES DU SNIIRAM .....	39
IV-7 FORMATION – INFORMATION .....	40
IV-7-1 <i>Communication sur le dispositif d'AMP vigilance</i> .....	40
IV-7-2 <i>Participation à des actions de formation</i> .....	41
IV-8 PARTICIPATION A L'ACTIVITE EUROPEENNE ET INTERNATIONALE .....	42
<b>V. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2013 ET 2014</b> .....	<b>43</b>
<b>VI. DISCUSSION</b> .....	<b>44</b>
<b>VII. CONCLUSION</b> .....	<b>44</b>
<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>45</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>46</b>

## RÉSUMÉ

La mise en œuvre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est confiée à l'Agence de la biomédecine par la loi relative à la bioéthique d'août 2004, révisée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011.

Cette vigilance sanitaire réglementée porte sur les incidents relatifs aux gamètes, embryons, tissus germinaux utilisés à des fins thérapeutiques, dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP) ou de la préservation de la fertilité et sur les effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui y ont recours. Il s'agit d'un système de vigilance transversal qui implique d'autres dispositifs de vigilance sanitaire et de surveillance épidémiologique.

Fin 2012, le réseau d'AMP vigilance comprend 193 correspondants locaux d'AMP vigilance désignés dans 99 % des 195 centres d'AMP (104<sup>a</sup> centres clinico-biologiques et 92 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle<sup>b</sup>).

En 2012, l'Agence a reçu 477 déclarations d'AMP vigilance, réparties en 389 effets indésirables et en 88 incidents, provenant de 84 centres d'AMP dont 2 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle. La proportion d'événements graves est de 84 %, comparable aux années précédentes. Le délai de déclaration des événements indésirables à l'Agence de la biomédecine est de 86 jours en moyenne après la date de constatation (valeur médiane à 48 jours).

La répartition des déclarations selon leur typologie est la suivante : 292 événements indésirables (61 %) concernent la stimulation ovarienne, 101 (21 %) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), 39 (8 %) concernent la perte de gamètes/embryons, 16 (3 %) sont relatifs à la structure, 7 (1,5 %) concernent l'attribution des gamètes ou des embryons, 5 (1 %) concernent la culture des gamètes/embryons, 2 (0,4 %) sont relatifs à une morbidité ou à un décès, et 15 (3 %) sont classés comme autres.

Ces données sont à mettre en regard avec les données d'activité disponibles pour l'année N-2. Le taux de notification moyen au niveau national a augmenté passant de 2 effets indésirables ou incidents liés au patient déclarés pour 1 000 tentatives en 2010 à 2,2 pour 1 000 en 2011 et à 2,6 pour 1 000 pour les données de l'année 2012 rapportées aux données d'activité de l'année 2011 (les données d'activité de 2012 n'étant pas encore disponibles).

En 2012, sur la base des signalements rapportés, l'Agence de la biomédecine a mis en place plusieurs actions visant à améliorer la qualité des pratiques et la sécurité des patients qui ont recours à l'AMP. En particulier, les outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères ont été finalisés, l'élaboration des recommandations sur « AMP et thromboses artérielles et veineuses » a été poursuivie, un référentiel pour les erreurs d'attribution de gamètes et d'embryons a été finalisé et diffusé aux centres d'AMP, une procédure de désinfection

---

<sup>a</sup> 2 centres clinico-biologiques ont adressé 1 seul rapport d'activité

<sup>b</sup> Ces laboratoires sont chargés de préparer le sperme en vue de l'insémination artificielle

des patientes avant la ponction ovocytaire par le Haut conseil de la santé publique a été diffusé aux centres d'AMP.

La montée en charge de l'activité d'AMP vigilance se poursuit avec une participation croissante des centres d'AMP. Toutefois, le délai moyen de déclaration des événements indésirables par rapport à la date de constatation reste long. Il est donc important de poursuivre les actions visant 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 et des couples qui ont recours à 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 révisée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011. En particulier, l'Agence de la biomédecine a pour mission 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<sup>c</sup> a complété l'organisation du dispositif d'AMP vigilance en précisant le rôle des différents acteurs. Ce décret transpose les directives européennes du 31 mars 2004 et du 24 octobre 2006.

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.

Il existe une obligation de signalement<sup>d</sup> 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 ou à la préservation de la fertilité, 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.

Un effet indésirable est défini comme toute réaction nocive survenant chez un donneur de gamètes ou chez une personne qui a recours à une assistance médicale à la procréation liée ou susceptible d'être liée aux activités d'AMP cliniques et/ou biologiques. Il 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 défini comme tout accident ou erreur

---

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> 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.

susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur de gamètes ou chez une personne qui a recours à l'AMP ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons. Il 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 de G1 à G5, les niveaux G1 et G2 correspondant à des cas non graves. L'échelle de gravité est décrite en page 7 de la fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable présentée à l'Annexe I.

Les signalements sont transmis à l'Agence de la biomédecine au moyen de la fiche de déclaration par l'application informatique AMP Vigie ou sous format papier. La fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable est présentée à l'Annexe I.

L'activité d'AMP vigilance s'inscrit aussi dans la politique générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de la gestion des risques et la lutte contre les événements indésirables tels que prévus par 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. 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 V2010.

Par ailleurs, dans le cadre de la réforme de la biologie médicale, les activités biologiques d'AMP sont soumises à l'accréditation délivrée par le Comité français d'accréditation (Cofrac). La date limite d'obtention d'une accréditation totale des laboratoires est fixée au 1<sup>er</sup> novembre 2016 avec une date limite d'entrée dans la démarche d'accréditation au 31 octobre 2013.

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 2012. Conformément à la Directive tissus-cellules 2006/86/EC, les données d'AMP vigilance concernant les incidents graves et les effets indésirables graves sont par ailleurs transmises annuellement à la Commission européenne. Il s'agit de la transmission d'un rapport standardisé (Report template Serious Adverse Reaction(s) and Event(s)) sous format électronique selon les instructions définies dans le document « Common approach » de la Commission européenne.

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

### **II-1 Pilotage 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 d'AMP vigilance 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 2012, le réseau d'AMP vigilance comprend 193 CLA désignés dans 99 % des 195 centres d'AMP (104<sup>e</sup> centres clinico-biologiques et 92 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle) ; 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 centres pour ces activités. Sur cette base, l'Agence de la biomédecine constitue et actualise régulièrement un annuaire des CLA.

### **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 entretient des relations régulières avec les CLA pour la gestion des signalements d'AMP vigilance et pour la diffusion d'informations.

---

<sup>e</sup> 2 centres clinico-biologiques ont adressé 1 seul rapport d'activité

## 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 à son domaine de compétence.

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<sup>f</sup> nommés par le ministre chargé de la santé, en raison de leurs compétences respectives dans différents domaines, pour une durée de 4 ans renouvelable. Conformément au décret, les membres de la commission nationale ont été nommés par le ministre en charge de la santé<sup>g</sup>, sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine.

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 1027), et du Dr Bernard Nicollet, gynécologue-obstétricien, spécialiste de l'AMP en exercice dans une clinique de la région Rhône-Alpes. La liste des membres 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. Conformément à la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et au décret n°2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, sur décision de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine du 19 novembre 2012, les déclarations d'intérêts des membres de la commission nationale d'AMP vigilance sont rendues publiques sur le

---

<sup>f</sup> 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

<sup>g</sup> 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.

site internet de l'Agence de la biomédecine. Le compte-rendu de la réunion du 6 juin 2012 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 de biologistes de la reproduction, de gynécologues-obstétriciens spécialisés dans le domaine de l'AMP, avec des compétences en qualité et en épidémiologie, d'un médecin épidémiologiste pour mettre en place l'ensemble du dispositif.

Ses membres sont issus du secteur hospitalier public et privé. La composition du groupe de travail AMP vigilance et le planning des réunions pour l'année 2012 est présentée à l'Annexe II.

Il existe des modalités définies de coordination et d'échanges entre la commission nationale et le groupe de travail AMP vigilance. En particulier, le règlement intérieur de la commission nationale d'AMP vigilance prévoit 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.

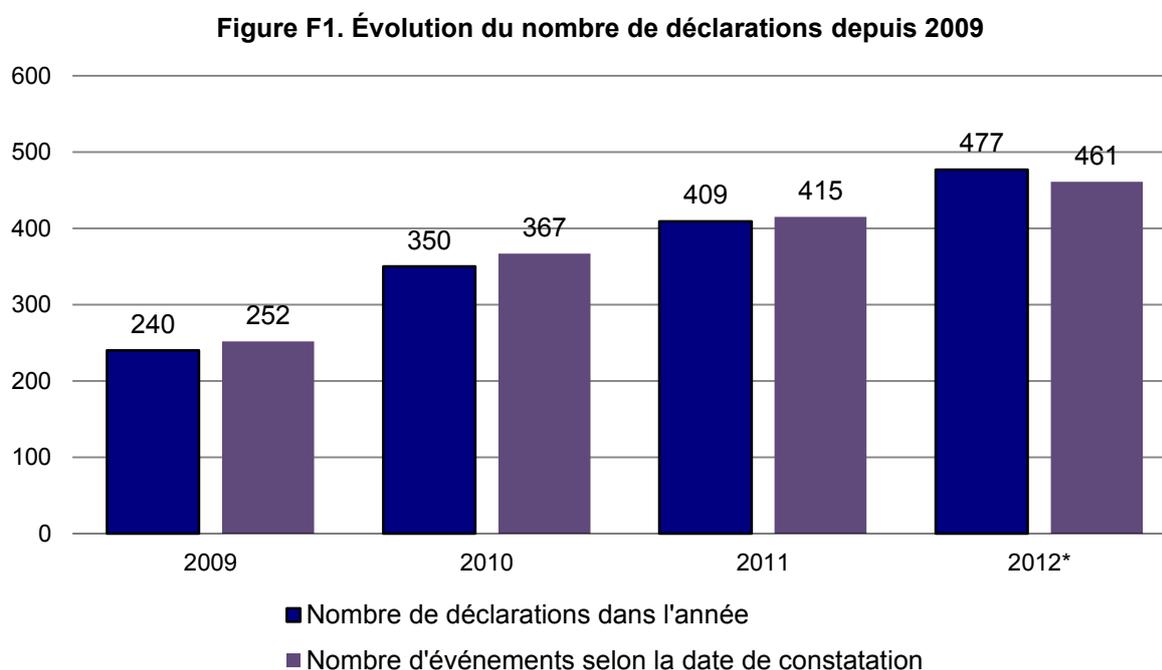
### **III. Bilan des déclarations d'AMP vigilance**

#### **III-1 Analyse descriptive des cas rapportés**

Entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2012, l'Agence de la biomédecine a reçu 477 déclarations d'AMP vigilance provenant de 84 centres d'AMP comprenant 82 centres clinico-biologiques et 2 laboratoires d'insémination artificielle. Les 477 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 389 effets indésirables et en 88 incidents. La proportion d'événements graves est de 84 %, comparable aux années précédentes. En 2012, 127 centres d'AMP n'ont déclaré aucun incident ni effet indésirable dans le système d'AMP vigilance.

En complément de la date de déclaration à l'Agence de la biomédecine, le nombre de signalements en fonction de la date de constatation de l'événement indésirable a été calculé depuis l'année 2009.

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance entre les années 2009 et 2012 selon la date de déclaration à l'Agence de la biomédecine et selon la date de constatation est présentée à la figure F1.



\* Données disponibles jusqu'à fin mars 2013 pour le nombre d'événements en fonction de la date de constatation - Nombre d'événements en 2012 : 442 selon les données recueillies jusqu'à fin mars 2013. Nombre d'événements en 2012 estimé par projection : 461.

On observe que le nombre de déclarations a été multiplié par un facteur 2 en 3 ans. Cette augmentation du nombre de déclarations au fil des années témoigne de la montée en charge du dispositif et de l'appropriation du dispositif par les professionnels.

### 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 2012, 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 86 jours soit près de 3 mois avec une médiane à 48 jours. Il existe une grande variabilité de ce délai attestée par la valeur de l'écart-type à 107 jours et les valeurs extrêmes comprises entre 0 jour et 798 jours soit un délai de plus de 2 ans pour déclarer un événement indésirable à l'Agence de la biomédecine après sa constatation. Le délai médian de déclaration des événements voisin de 45 jours n'a pas varié depuis 2010. Les délais de déclaration ont aussi été calculés en fonction de la gravité des événements indésirables. En comparaison aux 3 années précédentes, on n'observe pas d'amélioration en termes de délais de déclaration quel que soit le niveau de gravité des événements. Ces résultats sont présentés dans le tableau T1.

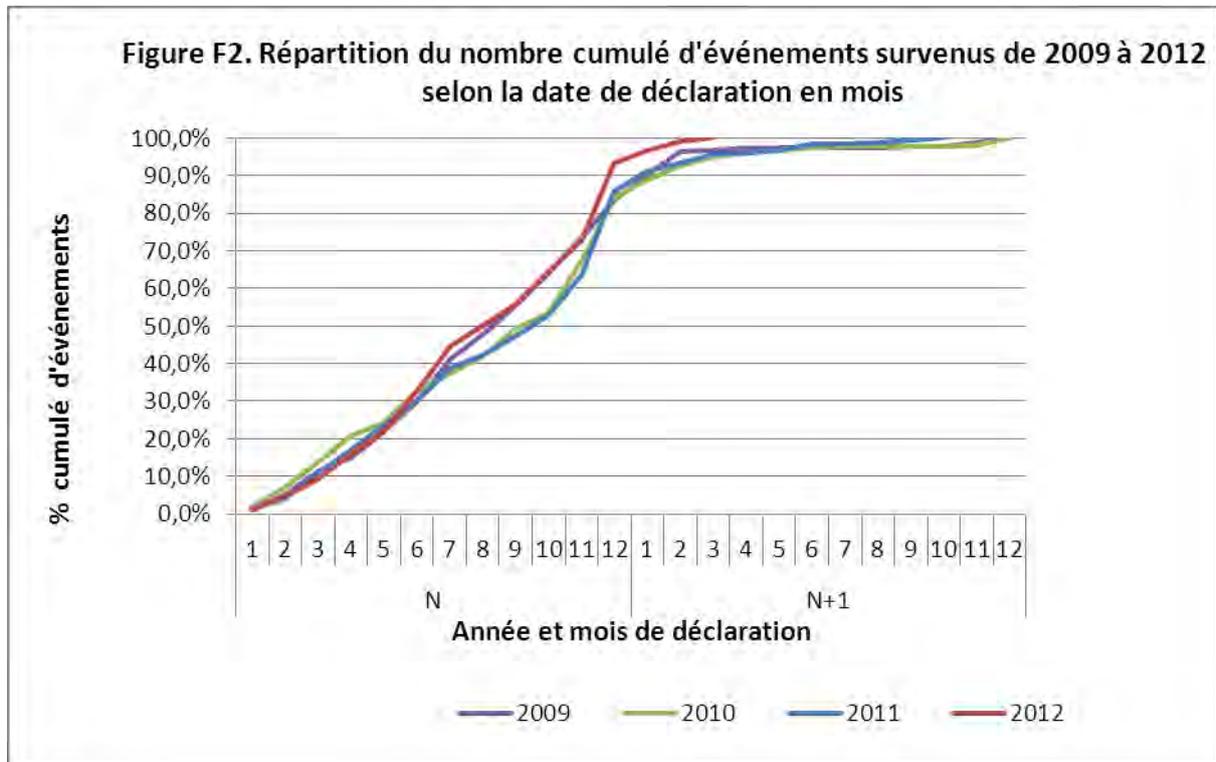
Le signalement pour lequel la déclaration a été faite après plus de 2 ans correspond à un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère qui ne comporte pas d'information particulière permettant d'expliquer ce délai très long. Toutefois, pour d'autres déclarations, il apparaît que les centres ont déclaré l'événement indésirable après avoir finalisé l'investigation. Cela peut expliquer que le délai de déclaration soit plus long pour des événements plus graves et plus complexes à documenter.

