

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

Année 2008

Direction médicale et scientifique

Pôle Sécurité-Qualité

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	2
I. INTRODUCTION.....	3
II. MISE EN PLACE DU DISPOSITIF DE VIGILANCE RELATIF A L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION	3
II-1 TEXTES REGLEMENTAIRES	3
II-2 MISE EN PLACE DE GROUPES DE TRAVAIL.....	5
II-3 DESIGNATION DES CORRESPONDANTS LOCAUX D'AMP VIGILANCE	6
II-4 ARTICULATION AVEC LES AUTRES SYSTEMES DE VIGILANCE SANITAIRE.....	7
II-5 FORMATION – INFORMATION	8
II-5-1 PARTICIPATION A DES REUNIONS REGIONALES D'INFORMATION SUR LE DISPOSITIF	8
II-6 PARTICIPATION AUX PROGRAMMES EUROPEENS.....	8
III. BILAN DES DECLARATIONS D'EVENEMENTS INDESIRABLES.....	9
III-1 ANALYSE DESCRIPTIVE DES CAS SIGNALES	9
III-2 CAS MARQUANTS	14
III-3 ACTIONS CORRECTIVES OU PREVENTIVES.....	15
IV. DISCUSSION	16
IV-1 SUR LES CAS ET LA MISE EN PLACE DU DISPOSITIF D'AMP VIGILANCE.....	16
IV-2 PERSPECTIVES POUR L'ANNEE 2009.....	17
V. CONCLUSION.....	17
ANNEXES	19

RÉSUMÉ

La mise en œuvre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) a été confiée à l'Agence de la biomédecine par la loi de bioéthique d'août 2004. Cette nouvelle vigilance porte sur les incidents relatifs aux gamètes, embryons, tissus germinaux utilisés à des fins thérapeutiques, et les effets indésirables chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. Il s'agit d'un système de vigilance transversal pouvant impliquer d'autres dispositifs de surveillance épidémiologique. Une phase test a commencé depuis février 2007.

Les textes réglementaires transposant les directives européennes ont été publiés en 2008, le législateur ayant prévu que l'ensemble du dispositif soit mis en place au plus tard fin décembre 2009. Ce rapport annuel d'AMP vigilance qui porte sur l'année 2008 est donc le premier après la publication du décret qui complète la mise en place du dispositif d'AMP vigilance.

Pour l'année 2008, le bilan des cas est le suivant. Au total, 206 déclarations d'AMP vigilance ont été rapportées à l'Agence de la biomédecine. Dans 82 % des cas, il s'agit d'effets graves. Parmi les faits marquants, 2 décès de patientes dans le cadre du processus d'AMP ont été déclarés à l'Agence de la biomédecine. Il s'agit d'un décès par dissection aortique d'une patiente porteuse d'un syndrome de Turner et prise en charge en don d'ovocytes et d'un décès chez une patiente en *postpartum* d'une hémorragie grave de la délivrance compliquée d'hématomes cérébraux et d'un œdème cérébral. De plus, des syndromes d'hyperstimulation ovarienne et de rares cas d'accidents thromboemboliques ont été rapportés. La notification de ces effets graves a motivé la mise en place d'actions de communication et d'études spécifiques afin de développer des actions correctives et de prévention.

Après la phase d'installation et de montée en charge du dispositif, les enjeux à venir sont de faire connaître le dispositif, de coordonner les actions menées avec les autres systèmes de surveillance et de vigilances sanitaires, de faciliter la déclaration par les professionnels notamment par la mise en place d'un système de notification en ligne et de favoriser le retour d'information vers les professionnels de santé et l'ensemble des acteurs concernés.

I. Introduction

La loi de bioéthique de 2004 a confié à l'Agence de la biomédecine la mission de suivre les activités d'assistance médicale à la procréation (AMP). 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 (AMP vigilance) (article L.1418-1 du Code de la santé publique).

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'assistance médicale à la procréation.

Conformément à l'article R.2142-42 du code de la santé publique issu du décret du 19 juin 2008^a, 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 est adressé au ministre chargé de la santé, ainsi qu'à la Commission européenne au plus tard le 30 juin de l'année suivante. Ce rapport qui porte sur l'année 2008 est donc le premier après la publication du décret qui complète la mise en place du dispositif d'AMP vigilance.

II. Mise en place du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation

II-1 Textes réglementaires

Depuis la directive européenne du 24 octobre 2006^b portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil (Art. R. 2142-21 du décret n°2006-1660 du 22 décembre 2006 relatif au don de gamètes et à l'AMP), il existe pour les professionnels de santé une obligation de notification à l'Agence de la biomédecine des événements indésirables qui surviennent dans le cadre du processus d'AMP. Dans ce contexte, depuis février 2007, l'Agence de la biomédecine a initié la mise en place du dispositif d'AMP vigilance dans le cadre d'une phase test et a ainsi recueilli des événements indésirables signalés par les professionnels de santé. Les centres d'AMP avaient été sollicités pour participer à cette phase test du dispositif. Cela a permis à l'Agence de la biomédecine d'évaluer le dispositif et de procéder aux ajustements nécessaires afin d'améliorer les outils mis en place.

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

^b Directive 2006/86/CE de la commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine

Un prototype de base de données développé sous Access permettant le recueil et le traitement des signalements a été mis en place avec la collaboration de la Direction des systèmes d'information de l'Agence. Le système de vigilance devra permettre à terme la déclaration en ligne directement par les correspondants locaux d'AMP vigilance.

La publication du décret en juin 2008 est venue compléter le dispositif d'AMP vigilance. L'Agence a été largement impliquée dans la préparation de ces textes juridiques, en participant à des réunions de travail avec la Direction générale de la santé.