**Tableau T1. Délais de déclaration des événements en jours à l'Agence de la biomédecine en fonction de la gravité de 2009 à 2012**

Année		G1 à G5	G1	G2	G3	G4	G5
<b>2009</b>							
	N	213	5	42	136	30	0
	Moyenne±écart-type	51 ± 60	32 ± 23	35 ± 40	49 ± 46	89 ± 111	
	<b>Médiane</b>	<b>32</b>	<b>31</b>	<b>22</b>	<b>33</b>	<b>44</b>	
	Extrêmes	[0-501]	[0-64]	[1-203]	[0-209]	[9-501]	
<b>2010</b>							
	N	349	21	54	203	71	0
	Moyenne±écart-type	77 ± 83	91 ± 117	72 ± 92	76 ± 78	78 ± 79	
	<b>Médiane</b>	<b>46</b>	<b>24</b>	<b>34</b>	<b>48</b>	<b>55</b>	
	Extrêmes	[0-595]	[0-434]	[0-373]	[0-595]	[0-319]	
<b>2011</b>							
	N	409	11	56	245	96	1
	Moyenne±écart-type	82 ± 87	48 ± 45	78 ± 99	82 ± 86	83 ± 80	415±NC
	<b>Médiane</b>	<b>47</b>	<b>35</b>	<b>31</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>415</b>
	Extrêmes	[0-487]	[0-120]	[0-363]	[0-487]	[0-353]	[415-415]
<b>2012</b>							
	N	477	27	48	282	119	1
	Moyenne±écart-type	86 ± 107	35 ± 53	49 ± 45	94 ± 115	90 ± 107	468±NC
	<b>Médiane</b>	<b>48</b>	<b>12</b>	<b>34</b>	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>468</b>
	Extrêmes	[0-798]	[0-241]	[0-184]	[0-601]	[0-798]	[468-468]

**Relance auprès des CLA en juillet 2012 et en décembre 2012.** Le pôle sécurité-qualité a adressé le 25 juillet 2012 et le 15 novembre 2012 un message aux CLA afin de leur rappeler de déclarer les signalements au fil de l'eau en privilégiant le recours à l'outil de déclaration en ligne AMP Vigie. On a observé un pic de signalements lors de ces périodes (53 signalements en juillet et 91 en décembre) versus 33 signalements en moyenne pour les 10 autres mois de l'année.

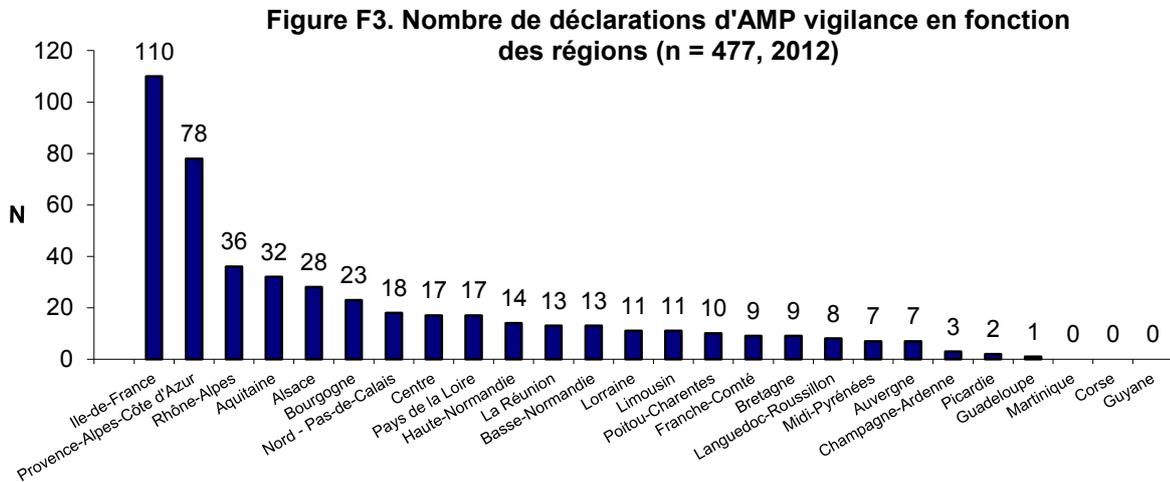
La répartition du nombre cumulé d'événements survenus de 2009 à 2012 selon la date de déclaration est présentée à la figure F2. On observe qu'on a recueilli en données cumulées à la fin de l'année civile en moyenne plus de 90 % de la totalité des événements indésirables survenus dans l'année, que la courbe est en plateau en début d'année n+1 avec environ 96 % des événements déclarés au mois de mars.



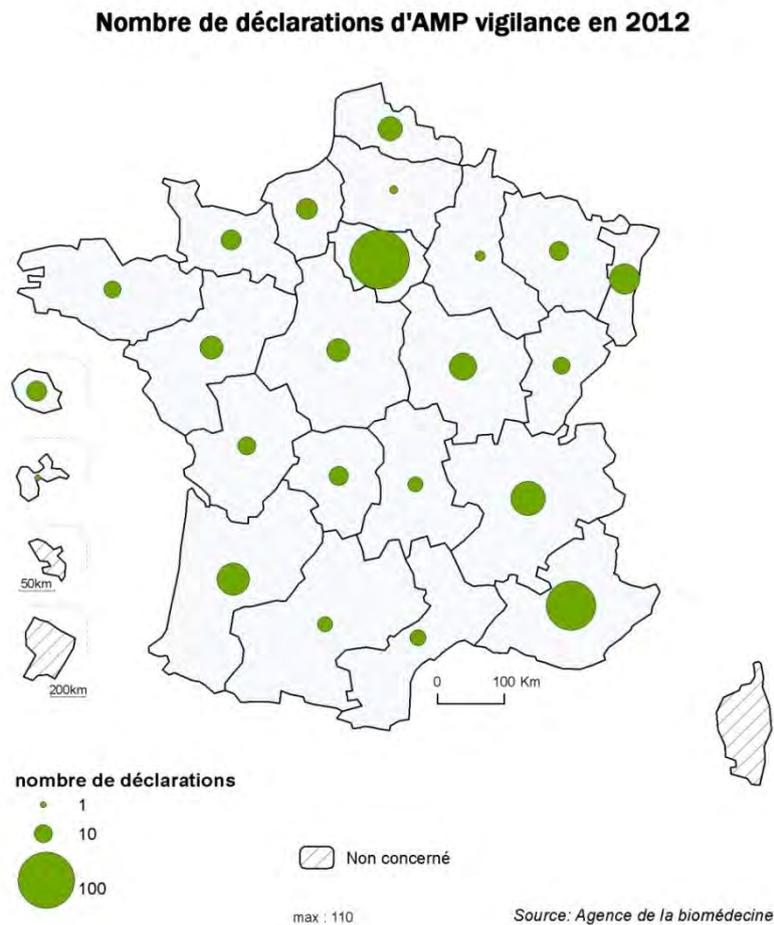
### Distribution des déclarations par région administrative

En 2012, 84 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 23 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Dans 3 régions (Martinique, Corse et Guyane), les centres d'AMP n'ont fait aucune déclaration d'AMP vigilance. Dans les autres régions, en moyenne près de 21 déclarations d'AMP vigilance ont été faites par région avec des extrêmes allant de 1 déclaration à 110 déclarations.

La distribution des déclarations par région est présentée sous forme d'un histogramme à la figure F3 et sous forme d'une cartographie à la figure F4. Il s'agit de données brutes de déclarations qui ne sont pas rapportées à l'activité.



**Figure F4. Cartographie du nombre de déclarations d'AMP vigilance par région en 2012**



Le nombre et le pourcentage de centres déclarants en 2012 par région est présenté dans le tableau T2.

**Tableau T2. Nombre et pourcentage de centres d'AMP déclarants par région (2012)**

Région	Centres d'AMP déclarants 2012 (dont nombre de laboratoire d'insémination artificielle)	Centres d'AMP actifs*	% centres déclarant
Alsace	3 (1)	10**	30 %
Aquitaine	4	11	37 %
Auvergne	2	2	100 %
Basse-Normandie	2	5	40 %
Bourgogne	1	7	13 %
Bretagne	3	11	28 %
Centre	3	6	50 %
Champagne-Ardenne	2	6	33 %
Corse	0	1	0 %
Franche-Comté	2	2	100 %
Guadeloupe	1	2	50 %
Guyane	0	1	0 %
Haute-Normandie	3	3	100 %
Ile-de-France	21	36	58 %
La Réunion	2	2	100 %
Languedoc-Roussillon	3	7	43 %
Limousin	1	4	25 %
Lorraine	3	6	50 %
Midi-Pyrénées	1	9	11 %
Nord - Pas-de-Calais	5	9	56 %
Pays de la Loire	5 (1)	12	42 %
Picardie	2	5	40 %
Poitou-Charentes	2	5	40 %
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5	16	31 %
Rhône-Alpes	8	16	50 %
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>195</b>	<b>43 %</b>

\* : selon les centres d'AMP ayant envoyé leur rapport annuel d'activité pour l'année 2011 à l'Agence de la biomédecine

\*\* : 10 centres dont 1 ne pratiquant que le prélèvement de spermatozoïdes

De plus, les données régionales des déclarations de l'année 2011 et de l'année 2012 sont rapportées à un dénominateur constitué par les données d'activité des centres de l'année 2011 (dernières données disponibles).

## **Déclarations d'AMP vigilance rapportées à l'activité régionale des centres d'AMP**

### **Methodologie**

Comme dans le rapport AMP vigilance de l'année 2011, les données de vigilance ont été rapportées à un dénominateur afin d'avoir un indicateur permettant d'une part d'estimer le taux d'incidents et d'effets indésirables (par région), et d'autre part d'en suivre l'évolution 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 d'activité des centres d'AMP (n-2), les données d'AMP vigilance de l'année en cours sont rapportées aux données d'activité de l'année précédente. En effet, l'Agence de la biomédecine dispose en juin 2013 des données d'activité des centres de l'année 2011 (n-2). Ainsi, il est possible de rapporter les données d'AMP vigilance de 2011 aux données d'activité de 2011 ainsi que les données d'AMP vigilance 2012 aux données d'activité 2011, considérant que l'activité est stable au niveau régional.

Il a été décidé de ne pas rapporter l'ensemble des 409 incidents et effets indésirables pour 2011 et des 477 incidents et effets indésirables pour 2012 au nombre de tentatives. 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. En conséquence, seuls les effets indésirables et les incidents liés à "l'activité" en lien avec un acte individualisé, sont rapportés à l'activité exprimée en "nombre de tentatives". Les incidents liés au patient pris en compte sont les erreurs ou anomalies d'administration (typologie : A1a) et les erreurs d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons (typologie : B1a).

Sur la base des rapports annuels d'activité des centres d'AMP, l'activité des centres est présentée selon 4 classes différentes : les inséminations (inséminations intra-utérines, intracervicales, inséminations artificielles avec don de sperme), les fécondations *in vitro* (FIV, ICSI, les transferts d'embryons congelés en intraconjugal ou avec don), les autoconservations, les dons de gamètes ou d'embryons. 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.

## Résultats

La distribution des effets indésirables et des incidents liés au patient pour 2011 et 2012 selon le type d'activité en 2011 est présentée dans le tableau T3.

**Tableau T3. Distribution des effets indésirables et des incidents liés au patient en 2011 et en 2012 selon le type d'activité enregistrée en 2011**

Activité		Nombre de tentatives ou couples ou patients		Nombre d'effets indésirables et incidents liés au patient** en 2011	Nombre d'effets indésirables et incidents liés au patient** en 2012
AMP	Inséminations*	59 018		7	8
	Fécondations <i>in vitro</i> (FIV, ICSI, TEC)	82 259		303	366
	Type d'AMP non renseigné	-		24	20
Autoconservations en cours d'AMP et préservation de la fertilité		9 682		3	0
Dons d'ovocytes		635	402	2	5
Dons de spermatozoïdes			233		
Total		151 594		339***	399***

\* : y compris les inséminations intracervicales avec don (IAD)

\*\* : effets indésirables et incidents liés au patient (typologie A1a et B1a)

\*\*\* : il faut ajouter en DPI  $n = 1$  pour 2011 et  $n = 4$  pour 2012

Données d'AMP vigilance 2011 rapportées aux données d'activité 2011 : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les 339 effets indésirables et incidents déclarés en 2011 qui concernent des activités d'AMP chez les patients aux 151 594 tentatives (inséminations\*, FIV, TEC, activités de dons, autoconservations) de l'année 2011, on obtient un indicateur de **2,2 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 tentatives**.

Données d'AMP vigilance 2012 rapportées aux données d'activité 2011 : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les 399 effets indésirables et incidents déclarés en 2012 qui concernent des activités d'AMP chez les patients aux 151 594 tentatives (inséminations\*, FIV, TEC, activités de

dons, autoconservations) de l'année 2011 on obtient un indicateur de **2,6 effets indésirables ou incidents déclarés pour 1 000 tentatives**.

Cet indicateur était à 1,9 effet indésirable ou incident pour 1 000 tentatives sur les données d'AMP vigilance de 2010 rapportées à l'activité de 2010. 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 T4.

**Tableau T4. Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés au patient en 2011 et en 2012 rapporté à l'activité en 2011 par région**

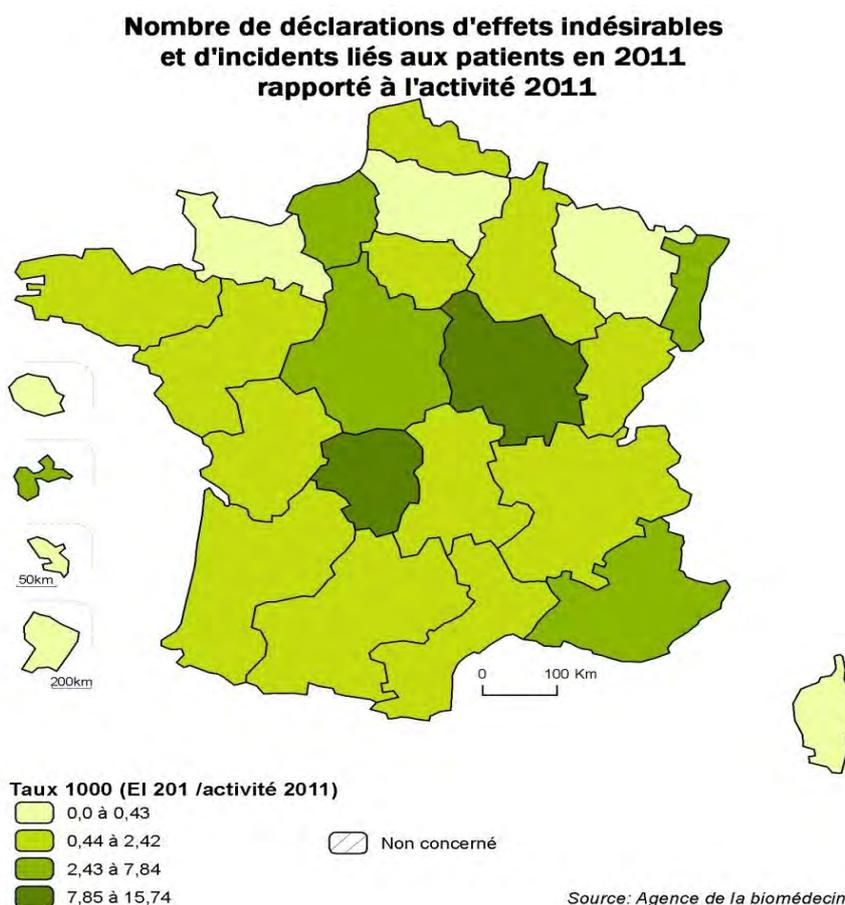
Région	Nombre d'effets indésirables et d'incidents liés au patient		Nombre de tentatives ou couples ou patients	Taux pour 1 000	
	2011	2012		EI 2011 /activité 2011	EI 2012 /activité 2011
Alsace	17	23	4 450	3,8	5,2
Aquitaine	15	26	6 189	2,4	4,2
Auvergne	3	4	2 582	1,2	1,5
Basse-Normandie	0	11	2 271	0,0	4,8
Bourgogne	25	19	2 474	10,1	7,7
Bretagne	10	9	8 163	1,2	1,1
Centre	28	16	3 568	7,8	4,5
Champagne-Ardenne	7	3	3 121	2,2	1,0
Corse	0	0	115	0,0	0,0
Franche-Comté	3	6	1 402	2,1	4,3
Guadeloupe	3	1	488	6,1	2,0
Guyane	0	0	193	0,0	0,0
Haute-Normandie	14	12	2 915	4,8	4,1
Île-de-France	76	79	43 775	1,7	1,8
La Réunion	0	12	2 011	0,0	6,0
Languedoc-Roussillon	5	8	4 428	1,1	1,8
Limousin	15	11	953	15,7	11,5
Lorraine	2	8	4 569	0,4	1,8
Martinique	0	0	13	0,0	0,0
Midi-Pyrénées	4	6	4 253	0,9	1,4
Nord-Pas-de-Calais	12	16	9 646	1,2	1,7
Pays-de-Loire	13	16	9 179	1,4	1,7
Picardie	0	1	3 472	0,0	0,3
Poitou-Charentes	5	9	2 224	2,2	4,0
Provence-Alpes-Côte d'Azur	63	75	12 110	5,2	6,2
Rhône-Alpes	20	32	17 030	1,2	1,9
<b>Total</b>	<b>340*</b>	<b>403*</b>	<b>151 594</b>	<b>2,2</b>	<b>2,6</b>

\* : par rapport au tableau T3 ces chiffres prennent en compte l'activité de DPI (n = 1 pour 2011 et n = 4 pour 2012)

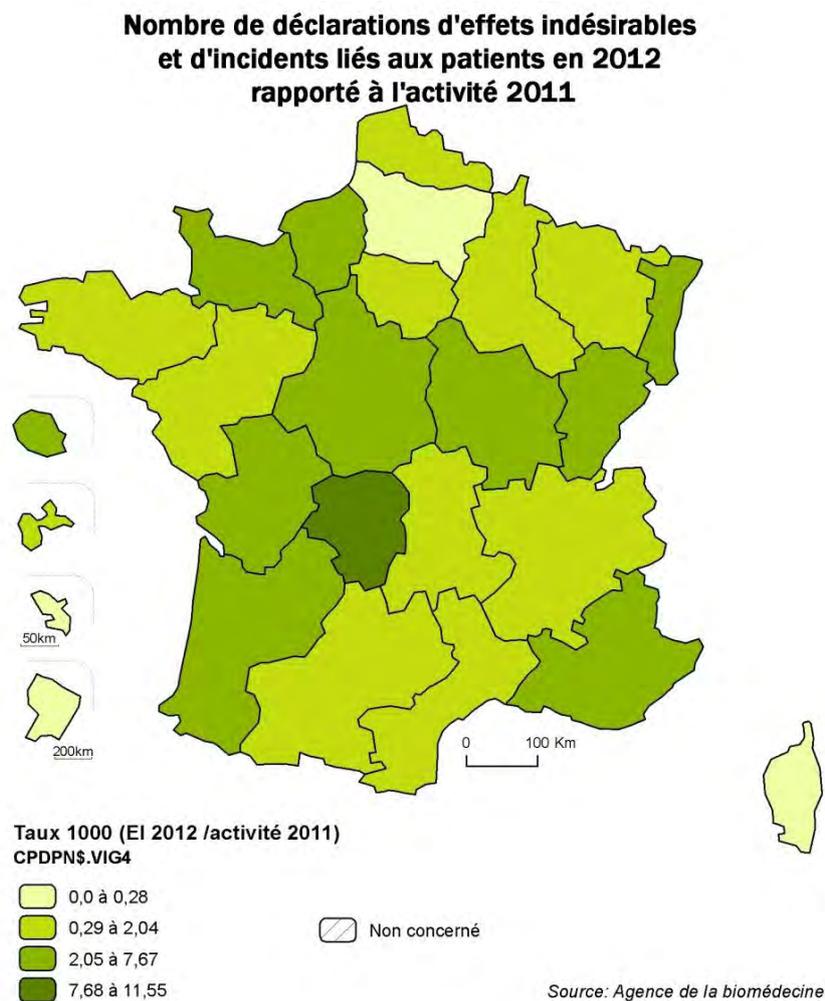
Ces taux n'ont qu'une valeur indicative. On remarque toutefois d'importantes disparités régionales avec des taux variant, sans prendre en compte les valeurs nulles, pour les données d'AMP vigilance 2011 rapportées aux données d'activité 2011 entre 0,4 pour 1 000 en Lorraine et 15,7 pour 1 000 dans le Limousin et pour les données d'AMP vigilance 2012 rapportées aux données d'activité 2011 entre 0,3 pour 1 000 en Picardie et 11,5 pour 1 000 dans le Limousin. La Bourgogne et le Limousin font partie des régions qui notifient le plus par rapport à leur activité et l'Île-de-France 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.

Les cartographies des taux de notification en fonction de l'activité sont présentées par région dans les figures F5 et F6.

**Figure F5. Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés aux patients en 2011 rapporté à l'activité en 2011**



**Figure F6. Nombre de déclarations d'effets indésirables et d'incidents liés aux patients en 2012 rapporté à l'activité en 2011**



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

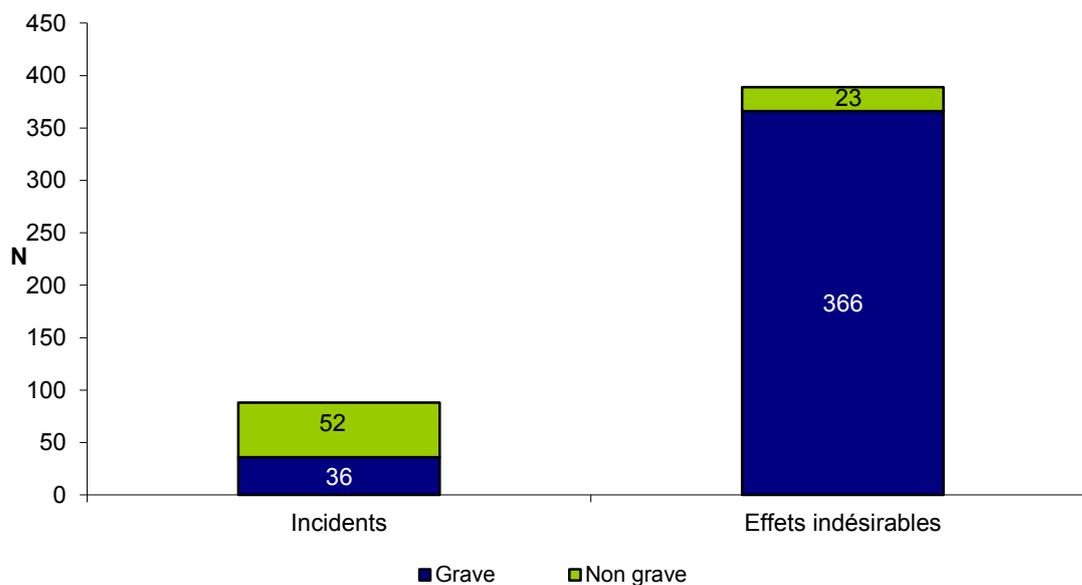
La gestion des déclarations par l'Agence de la biomédecine est notamment basée sur le niveau de gravité des conséquences des événements indésirables rapportés.

En 2012, 402 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 5 et la figure F7. On remarque que les effets indésirables sont pour la plupart (94 %) cotés comme graves alors que les incidents sont le plus souvent cotés comme non graves (59 %).

**Tableau T5. Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n = 477, 2012)**

Niveau de gravité	Total	Non graves				Graves					
		G1		G2		G3		G4		G5	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Incidents</b>	<b>88</b>	16	18,2	36	40,9	30	34,1	6	6,8	0	0,0
<b>Effets indésirables</b>	<b>389</b>	11	2,8	12	3,1	252	64,8	113	29,1	1	0,3
<b>Total</b>	<b>477</b>	<b>27</b>	<b>5,7</b>	<b>48</b>	<b>10,1</b>	<b>282</b>	<b>59,1</b>	<b>119</b>	<b>24,9</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>

**Figure F7. Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n = 477, 2012)**



L'évolution du nombre et du pourcentage par année d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité entre les années 2009 et 2012 est présentée dans le tableau T6.

On remarque une relative stabilité dans la distribution des incidents et des effets indésirables selon la gravité en fonction des années, les effets indésirables graves représentant la majorité des événements indésirables rapportés.

**Tableau T6. Évolution du nombre et du pourcentage d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité entre 2009 et 2012**

Année	2009	2010	2011	2012		2009-2012
<b>Incidents non graves</b>	43 (20,2 %)	53 (15,2 %)	47 (11,5 %)	52 (10,9 %)		195 (13,5 %)
<b>Incidents graves</b>	29 (16,6 %)	37 (10,6 %)	29 (7,1 %)	36 (7,5 %)		131 (9 %)
<b>Effets indésirables non graves</b>	4 (1,9 %)	22 (6,3 %)	20 (4,9 %)	23 (4,8 %)		69 (4,8 %)
<b>Effets indésirables graves</b>	137 (64,3 %)	237 (67,9 %)	313 (76,5 %)	366 (76,7 %)		1 053 (72,7 %)
<b>Total</b>	<b>213</b>	<b>349</b>	<b>409</b>	<b>477</b>		<b>1 448</b>

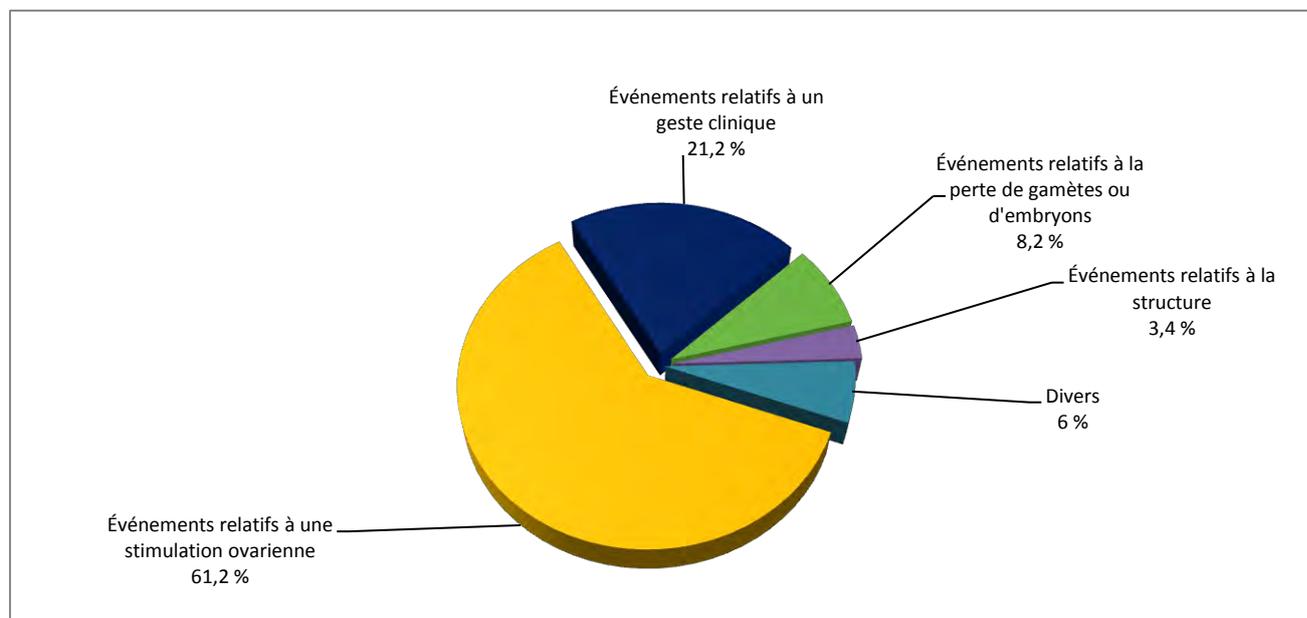
#### **Distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la typologie et de la gravité**

Pour l'année 2012, 292 événements indésirables (61 %) concernent la stimulation ovarienne, 101 (21 %) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), 39 (8 %) concernent la perte de gamètes/embryons, 16 (3 %) sont relatifs à la structure, 7 (1,5 %) concernent l'attribution des gamètes ou des embryons, 5 (1 %) concernent la culture des gamètes/embryons, 2 (0,4 %) sont relatifs à une morbidité ou à un décès, et 15 (3 %) sont classés comme autres.

Afin de faciliter la lecture du graphique, les 29 événements indésirables concernant l'attribution des gamètes ou des embryons, la culture des gamètes/embryons, relatifs à une morbidité ou à un décès, et ceux intitulés « autres » selon la typologie de la fiche, ont été regroupés dans la rubrique « divers », compte-tenu de leur fréquence.

La distribution des incidents et/ou des effets indésirables selon la typologie déclarés en 2012 est présentée à la figure F8.

**Figure F8. Distribution des événements indésirables déclarés en 2012 (n = 477, 2012)**



### ***Événements indésirables relatifs à la stimulation ovarienne***

Plus de 61 % des événements indésirables rapportés concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 292). Ces 292 événements indésirables comprennent essentiellement des effets indésirables graves (91 %).

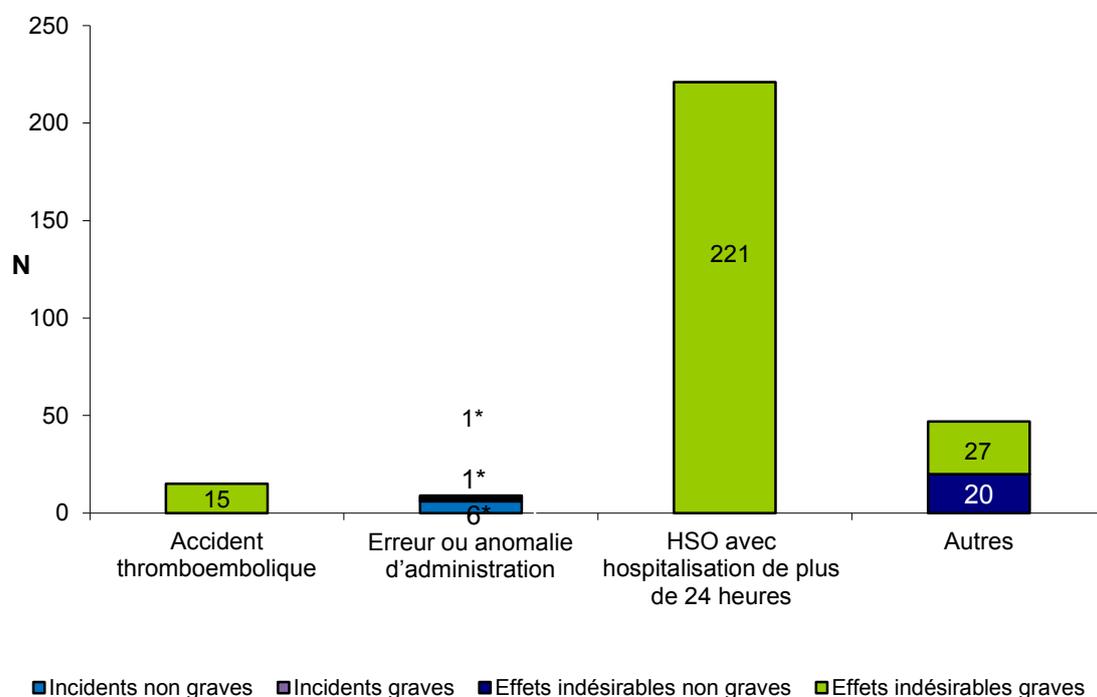
Il s'agit le plus souvent de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation de plus de 24 heures (221/292 soit 76 %). Quinze cas de thromboses ont été rapportés par 12 centres d'AMP chez des femmes âgées en moyenne de  $33 \pm 5$  ans [27-45].

Il s'agit de 7 cas de thromboses jugulaires, de 3 cas de phlébites profondes du membre inférieur, de 2 cas d'embolie pulmonaire dont 1 forme bilatérale massive, d'1 cas d'accident vasculaire cérébral avec hémiparésie et séquelles, d'1 cas d'accident ischémique transitoire à type de myodésopsie bilatérale, et d'1 cas de thrombose du membre supérieur droit. Dans 5 observations, il est mentionné un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère associé.

Au total, 47 effets indésirables ont été cotés comme « autres ». Il s'agit pour les effets non graves essentiellement de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sans hospitalisation de plus de 24 heures et pour les effets graves de torsions d'annexes, de douleurs abdominales, de fièvre.

La distribution des incidents et des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne, en fonction de la gravité est présentée à la figure F9 ainsi que dans le tableau T7.

**Figure F9. Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne en fonction de la gravité (n = 292, 2012)**



\* : le détail des effectifs par catégorie est présenté dans le tableau suivant.

**Tableau T7. Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne en fonction de la gravité (n = 292, 2012)**

	Incidents		Effets indésirables	
	non graves	graves	non graves	graves
<b>Accident thromboembolique</b>				15
<b>Erreur ou anomalie d'administration</b>	6	1	1	1
<b>HSO avec hospitalisation de plus de 24 heures</b>				221
<b>Autres</b>			20	7
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>21</b>	<b>264</b>

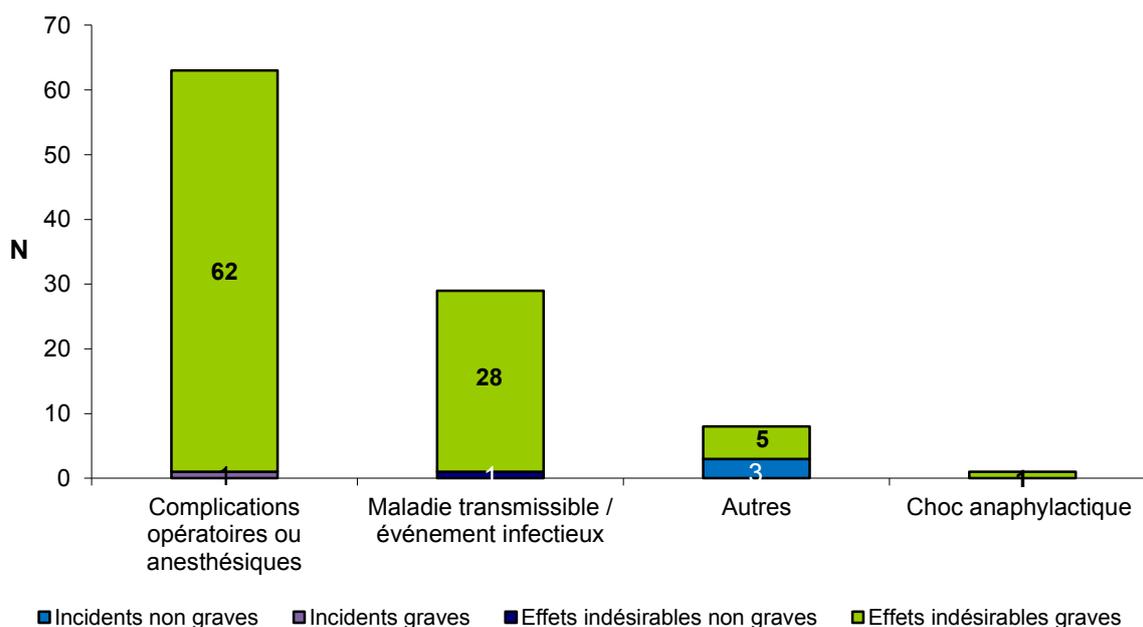
### Événements indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP

En 2012, 101 événements indésirables (21 %) sont en lien avec un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...). Ces événements sont répartis en 97 effets indésirables (96 effets indésirables graves et 1 effet indésirable non grave) et 4 incidents (1 incident grave et 3 incidents non graves).

Parmi les événements associés à un geste clinique lors de l'AMP, 62 % (63/101) concernent des complications opératoires ou anesthésiques tels que des hémopéritoines, des hématomes ovariens, des allergies médicamenteuses et 29 % (29/101) des infections. En 2012, parmi les 63 complications opératoires ou anesthésiques, 35 observations concernent des hémopéritoines.

La distribution des événements indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP est présentée à la figure F10.

**Figure F10. Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP en fonction de la gravité (n = 101, 2012)**



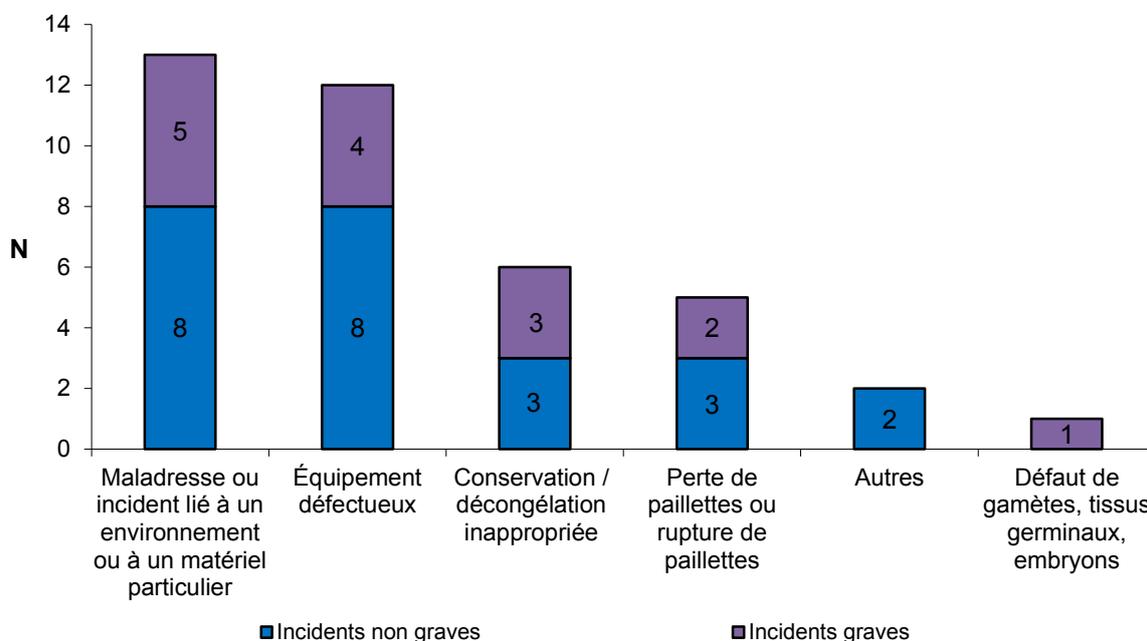
### Événements indésirables relatifs à une perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons

Trente-neuf événements indésirables (8 %) rapportés en 2012 concernent des incidents relatifs à la perte ou à la destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons.

Il s'agit le plus souvent d'incidents non graves (62 %). La plupart de ces incidents (64 %) sont en rapport avec une maladresse ou avec un équipement ou un matériel défectueux.

La distribution des événements indésirables relatifs à une perte ou à une destruction de gamètes/embryons est présentée à la figure F11.

**Figure F11. Nombre d'incidents relatifs à la perte ou à la destruction accidentelle de gamètes/embryons (n = 39, 2012)**

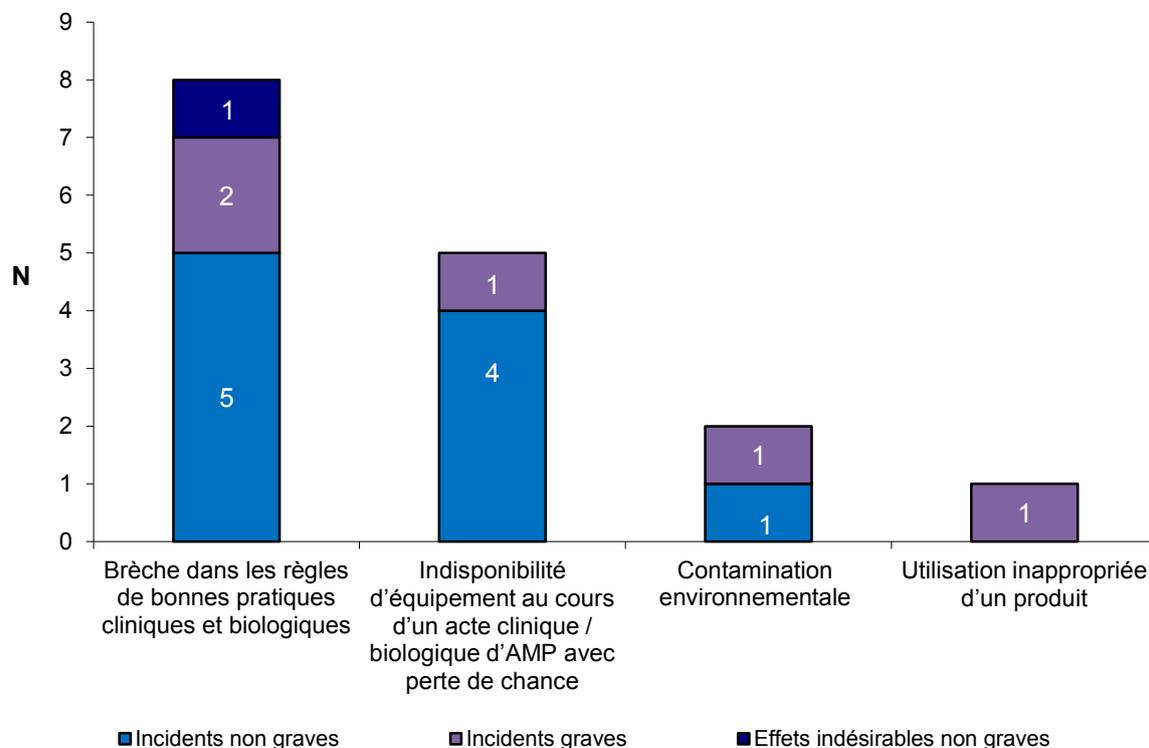


### **Événements indésirables relatifs à la structure**

En 2012, 16 événements indésirables relatifs à la structure ont été rapportés. Il s'agit essentiellement d'incidents (94 %), le plus souvent non graves (63 %). La typologie la plus souvent rapportée concerne une brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques telles que définies dans l'arrêté du 3 août 2010 (50 %).

La distribution des événements indésirables relatifs à la structure est présentée à la figure F12.

**Figure F12. Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à la structure en fonction de la gravité (n = 16, 2012)**



### **Événements indésirables classés comme « divers »**

En 2012, 29 événements indésirables ont été regroupés en « divers ». Ces événements comprennent 7 incidents relatifs à l'attribution des gamètes ou des embryons, 5 concernant la culture des gamètes/embryons, 2 effets indésirables relatifs à une morbidité ou à un décès, et 15 classés comme autres. L'observation de décès est décrite au niveau de la figure 14.

### **Événements indésirables impliquant d'autres systèmes de vigilance sanitaire**

En 2012, parmi les 477 signalements, 87 d'entre eux ont été transmis par le centre d'AMP à un autre système de vigilance sanitaire. Il s'agit le plus souvent de la pharmacovigilance (n = 42) et de la matériovigilance (n = 17).

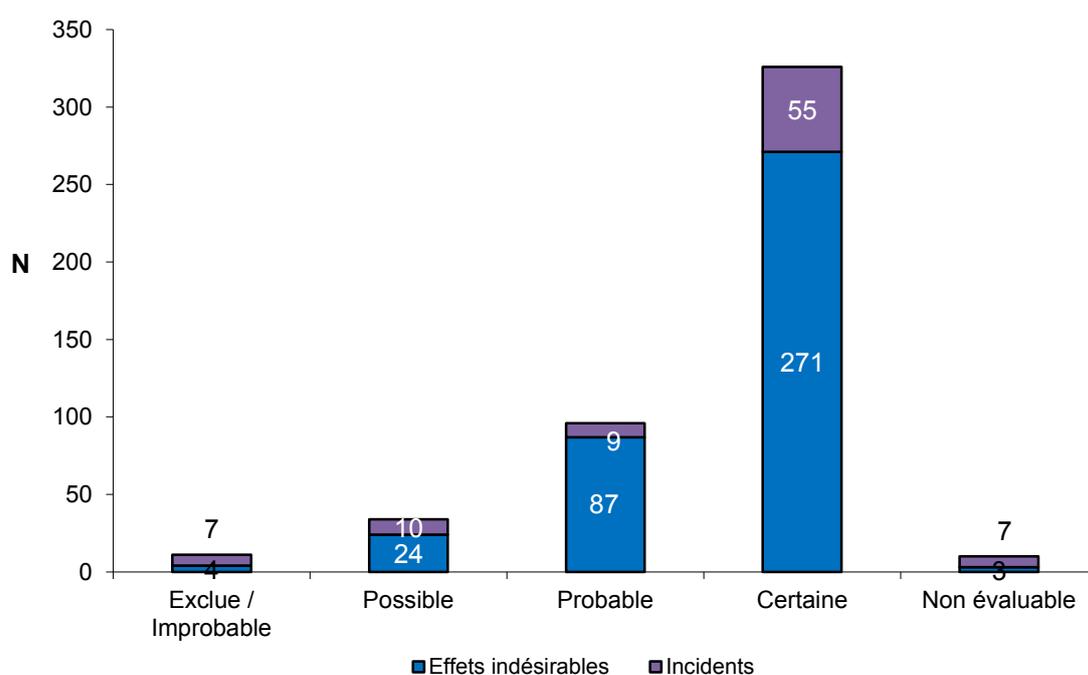
## Imputabilité

Selon la fiche de déclaration d'AMP vigilance et la méthodologie développée dans le guide de remplissage de la fiche de déclaration 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 est réévaluée et modifiée si besoin par le CLA dans la partie B de la fiche de déclaration. Après réception de chaque déclaration, l'Agence de la biomédecine réévalue son 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.

L'imputabilité a été cotée le plus souvent comme certaine (68 %) à la fois pour les incidents (62 %) et les effets indésirables (70 %).

La distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée à la figure F13.

**Figure F13. Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de l'imputabilité (n = 477, 2012)**



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

Parmi les 389 déclarations d'effets indésirables, la plupart (349/389 soit 90 %) a entraîné une hospitalisation. Pour ces déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 316 fiches. Pour ces événements, la durée moyenne d'hospitalisation a été proche d'une semaine avec une médiane à 5 jours. L'hospitalisation la plus longue a été de plus d'1 mois pour une patiente de 28 ans ayant un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère sur grossesse gémellaire compliquée d'une septicémie à *Escherichia coli*. Après diagnostic d'une grossesse arrêtée à 9 semaines d'aménorrhée, un curetage avec aspiration gynécologique a été fait sous anesthésie générale. Une prise en charge psychologique de la patiente a été mise en place.

De façon cumulée, ces effets indésirables rapportés et pour lesquels on dispose de l'information, ont généré un nombre total de 2 117 journées d'hospitalisation. Les durées 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 sont présentées dans le tableau T8.

**Tableau T8. Durée d'hospitalisation en jours globale et en fonction de la typologie pour les effets indésirables\***

TYPOLOGIE		N*	Moyenn e	Écart- type	Médian e	Min	Max
<b>Événements relatifs à un geste clinique</b>	Complications opératoires ou anesthésiques	52	3,8	2,1	3	1	10
	Maladie transmissible / événement infectieux	26	9,3	7,1	7	2	27
	Autres	4	3,8	3,1	3	1	8
	Choc anaphylactique	1	1,0		1	1	1
<b>Événements relatifs à une stimulation ovarienne</b>	HSO avec hospitalisation de plus de 24 heures	195	7,1	5,6	5	1	37
	Autres	22	5,3	7,4	3	1	31
	Accident thromboembolique	11	8,6	4,4	7	3	15
	Erreur ou anomalie d'administration	1	9,0		9	9	9
<b>Morbidité ou décès</b>	Morbidité ou décès d'un des 2 membres du couple directement lié(e) à l'AMP (pour d'autres pathologies)	1	21,0		21	21	21
<b>Autres</b>	Autres	3	9,3	5,1	8	5	15
<b>Total</b>		<b>316</b>	<b>6,7</b>	<b>5,6</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>37</b>

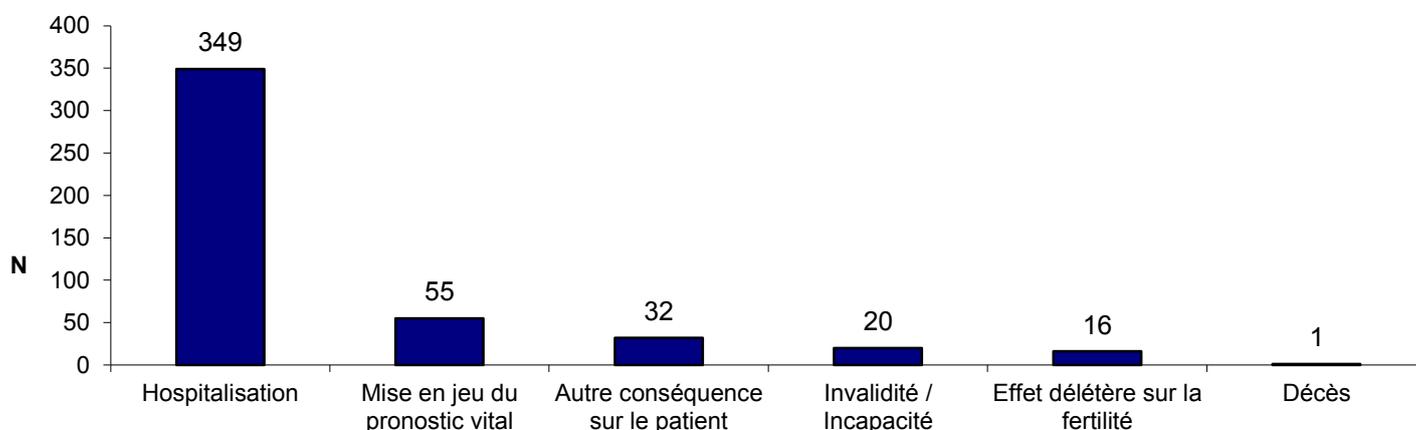
\* 349 hospitalisations dont 316 renseignées pour la durée d'hospitalisation. Les effectifs sont différents de ceux présentés dans les figures F9 et F10 car les données de durées d'hospitalisation ne sont pas toujours renseignées

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 F14. Le total des conséquences (473) est supérieur au nombre d'effets indésirables (389) dans la mesure où plusieurs conséquences peuvent être renseignées pour un même effet indésirable.

Une femme de 30 ans prise en charge en AMP avec don d'ovocytes pour un syndrome de Turner a présenté un état de mal épileptique avec coma survenu à 5 mois de grossesse, ayant entraîné le décès. Le bilan cardiovasculaire initial réalisé avant la prise en charge en AMP était normal, et la patiente n'avait aucun antécédent neurologique connu. Ce signalement a été soumis à l'expertise des membres du groupe de travail AMP vigilance et discuté lors d'un groupe de travail. A partir de la recherche documentaire effectuée par le groupe de travail, et notamment sur une publication d'un suivi de cohorte au Royaume-Uni il apparaît que les patientes atteintes d'un syndrome de Turner ont un risque multiplié par un facteur 3 de décès. Les causes de décès des patientes atteintes d'un syndrome de Turner sont essentiellement en lien avec un anévrisme de l'aorte et une valvulopathie aortique avec des excès de mortalité respectivement à 23 et à 18. L'épilepsie représente aussi une cause de mortalité plus rare chez les patientes atteintes d'un syndrome de Turner.

En 2009, à la suite du signalement dans le cadre du dispositif d'AMP vigilance, de 2 décès par dissection aortique de jeunes femmes porteuses du syndrome de Turner, enceintes après un don d'ovocytes, l'Agence de la biomédecine a participé sous l'égide du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) à l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique "Syndrome de Turner et grossesse". Ces recommandations sont disponibles sur le site internet de l'Agence de la biomédecine et ont été publiées en 2010 : "Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy" Eur J Obst & Gynecol Reprod Biol 152 (2010) 18–24

**Figure F14. Nombre d'événements ayant pour conséquence : une hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, décès, autres (n = 389, 2012)**



### Évolution clinique des patients

En 2012, pour les 389 signalements d'effets indésirables, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée dans plus des 3/4 des déclarations (319/389 soit 82 %). Le plus souvent (78 % des déclarations) l'évolution a été favorable avec une résolution sans séquelles. Une patiente est décédée, 2 patientes ont eu des séquelles graves ou irréversibles et 11 des séquelles mineures. La répartition en termes d'évolution clinique est similaire entre 2009 et 2012. L'évolution clinique pour les patients ayant eu un effet indésirable est inconnue ou non renseignée en fonction des années dans 9 % à 22 % des déclarations.

L'évolution clinique pour les signalements d'effets indésirables des années 2009 à 2012 est présentée dans le tableau T9.

**Tableau T9. Évolution clinique (signalements d'effets indésirables de 2009 à 2012)**

Évolution clinique / année (n)	2009 (n = 141)		2010 (n = 259)		2011 (n = 333)		2012 (n = 389)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Décès	0	0 %	0	0 %	1	0 %	1	0 %
Résolution avec séquelles graves ou irréversibles	0	0 %	7	3 %	1	0 %	2	1 %
Résolution avec séquelles mineures	7	5 %	9	3 %	10	3 %	11	3 %
Résolution sans séquelles patient(s)	116	82 %	219	85 %	249	75 %	305	78 %
<b>Total des évolutions cliniques connues</b>	<b>123</b>	<b>87 %</b>	<b>235</b>	<b>91 %</b>	<b>261</b>	<b>78 %</b>	<b>319</b>	<b>82 %</b>
Non renseignée/inconnue	18	13 %	24	9 %	72	22 %	70	18 %
<b>Total (effets indésirables)</b>	<b>141</b>	<b>100 %</b>	<b>259</b>	<b>100 %</b>	<b>333</b>	<b>100 %</b>	<b>389</b>	<b>100 %</b>

## Actions préventives et/ou correctives mises en place

En fonction des signalements, les centres mettent en place des actions préventives et/ou correctives. Dans 87 % des signalements, des mesures préventives et/ou correctives sont prises. Il s'agit dans 75 % de mesures concernant les patients et dans 69 % de mesures concernant l'information. La distribution des mesures prises est présentée dans le tableau T10 et de façon plus détaillée dans le tableau T11.

Parmi les 330 déclarations ayant comporté des mesures concernant le patient, le plus souvent il s'agit de la prise en charge comprenant un traitement spécifique et/ou des examens complémentaires et/ou une surveillance et/ou une prise en charge psychologique. Pour 331 déclarations, il y a eu une information spécifique par rapport à l'événement indésirable. L'information a été communiquée le plus souvent au patient (n = 305) ou au personnel (n = 164), plus rarement à la direction de l'établissement (n = 47) ou à l'ARS (n = 3).

L'AMP vigilance est une vigilance transversale pour laquelle d'autres systèmes de vigilance sont souvent impliqués. Parmi les 477 signalements, le centre d'AMP a signalé à une autre vigilance dans 87 cas dont 42 fois à la pharmacovigilance, 17 fois à la matériovigilance, 1 fois à la biovigilance et 27 à un autre système de vigilance ou de surveillance sanitaire.

**Tableau T10. Mesures préventives et/ou correctives prises en 2012 (n = 477, 2012)**

Critère	OUI		NON		Non renseigné ou Ne sait pas	
	N	%	n	%	n	%
Mesures concernant le patient	360	75,5	53	11,1	64	13,4
Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux	103	21,6	292	61,2	82	17,2
Information	331	69,4	72	15,1	74	15,5
Organisation	65	12,8	331	69,4	85	17,8
Signalement à une autre vigilance	87	18,2	308	64,6	82	17,2
Autres mesures	17	3,6	327	68,6	133	27,9
<b>Total (n = 477)</b>	<b>417</b>	<b>87,4</b>	<b>52</b>	<b>10,9</b>	<b>8</b>	<b>1,7</b>

**Tableau T11. Mesures préventives et/ou correctives prises selon le type de mesures en 2012**

Type de mesure	2012
<b>Mesures concernant le patient</b>	
OUI	360
Annulation de la tentative	43
<i>Annulation de la stimulation</i>	2
<i>Annulation du déclenchement</i>	3
<i>Annulation de la ponction</i>	6
<i>Annulation du transfert</i>	30
Prise en charge	320
<i>Traitement spécifique</i>	285
<i>Examens complémentaires</i>	194
<i>Surveillance</i>	265
<i>Prise en charge psychologique</i>	67
Autres	37
NON	53
Non renseigné	64
<b>Mesures préventives concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux</b>	
OUI	103
<i>Destruction</i>	6
<i>Congélation</i>	61
<i>Autres</i>	36
NON	292
Non renseigné	82
<b>Information</b>	
OUI	331
<i>Patient</i>	305
<i>Personnel</i>	164
<i>Centre de conservation</i>	24
<i>Direction d'établissement</i>	47
<i>ARS</i>	3
<i>Autres</i>	22
NON	72
Non renseigné	74
<b>Organisation</b>	
OUI	65
<i>Mise en place ou modification de procédures</i>	39
<i>Réparation ou remplacement du matériel défectueux</i>	11
<i>Autres</i>	15
NON	331
Non renseigné	81

<b>Signalement à une autre vigilance par le centre</b>	
OUI	87
<i>Matérovigilance</i>	<i>17</i>
<i>Pharmacovigilance</i>	<i>42</i>
<i>Biovigilance</i>	<i>1</i>
<i>Autres</i>	<i>27</i>
NON	308
Non renseigné	82
<b>Autres mesures</b>	
OUI	17
NON	327
Non renseigné	133

### III-2 Déclarations d'AMP vigilance en fonction du 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)". 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, essentiellement en FIV ou en ICSI. Seules 3 déclarations concernent un événement indésirable rapporté dans un contexte viral, 9 concernent l'activité d'autoconservation, 1 dans un contexte de diagnostic préimplantatoire (DPI) et 7 effets indésirables ont été rapportés dans le cadre d'un don d'ovocytes. La distribution des déclarations d'AMP vigilance par type d'activité telle que présentée dans la fiche de déclaration (Annexe I) est présentée dans le tableau T12.

**Tableau T12. Distribution du nombre de déclarations par activité selon la fiche de déclaration**

		<b>2012</b>	
<b>Activité</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>AMP</b>		<b>461</b>	<b>96,6%</b>
Intraconjugale	Insémination	9	1,9%
	FIV	179	37,5%
	ICSI	220	46,1%
	TEC	14	2,9%
	non renseigné	23	4,8%
En contexte viral	Insémination	0	0,0%
	FIV	2	0,4%
	ICSI	1	0,2%
	TEC	0	0,0%
	non renseigné	1	0,2%
Avec don	Insémination	0	0,0%
	FIV	1	0,2%
	ICSI	1	0,2%
	TEC	0	0,0%
	non renseigné	1	0,2%
DPI		1	0,2%
Type d'AMP non renseigné		8	1,7%
<b>Autoconservation</b>		<b>9</b>	<b>1,9%</b>
<b>Don</b>		<b>7</b>	<b>1,5%</b>
<b>Total</b>		<b>477</b>	<b>100,0%</b>

### 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, l'élaboration de procédures internes ou la modification de procédures existantes. Ces actions entrent dans le cadre d'une démarche locale d'amélioration continue de la qualité.

Les événements marquants en 2012 pour lesquels des actions correctives ou préventives ont été mises en place sont les suivants :

## **Double don de gamètes à 49 ans, toxémie gravidique et prématurés nés à 29 SA**

Une femme âgée de 49 ans, déjà mère de 5 enfants, a eu recours à une AMP avec un double don de gamètes dans les 6 mois après une chirurgie pelvienne (myomectomie, ovariectomie, salpingectomie). Selon les informations recueillies, l'AMP s'est déroulée dans une clinique en Espagne. En raison d'un contexte de sepsis et de toxémie gravidique sévère, la patiente a eu une césarienne en urgence à 29 semaines d'aménorrhée. Le tableau clinique a été marqué par la présence de 2 placenta percreta, une hémorragie de la délivrance très sévère compliquée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ayant nécessité la transfusion de plusieurs culots globulaires, une hystérectomie d'hémostase, des stomies digestives. Il y a eu mise en jeu du pronostic vital maternel et naissance de 2 jumeaux grands prématurés. Lors de l'expertise au sein du groupe de travail d'AMP vigilance, les membres ont souligné les écarts en termes de prise en charge de cette patiente, notamment pour l'âge de la patiente, l'absence de conjoint, le recours à un double don de gamètes, le délai court après la chirurgie utérine, et globalement une situation contrevenante aux termes de la législation française.

Dans le cadre de la gestion de ce signalement, en lien avec la direction générale de l'établissement de santé, l'Agence de la biomédecine a alerté la Direction générale de la santé, le Conseil national de l'ordre des médecins sur les risques de ces pratiques.

Ce signalement a été déclaré par l'établissement de santé à l'ARS qui a diligenté une inspection par ses services.

## **Don d'ovocytes et mucoviscidose**

Un centre d'AMP a signalé à l'Agence de la biomédecine la naissance d'un enfant atteint de mucoviscidose après une AMP avec tiers donneur (donneuse d'ovocytes). La mucoviscidose est une maladie génétique récessive autosomique. De ce fait, cette maladie s'exprime en cas de mutation d'un gène chez le père et chez la mère biologique. Du côté de la donneuse d'ovocytes, aucun antécédent génétique ni cas familial n'a été détecté lors de la procédure de sélection avant don, réalisée conformément à la grille standardisée « Dossier pathologie génétique du donneur de gamètes et de sa famille » élaborée par la fédération des Cecos. Au moment du don, la donneuse était déjà mère d'une enfant en bonne santé. Après connaissance du diagnostic par le Cecos, la donneuse d'ovocytes a été convoquée et informée. Elle était alors enceinte d'un 2<sup>ème</sup> enfant. Cet enfant testé pour la mucoviscidose après sa naissance est indemne de la maladie.

Lors de contacts téléphoniques pris avec le clinicien du centre d'AMP et avec des professionnels de Cecos, des points de vue divergents entre ces professionnels sont apparus par rapport à la stratégie de sélection des donneurs de gamètes, s'agissant des maladies récessives autosomiques. En

particulier, le clinicien préconise un dépistage systématique des donneurs de gamètes pour la mucoviscidose, s'appuyant sur les pratiques aux États-Unis, en Israël et en Espagne.

Le président de la commission génétique de la fédération des Cecos (Pr JP Siffroi) a développé d'autres arguments et ne s'est pas montré favorable à un dépistage systématique. En particulier, le Pr JP Siffroi pose la question des maladies à rechercher autres que la mucoviscidose telles que l'amyotrophie spinale, de l'intérêt de proposer la recherche aux receveurs et non aux donneurs, du risque résiduel non négligeable, des enjeux éthiques et financiers. Cependant, des cas de maladie génétique après don de gamètes sont périodiquement rapportés au sein des Cecos et la position des Cecos pourrait être réévaluée à la lumière des données actuelles.

Lors de l'expertise, les membres du groupe de travail AMP vigilance ont insisté sur les modalités de la sélection des donneurs de gamètes et du bilan génétique à réaliser afin de réduire les risques de transmission de maladie génétique ainsi que les informations à communiquer aux personnes impliquées dans le don de gamètes (donneurs et receveurs). L'annonce au donneur de gamètes doit aussi être discutée car il s'agit d'une étape parfois très compliquée.

Dans le cadre de la gestion de ce signalement, l'Agence de la biomédecine a organisé une réunion des différents experts et a soumis la question au Conseil d'orientation.

### **Arrêt cardiaque après injection d'un anesthésique local pour la ponction ovocytaire**

Une patiente âgée de 32 ans prise en charge pour une AMP a fait un arrêt cardiorespiratoire au décours d'une injection de Naropéine® (ropivacaïne) pour une ponction ovocytaire dans un contexte d'anesthésie locale. L'évolution a été favorable pour cette patiente après réanimation. Ce signalement a aussi été déclaré en pharmacovigilance au Centre régional de pharmacovigilance dont dépend l'hôpital. Au sein de l'établissement de santé, de nombreuses mesures correctives et préventives ont été mises en place immédiatement après une analyse détaillée des causes et un retour d'expériences. Sur la base de ce signalement d'une particulière gravité, l'Agence de la biomédecine a transmis l'observation à la pharmacovigilance (ANSM). De plus, l'Agence a saisi la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) pour expertise afin de faire le point sur les pratiques d'anesthésie dans la situation des ponctions ovocytaires en vue d'AMP, en termes de choix de la technique, de choix du médicament anesthésique, de conditions d'environnement technique et hospitalier, et de compétences impliquées. La SFAR avec l'appui du CARO (Club d'anesthésie réanimation en obstétrique) a émis un avis que l'Agence de la biomédecine a diffusé à tous les centres d'AMP début 2013.

## **Échec total de fécondation en FIV et ICSI après changement de produit de nettoyage**

Un centre d'AMP a déclaré un incident grave à type de constatation d'absence totale de fécondation avec échec de fécondation en FIV/ICSI ayant entraîné la destruction de 60 ovocytes concernant plusieurs couples. Un des couples a écrit une lettre de plainte à la direction de l'hôpital. Après enquête au niveau du centre d'AMP et analyse approfondie des causes, le rôle d'un changement récent de produit de nettoyage du sol dans les parties communes en dehors du laboratoire d'AMP a été évoqué. Le produit utilisé est le NDB pamplemousse constitué des composés suivants : D-limonène R-P-mentha-1,8-diène; chlorure de didécyl diméthylammonium, éthylène brassylate, alcool éthoxyle C9 C11 8 OE.

Toutefois, le laboratoire d'AMP concerné est en pression positive. L'arrêté des bonnes pratiques d'AMP d'août 2010 a été rappelé en ce qui concerne l'hygiène et l'entretien des centres : « Les modalités d'entretien et d'hygiène des locaux sont définies avec le comité en charge de la lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) ou son équivalent. ...Que l'entretien soit assuré par un service de l'établissement ou par une entreprise extérieure, un contrat est établi sur la base d'un cahier des charges précis. Il intègre une procédure générale de nettoyage tenant compte des produits, de leur mode d'emploi, des surfaces, du temps et du nombre de personnes nécessaires à la réalisation de cet entretien. Les produits utilisés sont choisis parmi ceux ne présentant pas de toxicité connue sur les gamètes, les tissus germinaux ou les embryons aux doses employées. » Pour ce signalement, l'analyse approfondie des causes n'a pas permis de conclure à un lien de causalité évident.

### **Mastite carcinomateuse simultanée à la stimulation ovarienne**

Un diagnostic de mastite carcinomateuse a été fait en janvier 2012 chez une patiente de 28 ans après AMP avec stimulation ovarienne et transfert de 2 embryons en décembre 2011. La patiente est décédée en décembre 2012. L'impact de la stimulation ovarienne et de l'administration de progestérone sur le développement de la tumeur a été posé par le médecin déclarant. Les membres du groupe de travail AMP vigilance ont demandé de documenter ce signalement par les éléments suivants : bilan réalisé pré AMP (examen clinique, autres examens), rang de la tentative d'AMP, antécédents familiaux de cancer du sein, résultats de la recherche de mutation du gène BrCa1. Ces éléments sont en attente.

### **Incidents relatifs au circuit d'AMP à risque viral**

Plusieurs signalements ont concerné la sécurité virale au cours de la prise en charge en AMP. Il s'agit d'absence ou de défaut de résultats des sérologies réglementaires le jour de l'acte d'AMP, d'erreurs de rangement des paillettes entre les cuves de 2 virus différents ou entre les cuves risque

viral / non viral, de prise en charge d'un patient à risque viral dans un circuit non spécifique. Chaque signalement a fait l'objet d'une évaluation collégiale du risque de contamination virale croisée et des mesures d'actions correctives et préventives proposées. Compte-tenu de ces signalements, il a été décidé de mettre en place une réflexion globale au sein de l'Agence de la biomédecine sur la sécurité virale en AMP. Un groupe de travail a été mis en place et dans un 1<sup>er</sup> temps une liste des problématiques rencontrées a été établie. La réflexion est en cours.

### **Retour d'expérience : perte d'embryons en Italie**

Au mois de mars 2012, un incident grave à type de perte accidentelle de 94 embryons, 130 ovocytes et paillettes de sperme congelés dans un centre d'AMP d'un hôpital de Rome a été signalé.

Ce signalement a été relayé dans la presse grand public et a fait l'objet d'une information par le ministère de la santé italien (CNT) auprès des autorités compétentes. La cause identifiée de cet incident grave a été une panne dans le système de refroidissement d'azote liquide ayant entraîné une hausse soudaine de la température de – 196 °C à + 20 °C. Des alarmes se sont déclenchées mais n'ont pas donné lieu à une intervention de la part des services, ces alarmes n'ayant pas été entendues. Le rôle du fournisseur d'azote liquide Air liquide a été évoqué par le centre d'AMP et l'hôpital. Le CNT a mené une inspection au niveau du centre d'AMP. Des plaintes ont été déposées par des couples. Le CNT a diffusé l'information pour partager ce retour d'expériences avec les autres autorités compétentes afin d'éviter que de nouveaux incidents de ce type ne se produisent.

Lors de l'expertise, les membres du groupe de travail ont insisté sur la forte dimension technique liée à ces questions et sur la nécessité de former les personnels de laboratoire aux recommandations et aux règles de bonnes pratiques en matière de cryobiologie. Sur la base de ce signalement italien, les membres du groupe de travail ont rappelé l'importance de la formation des directeurs des établissements de santé sur les risques de survenue de ce type d'incident dans les centres d'AMP.

## **IV. Bilan des actions**

### **IV-1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance**

Pour l'année 2012 le groupe de travail a été réuni 3 fois à l'Agence de la biomédecine. De plus, ses membres ont été sollicités à plusieurs reprises 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. La liste des membres du groupe de travail AMP vigilance ainsi que le planning des réunions pour l'année 2012 sont présentés à l'Annexe II.

## **IV-2 Application AMP Vigie**

### **Évolutions de l'application AMP Vigie**

L'application AMP Vigie dédiée au signalement et à la gestion des événements indésirables en AMP vigilance a été modifiée en 2012.

En particulier, une évolution de l'écran « Expertise » a été réalisée et mise en ligne en novembre 2012.

Il s'est agi d'une simplification de l'écran « Expertise » à 2 niveaux :

- Un seul onglet « expertise » au lieu de 2. Cet onglet regroupe les informations générales sur l'expertise et les échanges
- Une simplification de la partie « Echanges » : les questions /réponses deviennent des commentaires qui peuvent être enregistrés ou envoyés directement.

De plus, une simplification de l'écran « Compléments d'information » a été mise en place. En pratique, les demandes ou les réponses à des compléments d'information ne se font plus par le bouton « Nouvelle question » ou « Répondre ». Ces questions / réponses deviennent des commentaires qui peuvent être enregistrés ou envoyés directement.

### **Recours à l'application AMP Vigie**

Depuis la mise en service de l'application AMP Vigie en 2010, on observe un recours croissant des centres d'AMP à cet outil pour la saisie. En effet, en 2012, 85 % des déclarations ont été saisies directement en ligne par le CLA du centre d'AMP. Par comparaison, ce taux était de 74 % en 2011 et de 52 % en 2010.

## **IV-3 Poursuite des projets en cours**

**Outils d'évaluation des pratiques professionnelles.** Les outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (HSO) ont été validés et finalisés à l'issue d'une phase test de 3 mois, dans 15 centres volontaires d'AMP publics ou privés, répartis sur le territoire national. Ces outils d'EPP, qui comprennent notamment un référentiel, un guide, une classification des syndromes et différentes fiches pratiques, sont destinés aux professionnels des centres d'AMP. L'Agence de la biomédecine a développé un site internet dédié avec un accès sécurisé à l'attention des centres d'AMP qui souhaitent s'engager dans la démarche d'EPP sur cette thématique.

**Recommandations de bonne pratique concernant les thromboses artérielles et veineuses dans le cadre de l'AMP : prévention et prise en charge.** Le travail d'élaboration de ces recommandations selon la méthode du consensus formalisé d'experts décrite par la Haute autorité de santé (HAS) a été poursuivi. En 2012, le groupe de pilotage a finalisé la rédaction de l'argumentaire scientifique. Les recommandations ont ensuite été cotées par un groupe de cotation puis le document a été revu par un groupe de lecture. Ce travail est en cours de finalisation pour 2013.

**Enquête auprès des 26 agences régionales de santé (ARS).** En prévision d'une réunion organisée en décembre 2012 par la Mission d'inspection (Dr S. Blanchy) à l'Agence de la biomédecine avec les personnels des Agences régionales de santé (ARS) en charge des dossiers d'AMP et de génétique, un questionnaire d'enquête a été adressé mi-novembre 2012 par le pôle sécurité-qualité de l'Agence aux 26 ARS afin de documenter l'articulation entre l'échelon régional et l'échelon national et de recueillir leurs besoins en termes d'AMP vigilance.

Les résultats de cette enquête ont été présentés aux personnels des ARS en réunion le 17 décembre 2012.

Le questionnaire d'enquête comprenait 9 questions ou rubriques portant sur la connaissance du dispositif et des outils d'AMP vigilance et les besoins des ARS en termes d'AMP vigilance. Presque la totalité des ARS (25/26) ont répondu au questionnaire. L'ARS Île-de-France n'a pas été en mesure de répondre au questionnaire dans les délais impartis du fait de sa propre organisation régionale.

23 ARS (93 %) connaissent le champ de l'AMP vigilance ; 17 ARS (70 %) connaissent le site internet de l'Agence de la biomédecine ; seulement 2 ARS (8 %) ont déjà été confrontées à la gestion d'un effet indésirable ou d'un incident relevant de l'AMP vigilance ; 21 ARS (85 %) considèrent avoir besoin d'informations concernant cette vigilance sanitaire réglementée en tant que membre d'une ARS ; 13 ARS (50 %) ont besoin d'informations au moment d'une inspection, 10 ARS (43 %) ont besoin d'informations en cas d'effet indésirable ou d'incident et 2 ARS (7 %) ont besoin d'informations au moment de l'instruction d'une autorisation d'activité ou d'un renouvellement ou dans le cadre d'un travail de cartographie régionale des risques, d'élaboration ou de révision des SROS (schéma régional d'organisation des soins). En termes d'informations, 11 ARS souhaitent recevoir des brochures sur le dispositif d'AMP vigilance, 19 obtenir un bilan régional anonymisé, 13 avoir la newsletter AMP vigilance, 22 le rapport annuel AMP vigilance et 10 ARS souhaitent recevoir un bilan non anonymisé ou les procédures à suivre, un rapport avec le bilan régional, des données relatives à un centre, le bilan des déclarations d'un centre à l'occasion d'une inspection. En termes de données auxquelles les ARS souhaitent avoir accès, 19 ARS voudraient avoir accès aux déclarations de leur région sous forme agrégée via l'application AMP Vigie, 18 ARS souhaitent faire des demandes de données ciblées à l'Agence de la biomédecine et pour 5 ARS avoir accès à des données ciblées dans le cadre d'inspections des centres d'AMP et être informées immédiatement des erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons. 15 ARS (60 %) sont intéressées pour participer à des formations destinées aux CLA mises en place par l'Agence de la biomédecine.

#### **IV-4 Diffusion d'information et d'alertes auprès des centres d'AMP**

**Diffusion d'un référentiel pour les erreurs d'attribution de gamètes et d'embryons.** L'Agence de la biomédecine a diffusé en janvier 2012 à tous les centres d'AMP (personnes responsables, coordinateurs et correspondants locaux d'AMP vigilance) un référentiel et des documents de retour d'expérience (fiche RETEX de retour d'expériences, diagramme causes-effets, tableau des actions d'amélioration) pour les erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons qui peuvent survenir lors des procédures d'AMP. Il s'agit de documents non opposables visant à sensibiliser les professionnels à ce risque, en les incitant à la réflexion et à leur utilisation après adaptation à leur contexte local si nécessaire.

**Lettre d'information concernant le risque de transmission de prions à partir des hormones extractives urinaires utilisées en stimulation ovarienne.** L'Agence de la biomédecine a diffusé en mars 2012 en lien avec l'Afssaps<sup>h</sup> une analyse des données relatives aux risques de transmission d'agents infectieux non conventionnels dans le cadre de l'utilisation d'hormones gonadotrophines d'origine urinaire. Ce document a été établi suite à une publication dans la revue Plos One en mars 2011.

**Diffusion de l'avis relatif à la procédure de désinfection avant ponction ovocytaire dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (AMP).** Cet avis en date du 28 septembre 2012 a été rédigé par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) à la demande de l'Agence de la biomédecine, suite à un signalement de méningite avec septicémie à *Escherichia Coli* au décours d'une ponction ovocytaire dans le système d'AMP vigilance. Ces recommandations ont été élaborées par un groupe de travail spécifique réunissant des experts du HCSP (commission spécialisée « Sécurité des patients »), des experts gynécologues, épidémiologistes, hygiénistes et biologistes. Au-delà de la recherche bibliographique, un état des lieux, large mais non exhaustif, portant sur les pratiques actuelles a été réalisé auprès des centres agréés. Des représentants de l'Agence de la biomédecine ont aussi été auditionnés en juin 2012 par le groupe de travail. Ces recommandations sont téléchargeables sur le site internet du Haut conseil de la santé publique et de l'Agence de la biomédecine à l'adresse suivante : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=292>.

**Diffusion régulière d'informations d'AMP vigilance par une newsletter.** Depuis janvier 2012, l'Agence de la biomédecine fait une rétro-information à tous les centres d'AMP au moyen d'une newsletter spécifique à l'AMP vigilance avec une périodicité de 3 numéros annuels. Cette newsletter est par ailleurs téléchargeable sur le site internet de l'Agence de la biomédecine : [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr).

---

<sup>h</sup> L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) s'est substituée à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) le 29 avril 2012.

#### **IV-5 Participation aux 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 du comité de coordination des vigilances pilotées par l'Afssaps (17 février 2012 et 10 mai 2012), 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).

La procédure d'échanges des données pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères mise en place entre l'Agence de la biomédecine et l'Afssaps/l'ANSM a été poursuivie.

Dans le cadre du Contrat d'objectifs et de performance (COP) 2012-2015 signé avec la Direction générale de la santé, parmi les objectifs stratégiques, l'un concerne le renforcement de l'intégration de l'Agence de la biomédecine parmi les acteurs du système de santé. L'objectif de performance consiste à renforcer les relations de l'Agence avec les autres membres du système d'Agences. L'Agence de la biomédecine a signé un accord-cadre avec la Haute autorité de santé et l'ANSM qui comprend des actions dans le champ de l'AMP vigilance.

En lien avec l'activité d'AMP vigilance, le pôle sécurité-qualité a pris part en 2012 à la réflexion menée par la Direction générale de la santé visant à élaborer un projet de décret relatif à la déclaration des événements indésirables graves liés aux soins. Ce texte comporte en outre un projet d'arrêté fixant la liste des situations cliniques susceptibles de conduire à un événement indésirable grave.

En novembre 2012, l'Agence a été sollicitée par l'agence des systèmes d'informations partagés de santé (ASIP Santé) en vue d'une étude de faisabilité de réorganisation des vigilances sanitaires. Dans un premier temps, l'ASIP Santé a réalisé pour chaque vigilance dont l'AMP vigilance une analyse de l'existant concernant le processus métiers et le système d'information.

#### **IV-6 Lien avec les données du SNIIRAM**

Dans le cadre de la réflexion sur les possibles liens avec les autres bases de données en santé publique, un travail a été mené sur les possibilités d'exploitation des données de la base SNIIRAM

(système national d'informations inter régimes de l'assurance maladie) dans le champ de l'AMP vigilance. Dans un premier temps, un cahier des charges et une expression des besoins ont été réalisés au sein de l'Agence de la biomédecine en lien avec la CNAMTS pour le domaine de la PEGH (procréation, embryologie, génétique humaine). Dans le champ de l'AMP vigilance, un travail pourra être mené sur des effets indésirables survenus dans le cadre de l'AMP permettant une meilleure exhaustivité par rapport au système de recueil par la vigilance et un suivi à long terme des patientes. Parmi les effets indésirables, les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères et les thromboses pourront servir d'indicateurs de suivi pour ce projet.

#### **IV-7 Formation – Information**

##### **IV-7-1 Communication sur le dispositif d'AMP vigilance**

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

Juin 2012 : publication de l'article « Improving vigilance and surveillance for tissues and cells in the European Union: EUSTITE, SOHO V&S and project NOTIFY. Organs, Tissues & Cells, (15), 85-95, 2012.

- **Communications orales**

- **14<sup>èmes</sup> Journées Internationales de la Qualité Hospitalière & en santé (JIQHS)** 26 et 27 novembre 2012, Paris La Villette

Deux communications orales intitulées « Vigilance et dynamique externe de traitements d'erreurs simples avec conséquences graves. Un pas de plus avec la mise en place collective d'un nouvel écosystème beaucoup plus sûr pour les patients : à propos des erreurs d'attribution de gamètes ou embryons » par Rachel Lévy et Gaëlle Lemardeley, et « Le kit EPP : un modèle à suivre. Outils de prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère (SHOS) » par Géraldine Porcu et Ann Pariente-Khayat ont été faites. Les abstracts sont présentés en Annexe IV.

- **14<sup>èmes</sup> journées nationales de la Société de Médecine de la Reproduction**, 1<sup>er</sup> juin 2012, Pau.

Une communication orale a été faite par Ann Pariente-Khayat sur le thème « Outils d'Évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères ».

- **Posters**

- **Congrès international de l'ESHRE** (European Society of Human Reproduction and Embryology, 1 juillet au 3 juillet 2012, Istanbul, Turquie)

Un abstract soumis par le pôle sécurité qualité de l'Agence de la biomédecine sur le projet européen Soho V&S a été retenu pour un poster (auteurs : Ann Pariente-Khayat, Anne de Laubier, Deirdre Fehily, Gaëlle Lemardeley, Françoise Merlet, Hervé Creusvaux. L'abstract est présenté en Annexe IV.

Ce congrès annuel de l'ESHRE a réuni près de 9 000 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.

- **17<sup>èmes</sup> Journées de la FFER**, 19-21 septembre 2012, Paris.

Un poster intitulé « Dispositif d'AMP vigilance : bilan depuis sa mise en place et actualités » a été présenté.

- **14<sup>èmes</sup> Journées Internationales de la Qualité Hospitalière & en santé (JIQHS)** 26 et 27 novembre 2012, Paris La Villette.

Un poster intitulé « Syndromes d'hyperstimulations ovariennes sévères : de l'AMP vigilance à l'EPP » a été présenté par Ann Pariente-Khayat, Gaëlle Lemardeley, Georges Martin, Françoise Merlet, Anita Guarinos, Hervé Creusvaux.

#### **IV-7-2 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") à 2 sessions en février 2012 et en octobre 2012) (Gaëlle Lemardeley, Dr Ann Pariente-Khayat).
- Le dispositif d'AMP vigilance fait partie des exposés qui ont été présentés le 29 novembre 2012 dans le cadre de la formation dispensée par l'Agence de la biomédecine intitulée "Cadre juridique de l'assistance médicale à la procréation" (Dr Ann Pariente-Khayat).
- Participation aux formations de l'EHESP (école des hautes études de santé publique) : l'AMP vigilance a été présentée dans le cadre de 2 modules de formation destinés aux médecins et aux pharmaciens inspecteurs de santé publique des agences régionales de santé (ARS). La 1<sup>ère</sup> présentation le 24 janvier 2012 a porté sur l'AMP vigilance : dispositif, bilan, ... La 2<sup>ème</sup> présentation le 17 décembre 2012 a porté sur un rappel du dispositif, bilan, ainsi que les résultats d'une enquête menée auprès des 26 ARS.
- Formation pour les personnels de l'ARS Île-de-France 23 mars 2012 « Formation préalable aux inspections des activités d'assistance médicale à la procréation » Programme régional d'inspection-contrôle 2012 : l'AMP vigilance (Dr Ann Pariente-Khayat).

### **IV-7-3 Réunion des CLA**

Le pôle sécurité-qualité a organisé le mercredi 19 septembre 2012 en marge du congrès annuel de la FFER une réunion des CLA. Au total, 78 personnes ont assisté à cette réunion dont 48 CLA, les autres participants étant des personnes responsables ou des coordonnateurs des centres d'AMP. Cette réunion a fait l'objet d'une évaluation favorable par les participants. Le programme de cette réunion comprend 2 parties, une 1<sup>ère</sup> consacrée au bilan de l'année écoulée, aux faits marquants et aux actualités de l'Agence de la biomédecine, une 2<sup>ème</sup> partie dédiée aux interventions de la part des professionnels sur la base de leurs expériences. Cette réunion vise à favoriser les échanges et les discussions entre les professionnels. Le programme de cette réunion est présenté en Annexe IV.

### **IV-8 Participation à l'activité européenne et internationale**

- **Projet européen Soho V&S**

Dans le cadre du projet européen Soho V&S (Substance of human origin Vigilance & Surveillance) financé par la commission européenne, l'Agence a participé aux réunions de travail (comité de pilotage à Rome les 1<sup>er</sup> et 2 mars 2012, 10 décembre 2012) ainsi qu'au programme de formation sur l'AMP vigilance à la fois en tant que tuteur et participant. En particulier, l'Agence a été impliquée dans les 2 séminaires de formation qui ont eu lieu en Irlande du 18 au 20 juin 2012 et en Italie du 22 au 24 octobre 2012 en animant la partie de télé-enseignement, en proposant des cas à discuter, et en pilotant les ateliers. De plus, le guide AMP vigilance développé dans le cadre de ce projet a été largement diffusé et très bien accueilli par les autorités compétentes en matière d'AMP ainsi que les partenaires européens.

- **Projet Notify**

L'Agence de la biomédecine participe 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.

- **Guide du Conseil de l'Europe**

L'activité d'AMP vigilance fait partie des vigilances qui vont être traitées dans la nouvelle édition du guide du Conseil de l'Europe sur la qualité et la sécurité dans le champ de la transplantation des tissus et des cellules « Guide to safety and quality assurance for the transplantation of organs, tissues and cells ».

## V. Perspectives pour les années 2013 et 2014

Pour les années 2013 et 2014, les objectifs sont les suivants :

- **Organiser une formation à l'attention des CLA.** Un besoin de formation à l'attention des CLA en priorité a émergé sur la base des constats suivants : sous déclaration des événements indésirables, sous déclaration plus importante des événements indésirables non graves par rapport aux événements graves, persistance de la déclaration sous forme papier, délais de déclaration longs par rapport à la constatation de l'événement indésirable, questions par rapport aux types d'événements à déclarer, manque d'exhaustivité des déclarations.
- **Poursuivre l'amélioration de l'application AMP Vigie** avec notamment une restructuration des écrans de la fiche de déclaration (ergonomie, onglet pièces jointes, clôture de la fiche), une simplification du fonctionnement du tableau de bord, une traçabilité et un historique des modifications. De plus, une réflexion sera menée concernant la mise en place d'un Infoservice comportant un volet AMP vigilance accessible aux professionnels de santé.
- **Améliorer les outils d'aide à la déclaration** avec notamment une révision de la typologie des événements indésirables et de l'échelle de gravité.
- **Réaliser un état des lieux** des problématiques concernant le risque viral en AMP.
- **Préparer un plan d'actions** visant à améliorer la qualité des pratiques et à atténuer les risques.
- **Organiser dans le cadre d'un retour d'expériences envers les professionnels de l'AMP une réunion des CLA** en marge du congrès de la FFER, prévu à Rouen en septembre 2013.
- **Favoriser l'appropriation** par les professionnels de santé des centres d'AMP des outils d'EPP des syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, tout en valorisant ces outils auprès de la HAS dans le cadre du Développement professionnel continu (DPC).
- **Finaliser les recommandations** de prévention et de prise en charge des thromboses artérielles et veineuses et obtenir la labellisation par la HAS.
- **Approfondir**, dans le cadre des travaux pilotés par la DG Sanco et en lien avec le Ministère en charge de la santé, la réflexion entamée sur les signalements liés aux activités transfrontalières d'AMP.

## **VI. Discussion**

Au niveau national, l'activité de déclaration d'AMP vigilance a à nouveau été marquée en 2012 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.

Le système d'AMP vigilance est en place auprès des acteurs directement concernés, les professionnels de l'AMP. Le recours à la déclaration en ligne par le logiciel dédié AMP Vigie augmente au fil du temps, témoignant de l'appropriation progressive de cet outil par les CLA. Les délais de déclaration par rapport à la date de constatation de l'événement indésirable restent longs en moyenne, incitant à mettre en place de nouvelles actions auprès des professionnels de santé.

Il est nécessaire de poursuivre les efforts en termes d'information et de formation vers les professionnels et en particulier vers ceux qui ne déclarent pas. Par ailleurs, la réflexion en cours au niveau national sur la coordination et la réorganisation des vigilances sanitaires doit prendre en compte le bilan de l'AMP vigilance afin de valoriser son apport en termes de santé publique. De même, prenant en compte les résultats de l'enquête auprès des ARS, une réflexion sur leur place dans ce système d'AMP vigilance sera à mettre en place, en lien avec ce que prévoit la loi HPST concernant l'obligation pour les établissements de santé de transmission des données relatives à la veille et la vigilance sanitaires et les obligations pour les ARS en termes de veille et de sécurité sanitaire.

Au niveau européen et international, la France a continué à être particulièrement impliquée dans les projets de coopération. Le guide AMP vigilance développé dans le cadre du projet Soho V&S a été largement diffusé et très bien accueilli par les partenaires européens.

## **VII. Conclusion**

La sécurité des soins et les systèmes de vigilance sont au cœur des préoccupations des services du Ministère de la santé. Suite à divers signalements récents d'effets indésirables dans les systèmes de vigilances sanitaires, la question du rôle et de la capacité des systèmes de vigilance à alerter en temps et en heure les autorités de santé est une nouvelle fois posée par les acteurs du système de santé et de la société civile. En ce qui concerne le dispositif d'AMP vigilance piloté par l'Agence de la biomédecine, nous observons avec satisfaction une augmentation progressive du nombre de signalements (+ 17 % entre 2012 et 2011), ce qui traduit une appropriation progressive satisfaisante du dispositif par les professionnels de l'AMP. Il convient de poursuivre nos efforts afin d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients qui ont recours à l'AMP.

## 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'incident ou d'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 6 juin 2012**

**Annexe IV - Présentation à des congrès scientifiques**

# Annexe I

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

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

N° de signalement :

\_\_\_\_\_ - 2013 \_\_\_\_\_

Date de déclaration : \_\_\_\_\_

Incident   
Effet indésirable   
Incident et Effet indésirable liés

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

**PARTIE A : SIGNALEMENT IMMEDIAT**

**1. CENTRE DECLARANT**

Centre déclarant	Signalant	Correspondant local d'AMP vigilance
Nom : .....	Nom : .....	Nom : .....
Numéro du centre : .....	TEL : .....	TEL : .....
	EMAIL : .....	EMAIL : .....
Adresse du signalant (si différente du centre) : .....		
Code postal: _____ Ville: ..... Email : .....		
Tel : _____ Fax : _____		

**2. DESCRIPTION DE L'EVENEMENT**

**2.1 EVENEMENT CONCERNE**

<input type="checkbox"/> Femme Ou <input type="checkbox"/> Homme	Année de naissance : _____
	N° de dossier clinique : _____
	N° de dossier biologique : _____
<input type="checkbox"/> Gamète(s) : <input type="checkbox"/> Ovocyte(s) <input type="checkbox"/> Spermatozoïde(s)	Nombre de patient(s) concerné(s) : _____
<input type="checkbox"/> Embryon(s)	Nombre de couple(s) concerné(s) : _____
<input type="checkbox"/> Tissu(s) germinal(aux)	Nombre de patient(s) concerné(s) : _____
<input type="checkbox"/> Autre (précisez) : .....	

**2.2 ACTIVITE CONCERNEE**

ACTIVITE	ETAPE	CHRONOLOGIE
<input type="checkbox"/> AMP : ↳ <input type="checkbox"/> intraconjugale <input type="checkbox"/> Insémination <input type="checkbox"/> ICSI <input type="checkbox"/> en contexte viral } <input type="checkbox"/> FIV (hors ICSI) <input type="checkbox"/> TEC <input type="checkbox"/> avec don } <input type="checkbox"/> DPI	<input type="checkbox"/> Stimulation <input type="checkbox"/> Recueil / Prélèvement <input type="checkbox"/> Préparation <input type="checkbox"/> Congélation <input type="checkbox"/> Conservation <input type="checkbox"/> Décongélation <input type="checkbox"/> Transport <input type="checkbox"/> Mise à disposition <input type="checkbox"/> Insémination/ Transfert <input type="checkbox"/> Autre(s) : .....	Date de déclenchement ovulation: _____ Date du recueil/ prélèvement : _____ Date du transfert / insémination: _____ Date de congélation: _____ Date de décongélation: _____
<input type="checkbox"/> Autoconservation <input type="checkbox"/> Don ↳ N° du don : .....		

Fiche de déclaration AMP vigilance. Janvier 2013

1

### 2.3 DESCRIPTION DETAILLEE

Date de survenue: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Date de constatation: |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Description (joindre les courriers, comptes-rendus d'hospitalisation, d'intervention, d'examens complémentaires anonymisés) :

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

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

\_	\_	\_
\_	\_	\_
\_	\_	\_

Typologie 1<sup>1</sup> : |\_|\_|\_|\_| Typologie 2 : |\_|\_|\_|\_| Typologie 3 : |\_|\_|\_|\_|

### 2.4 CONSEQUENCES

⇒ Conséquences si événement sur embryons, gamètes ou tissus germinaux :

Sur les embryons, gamètes ou tissus germinaux	Chez les patients (ou les couples) concernés
Perte de gamètes, embryons, tissus germinaux <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	Nombre de patient(s) ou couple(s) : avec perte de chance de procréation <u>totale</u>  _ _ _ _  avec perte de chance de procréation <u>partielle</u>  _ _ _ _  avec perte <u>potentielle</u> de chance de procréation  _ _ _ _

⇒ Conséquences si événement chez le patient :

Hospitalisation <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, date début :  _ _ / _ _ / _ _ _ _  durée totale (jours) :  _ _ _	Effet délétère sur la fertilité <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, <input type="checkbox"/> Total ou <input type="checkbox"/> Partiel
Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Invalidité/incapacité <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Décès <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, date :  _ _ / _ _ / _ _ _ _	Autres <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, précisez : ..... ..... .....

⇒ Conséquences si événement ne concerne ni le patient, ni les embryons, gamètes ou tissus germinaux :

Décrire : .....  
 .....

### 2.5 GRAVITE (estimation initiale)<sup>2</sup>

NON GRAVE  G1  G2

GRAVE  G3  G4  G5

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

|\_|\_|\_|

### 2.6 IMPUTABILITE (estimation initiale)<sup>3</sup>

exclue / improbable  possible  probable  certaine  non évaluable

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

|\_|\_|\_|

<sup>1</sup> Cf. Annexe 1

<sup>2</sup> Cf. Annexe 2

<sup>3</sup> Cf. Annexe 3

### 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

<p>Mesures concernant le patient :</p> <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: ..... .....
<p>Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux :</p> <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: ..... .....
<p>Information :</p> <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: ..... .....
<p>Organisation :</p> <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 : ..... .....
<p>Signalement à une autre vigilance :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<input type="checkbox"/> Matérovigilance <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Biovigilance <input type="checkbox"/> Hémo-vigilance <input type="checkbox"/> Autre(s) Date de transmission : [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Décrire les mesures préventives et/ou correctives : ..... .....
<p>Autres :</p> <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

**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 .....  
 séquelles graves ou irréversibles, précisez .....  
 Décès

**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 :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<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  <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:            .....            .....         </p>
<p>Mesures concernant les embryons, gamètes, tissus germinaux :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<p> <input type="checkbox"/> Destruction <input type="checkbox"/> Congélation <input type="checkbox"/> Autre(s)            Décrire les mesures préventives et/ou correctives:            .....            .....         </p>
<p>Information :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<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)            Décrire les mesures préventives et/ou correctives:            .....            .....         </p>
<p>Organisation :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<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            Décrire les mesures préventives et/ou correctives:            .....            .....         </p>
<p>Signalement à une autre vigilance :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<p> <input type="checkbox"/> Matérovigilance <input type="checkbox"/> Pharmacovigilance <input type="checkbox"/> Biovigilance <input type="checkbox"/> Hémo-vigilance <input type="checkbox"/> Autre(s)            Date de transmission :  _ _ / _ _ / _ _ _ _             Décrire les mesures préventives et/ou correctives:            .....            .....         </p>
<p>Autres :</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	<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
<b>A/ Evénements relatifs aux membres du couple</b>		
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 germinale, 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>B/ Evénements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux</b>		
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
<b>C/ Evénements relatifs à la structure</b>		
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 3 août 2010) avec impact.	C1e
<b>D/ Autres</b>		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"> <li>▪ Diminution de la performance du processus, sans conséquence sur son résultat, et/ou source de contrainte opérationnelle acceptable</li> </ul>
	G2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dégradation de la performance du processus susceptible ou ayant altéré de façon modérée son résultat et/ou source de contrainte opérationnelle non acceptable</li> <li>▪ Perte d'embryons et/ou de gamètes sans disparition des chances de procréation sur la tentative</li> </ul>
GRAVE	G3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dégradation de la performance du processus ayant altéré de façon importante son résultat.</li> <li>▪ Complications liées au processus d'AMP avec hospitalisation* et/ou incapacité fonctionnelle mineure</li> <li>▪ Intervention médicale ou chirurgicale afin d'exclure tout dommage permanent ou infirmité corporelle</li> <li>▪ Risque de transmission d'affection(s) à morbidité modérée accessible(s) à un traitement</li> <li>▪ Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition des chances de procréation sur la tentative</li> </ul>
	G4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acte ou procédure sur un patient autre (erreur d'attribution)</li> <li>▪ Perte d'embryons et/ou des gamètes avec disparition définitive des chances de procréation pour le couple</li> <li>▪ Complications sévères liées au processus d'AMP avec hospitalisation supérieure à 7 jours et/ou incapacité fonctionnelle majeure</li> <li>▪ Risque de transmission par les gamètes d'affection(s) à morbidité sévère : affections transmissibles avec mise en jeu du pronostic vital</li> </ul>
	G5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Décès au cours du processus d'AMP</li> <li>▪ Incapacité fonctionnelle majeure et permanente</li> </ul>

\* : cas particulier : pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère seules les hospitalisations avec une durée supérieure à 24 heures sont à coter en G3

## 2.2 Aide à l'estimation de la gravité

		Gravité
<b>A/ Evénements relatifs aux membres du couple</b>		
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>B/ Evénements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux</b>		
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		
<b>C/ Evénements relatifs à la structure</b>		
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
<b>D/ Autres</b>		

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

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) ou son représentant

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<sup>er</sup> janvier 2012 et au 31 décembre 2012**

**Experts externes au 1<sup>er</sup> janvier 2012**

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 Le Bon, technicienne, 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**

Farida Mouka, 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 2012**

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 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 Benoit Schubert, médecin biologiste, Ecully  
Dr Jean-Paul Taar, médecin biologiste, clinique de la Dhuys, Bagnolet

#### **Membres de l'Agence de la biomédecine**

Annick Cohen Akénine, direction générale médicale et scientifique  
Dr Hervé Creusvaux, direction générale médicale et scientifique  
Farida Mouka, 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 :**

- 25 janvier 2012
- 22 mai 2012
- 10 octobre 2012

## Annexe III

**Compte-rendu de la réunion de la commission nationale d'AMP vigilance  
du 6 juin 2012**

**COMMISSION NATIONALE AMP VIGILANCE**

**Séance du mercredi 6 juin 2012**

---

*Sous la présidence du docteur Hélène GRANDJEAN*

---

## **Actualités de l'Agence de la biomédecine**

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE présente les principales actualités de l'Agence :

- nouveaux interlocuteurs au Ministère en charge de la Santé en raison du changement de Ministre ;
- nécessité du développement des pratiques de notification et de signalement des cas relevant de l'AMP vigilance, dans le contexte des crises sanitaires relatives au benfluorex (Mediator®) et aux prothèses mammaires PIP ;
- gestion des conflits d'intérêt pour les personnels de l'Agence de la biomédecine ainsi que tous les experts des groupes de travail ;
- modification du site Internet de l'Agence de la biomédecine.

Les données d'AMP vigilance confirment leur intérêt pour l'amélioration des pratiques et de la qualité et la sécurité des soins des personnes qui ont recours à l'AMP ou au don de gamètes.

### **Europe**

#### **Projet Soho V&S : Substances of human origin Vigilance & Surveillance**

- Dans le cadre de ce projet européen relatif à la vigilance tissus/cellules, l'Agence de la biomédecine a été en charge de la rédaction d'un guide sur l'AMP vigilance à destination des autorités compétentes. Ce guide servira de référence pour les différents pays qui doivent mettre en place l'AMP vigilance.

Par ailleurs, il a été précisé qu'il n'est pas prévu de constituer une commission AMP vigilance au niveau européen.

#### **Guide du conseil de l'Europe**

Au niveau du Conseil de l'Europe, la sixième édition du guide sur la sécurité et l'assurance qualité de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules, dont la rédaction est prévue entre 2013 et 2015, comportera un chapitre dédié sur l'AMP.

### Coding

Le système de code européen unique s'applique aux tissus/cellules au niveau de l'Union Européenne. Il constitue un élément essentiel pour la traçabilité et contribue à la lutte contre les trafics transfrontaliers. Il permet ainsi de localiser et d'identifier des produits à toutes les étapes, depuis l'obtention à partir du donneur jusqu'à la distribution au receveur. Ce code s'applique aux cellules reproductrices : gamètes et embryons, uniquement pour les dons avec tiers donneur.

Le code comporte un code don (qui comprend un code Iso pays, un code établissement et un numéro local de don) et un code produit (qui comprend un symbole indiquant le type de nomenclature utilisée, un code nature du produit, un numéro de lot et une date d'expiration).

### Promotion de l'AMP

En avril 2012, dans un contexte de « tourisme procréatif » situé en dehors du périmètre de la loi française, une femme française de 49 ans, mère de cinq enfants, seule, a eu un effet indésirable grave suite à un double don de gamètes en Espagne réalisé dans un délai de six mois après une chirurgie utérine. Son pronostic vital a été mis en jeu. La femme a donné naissance à deux jumeaux grands prématurés (à 29 semaines d'aménorrhée).

Face à cette observation clinique dramatique, les membres de la commission plaident en faveur d'un meilleur partage de l'information. Il s'agit de développer l'information du public, des patients et des couples sur les pratiques d'AMP et sur les risques associés ; de sensibiliser les professionnels de santé à l'importance de signaler à l'Agence de la biomédecine les événements indésirables survenus dans le cadre de grossesses avec AMP, que ces incidents soient ou non imputables à l'AMP ; et de débattre de ces observations au sein de la commission AMP vigilance.

Selon les textes réglementaires, il existe une obligation de déclaration des événements indésirables en AMP vigilance qui ne tient pas compte du lieu où l'AMP a été réalisée. Le fait que l'AMP ait eu lieu hors de France ne dispense donc pas les praticiens de déclarer au système d'AMP vigilance en cas d'événement indésirable. Pour le moment, la fiche d'AMP vigilance ne prévoit pas de recueillir l'information sur le lieu de l'AMP. Dans le cadre de la réflexion prévue sur l'évolution des outils de déclaration, ce point sera discuté.

## Règles de déontologie

La déclaration d'intérêts doit mentionner les liens d'intérêts, directs ou par personne interposée, que le déclarant a ou qu'il a eus pendant les cinq années précédant sa prise de fonction. Elle est actualisée à l'initiative du déclarant, et ce au moins une fois par an.

## Présentation du bilan annuel 2011 en vue de l'approbation (Dr Ann PARIENTE-KHAYAT)

Ann PARIENTE-KHAYAT présente les données chiffrées de ce rapport :

- 194 correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA) sont dénombrés pour 205 centres d'AMP ;
- Le nombre de déclarations d'AMP vigilance s'élève à 409 en 2011, contre 350 en 2010 ;
- 74 % des déclarations ont été saisies dans l'application système AMP vigie par les CLA, 26 % l'ont été par l'Agence de la biomédecine ;
- Dans 78 centres d'AMP déclarants, 333 effets indésirables et 76 incidents ont été rapportés ;
- La part des événements graves s'établit à 84 % ;
- Le délai moyen de déclaration à partir de la date de constatation s'élève à 82 jours (pour une fourchette comprise entre 0 jour et 487 jours) ;
- 92 % des événements indésirables signalés ont entraîné une hospitalisation, 1 décès a été rapporté ;
- 61 % des événements indésirables déclarés en 2011 sont relatifs à la stimulation ovarienne et 20 % sont relatifs à un geste clinique d'AMP.

Les principaux faits marquants sont les suivants :

- le décès d'une jeune femme de 34 ans atteinte d'un cavernome cérébral d'origine génétique suite à une insémination intra-utérine en lien avec une infertilité masculine ;

- un cas de méningite avec septicémie à E. Coli signalé au décours d'une ponction ovocytaire.

En 2012, l'Agence de la biomédecine souhaite :

- finaliser des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères (HSO), en lien avec les professionnels AMP et les sociétés savantes,
- finaliser des recommandations « thrombose et AMP » selon la méthode du consensus formalisé d'experts de la HAS,
- améliorer l'exhaustivité des signalements,
- réduire les délais des signalements,
- poursuivre le développement d'une culture du signalement.

Sur les différents points qui ont été présentés, les membres de la commission AMP vigilance émettent les observations suivantes :

- Il est rappelé qu'en vertu de la réglementation, les déclarations doivent être faites « sans délai » ; ceci concerne en particulier la partie A de la déclaration ;
- Lorsque survient un décès, même si celui-ci n'est pas directement imputable à l'AMP, il est préférable que le cas soit signalé dans le cadre de l'AMP vigilance. L'information sera précisée et discutée en termes d'imputabilité dans le rapport annuel ;
- Il est pertinent de déclarer les observations de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères au système d'AMP vigilance ;
- Il est nécessaire de faire preuve de davantage d'incitation et de fermeté auprès des CLA afin d'obtenir plus d'informations et de remontées de signalements ;
- Les centres qui ont déclaré peu ou pas d'incidents ne sont pas nécessairement les centres dans lesquels la part des incidents est la plus faible (cela témoigne plutôt du faible niveau de la culture du signalement dans ces centres) ;

- Des actions de communication doivent être dirigées vers les laboratoires d'insémination afin de les sensibiliser aux enjeux de l'AMP vigilance ;
- Il est nécessaire de mettre en place un protocole d'échange d'informations entre le niveau national et les ARS sur les incidents et les effets indésirables.

*Le rapport annuel est approuvé à l'unanimité par les membres de la Commission AMP Vigilance, sous réserve des modifications mineures demandées.*

### **Questions diverses**

Plusieurs chantiers sont en cours :

- finalisation des outils EPP/HSO,
- recommandations AMP et thrombose,
- évolutions de l'application AMP Vigie,

D'autres points sont portés à la connaissance de la commission :

- La *newsletter* AMP vigilance sera adressée à chaque centre d'AMP, au rythme de trois par an ;
- Une réunion des CLA est organisée par l'Agence de la biomédecine le 19 septembre 2012 en marge du congrès de la FFER au CNIT à la Défense.

# Annexe IV

## Présentation à des congrès scientifiques

Congrès annuel European Society of Human Reproduction and Embryology

■ 28th Annual Meeting - ESHRE 2012 - Istanbul, Turkey, 1-4 July 2012

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, European Union, guidelines

The input of a European project in ART vigilance: Soho V&S. Pariente-Khayat, A.; de Laubier A.; Fehily D.; Lemardeley, G.; Merlet, F.; Creusvaux, H

### **Introduction**

The European Union directives on tissues and cells (EUTCD) (2004/23/EC; 2006/17/EC and 2006/86/EC) required notification of serious adverse reactions and events (SARE) to competent authorities (CA). The scope of EUTCD includes Assisted Reproduction Technologies (ART). The Vigilance and Surveillance of Substances of Human Origin project (SOHO V&S) (Grant Agreement Number: 200091110) is a 3-year project aimed at supporting European Union Member States to implement effective vigilance and surveillance (V&S) systems for TC used in transplantation and in ART. SOHO V&S project follows the EUSTITE (European Union Standards and Training for the Inspection of Tissue Establishments) project (S. Sullivan, Vigilance and Surveillance EUSTITE Pilot Report, 2010). The Italian National Transplant Centre (CNT) is the coordinating partner with a 9 members-steering committee and 26 collaborating partners. Among 9 Work packages (WP), the Biomedicine Agency was responsible for the WP5 which is dedicated to V&S in ART.

### **Material and methods**

The WP5 aimed at identifying the specific issues and adapting the V&S tools developed by EUSTITE in the field of ART; drawing recommendations for the reporting of SARE with the final aim to provide EU CA with a Guidance on V&S in ART.

An Exploratory Workshop was held in June 2010 and was followed by a series of 3 working group meetings from October 2010 to March 2011 to draft the guidance. The exploratory workshop was attended by both Health Professionals and CA, with significant representation from the major professional society in the field in Europe, ESHRE (the European Society for Human Reproduction and Embryology) and a smaller group attended the drafting meetings in order to facilitate the drafting work. The SOHO exploratory workshop followed on from the vigilance pilot of the Eustite project and aimed at identifying the specific issues relating to V&S in ART.

Specific SARE issues and relevant literature in the ART field were reviewed and feedback was gathered from the EUSTITE project on the reporting and evaluation of SARE in this field. Special attention was given to limit the scope to V&S, while following good practices within quality systems. ART characteristics were pointed out and *ad hoc* recommendations were drawn up based on general consensus methodology.

### **Results**

A guidance document on V&S in ART in the EU was delivered. This guidance covers: terminology and definitions used in the EUTCD as understood in the context of ART; reporting recommendations for SARE related to ART; reporting and assessment tools adapted to ART vigilance. Good practices and management of quality in ART are outside the scope of this guidance. This guidance is intended for CA for V&S in ART or for T&C CAs in charge of ART in countries where no CA specifically dedicated to ART exists.

### **Conclusion**

This guidance document approved in September 2011, is part of the large European on-going SOHO project. It provides CA a common methodology and definitions in ART V&S. It is a noteworthy example of collaboration between EU CA and ART health professionals concurring in improving patient safety.

14<sup>èmes</sup> Journées Internationales de la Qualité Hospitalière & en santé (JIQHS) 26 et 27 novembre 2012, Paris La Villette

## **Thème 2 : Evènements indésirables en AMP Vigilance et place d'une agence sanitaire dans le retour d'expérience vers les professionnels de santé. A propos des erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons**

L'Agence de la biomédecine est responsable de la vigilance relative à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) de par la loi de la bioéthique de 2004. Cette vigilance réglementée de mise en place récente a pour objectif la réduction des risques et l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins des personnes qui ont recours à l'AMP. Pour atteindre cet objectif, l'Agence a développé une politique à l'attention des professionnels : analyse des évènements indésirables et plan de réduction des risques.

Les déclarations d'incidents ou d'effets indésirables sont enregistrées directement par les correspondants locaux d'AMP vigilance dans une application informatique dédiée AMP Vigie, facilitant leur exploitation.

Les informations traitées portent sur le type d'évènement ainsi que sur les résultats de l'investigation de l'évènement menées par les professionnels. Les évènements indésirables sont classés par typologie.

Toutes les causes ayant conduit ou pouvant conduire à une erreur d'attribution de gamètes ou d'embryons ont été :

- identifiées grâce aux signalements et aux investigations menées par les professionnels,
- classées selon un diagramme causes-effets,

Toutes les barrières de sécurité (prévention, récupération, atténuation) issues du retour d'expérience des centres d'AMP soumises à l'avis d'un groupe de professionnels complètent cette analyse.

Pour l'Agence, l'objectif de ce travail est de :

- aider les centres d'AMP à prévenir et à gérer ce type d'incident grave en cas de survenue
- informer les professionnels sur les actions protectrices face au risque
- capitaliser les informations sur ce type d'évènement
  
- faire des professionnels des acteurs clés du dispositif d'AMP vigilance
- donner du sens au dispositif de vigilance en AMP auprès des professionnels

:

## **Thème 3 : Outils de prévention du Syndrome d'Hyperstimulation ovarienne sévère (SHOS)**

Toujours dans un objectif d'accompagner les professionnels dans la prévention et la gestion des risques liés aux activités d'assistance médicale à la procréation, le pôle sécurité qualité de l'Agence de la biomédecine a entrepris une démarche d'élaboration d'outils d'évaluation des pratiques professionnelles dans la prévention et la prise en charge des Syndromes d'Hyperstimulation Ovarienne Sévère.

Un kit d'outils dont la construction a été élaborée avec la participation de professionnels, des sociétés savantes et d'un consultant permet aux professionnels des centres d'AMP d'évaluer leurs organisation et pratiques pour prévenir les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévère.

Il comprend :

- un guide d'utilisation
- un référentiel d'auto évaluation permettant de faire un état des lieux de l'organisation du centre de mesurer les écarts et de proposer un plan d'amélioration
- des outils de prévention du risque tels que : classification des SHOS, fiche d'aide à la décision
- des outils pour structurer et analyser : fiche de documentation d'un SHOS, fiche de conduite de revue de morbidité-mortalité (RMM), fiche de revue de cas, fiche de compte rendu périodique
- des outils de suivi du risque : fiche de calcul du taux survenue SHOS, fiche d'enregistrement des SHOS

Le kit a été testé par 15 centres d'AMP volontaires puis mis à disposition sur le site de l'Agence de la biomédecine.

Réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance  
CNIT La Défense

Mercredi 19 septembre 2012 salle Ampère 7-8 niveau A

Horaires	Thématique	Intervenants
09h30 - 10h00	Accueil	
10h00 - 11h00	Actualités Agence de la biomédecine	
10h00 - 10h05	Ouverture & Actualités	Dr Hervé Creusvaux Agence de la biomédecine
10h05 - 10h25	Bilan AMP vigilance Délais de déclaration	Dr Ann Pariente-Khayat Agence de la biomédecine
10h25 - 10h45	Fiche retour d'expérience "Erreurs d'attribution"	Gaëlle Lemardeley Agence de la biomédecine
10h45 - 11h00	Échanges avec la salle	
<b>Pause : 20 minutes</b>		
11h20 - 12h50	La parole aux professionnels Modérateurs : Dr Bernard Nicollet, Dr Françoise Merlet	
<b>11h20 - 11h50 : procédure de désinfection avant ponction ovocytaire</b>		
11h20 - 11h30	À propos d'un cas : méningite à <i>E. Coli</i>	Dr Albert Chouraqui Clinique de la Muette, Paris
11h30 - 11h40	Recommandations de désinfection (HCSP)	Rémy Collomp CHU Nice
11h40 - 11h50	Échanges avec la salle	
<b>11h50 – 12h20 : AMP en contexte viral</b>		
11h50 - 12h00	À propos d'un cas : prise en charge en circuit viral	Dr Catherine Patrat CHU Bichat
12h00 - 12h10	Analyse de risque	Dr Marianne Leruez-Ville CHU Necker
12h10 - 12h20	Échanges avec la salle	
<b>12h20 - 12h50 : Évaluation des pratiques professionnelles</b>		
12h20 - 12h30	La démarche pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères	Dr Georges Martin Sunnikan consulting
12h30 - 12h40	Utilisation des outils dans un centre d'AMP	Dr Géraldine Porcu Marseille
12h40 - 12h50	Échanges avec la salle	
12h50 – 13h00	Conclusion	Dr Hervé Creusvaux Pr Dominique Royère Agence de la biomédecine
13h00	Cocktail déjeunatoire	