Ce décret qui précise les définitions, les différents éléments du dispositif, le rôle des différents acteurs, les modalités de déclaration, les outils prévoit un délai de 18 mois après sa publication au Journal officiel pour mettre en place le dispositif, soit au plus tard au 21 décembre 2009.

Ainsi l'AMP vigilance comporte :

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

Conformément au décret du 19 juin 2008, un arrêté ministériel^c fixant les éléments contenus dans la fiche de signalement a été pris après avis de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine. De ce fait, une nouvelle fiche de signalement a été diffusée auprès des professionnels concernés et est disponible et téléchargeable sur le site internet de l'Agence de la biomédecine, à l'adresse suivante : <http://www.agence-biomedecine.fr/article/148>

Par ailleurs, les articles D. 2142-43 à D. 2142-46 du code de la santé publique issus du décret de juin 2008 prévoient les modalités de création d'une Commission nationale d'AMP vigilance dont le secrétariat sera assuré par l'Agence de la biomédecine. La Commission nationale du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation siège auprès de l'Agence de la biomédecine qui assurera son secrétariat.

^c Arrêté du 18 décembre 2008 fixant les éléments d'information relatifs au signalement d'un incident ou d'un effet indésirable dans le cadre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation publié au JO du 27 décembre 2008

Les missions de cette commission sont les suivantes :

- donner un avis sur le bilan des informations recueillies dans le cadre de ce dispositif ;
- proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et d'en évaluer les résultats ;
- à la demande du directeur général de l'agence, donner un avis sur les mesures prises ou à prendre afin d'éviter que les incidents ou effets indésirables ne se reproduisent ;
- adopter le rapport annuel du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation ;
- traiter toute question relative à la mise en œuvre du dispositif.

Le ministre chargé de la santé peut demander l'avis de la commission sur toute question ayant trait au domaine de sa compétence.

La commission comprend 4 membres de droit (le directeur général de la santé, la directrice de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et la directrice générale de l'Agence de la biomédecine) et 15 membres^d nommés par le ministre chargé de la santé, en raison de leurs compétences respectives dans les différents domaines, pour une durée de quatre ans renouvelable.

A l'exception de la personne proposée par le directeur général de l'Institut de veille sanitaire, ainsi que de la personne représentant les associations d'usagers du système de santé, les 15 membres sont nommés sur proposition de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine. Le président et le vice-président sont nommés par le ministre chargé de la santé parmi les membres.

Cette commission devrait être nommée d'ici la fin de l'année 2009.

II-2 Mise en place de groupes de travail

Afin de faciliter la mise en place du dispositif, il a été mis en place un groupe de travail externe et un groupe projet interne.

Un groupe de travail externe "AMP vigilance" composé d'experts biologistes et gynécologues-obstétriciens dans le domaine de l'AMP a été mis en place depuis septembre 2005. Ses membres sont issus du secteur hospitalier public, privé et PSPH (participant au service public hospitalier).

Pour l'année 2008 le groupe de travail s'est réuni 3 fois à l'Agence de la biomédecine et a été sollicité pour contribuer à la réflexion et à l'expertise par messagerie.

^d 2 personnes responsables mentionnées à l'article L. 2142-3-1 ; 2 personnes en raison de leurs compétences dans le domaine du recueil, de la préparation, de la conservation et de la mise à disposition de gamètes ou tissus germinaux ; 2 personnes en raison de leurs compétences 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 personnes exerçant les fonctions de correspondant local d'AMP vigilance ; un médecin ou un pharmacien inspecteur de santé publique ; une personne représentant les associations d'usagers du système de santé ayant fait l'objet d'un agrément au niveau national

En 2008, les membres du groupe de travail ont été sollicités par le pôle sécurité qualité de l'Agence de la biomédecine pour expertiser un total de 72 signalements d'AMP vigilance.

Les membres ont aussi été impliqués dans l'élaboration des outils nécessaires à la mise en place du système, notamment :

- la procédure de signalement des événements indésirables par les professionnels,
- la typologie des événements indésirables à déclarer à l'Agence de la biomédecine,
- l'échelle de gravité et d'imputabilité,
- la fiche de signalement des événements indésirables.

La composition du groupe de travail et les comptes-rendus de ces 3 réunions de travail sont présentés en annexe du rapport.

Par ailleurs, un groupe projet interne comprenant des membres des directions suivantes de l'Agence de la biomédecine, direction des systèmes d'information, direction de la communication, direction médicale et scientifique et direction juridique, a été mis en place depuis février 2008. Les objectifs de ce groupe sont de développer les outils de recueil, les systèmes d'information en veillant à la dimension de contrôle et de qualité des données. En particulier, ce groupe a élaboré les spécifications du cahier des clauses techniques particulières (CCTP) de la future application informatique et a participé à la rédaction du dossier de déclaration du fichier à la CNIL.

En 2008, ce groupe de travail a été réuni 4 fois.

II-3 Désignation des correspondants locaux d'AMP vigilance

Conformément aux textes juridiques, 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.

Les compétences et les missions du correspondant local sont définies par les articles R.2142-48 et R.2142-49 du décret.

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

Dès la publication du texte au JORF, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a adressé une lettre aux directeurs des établissements pour les informer de la mise en place du dispositif et leur demander de désigner le correspondant local d'AMP vigilance et de nous transmettre ses coordonnées.

Fin 2008, le réseau d'AMP vigilance comprend 183 correspondants locaux d'AMP vigilance identifiés, nommés pour les 220 centres d'AMP enregistrés au niveau de la direction juridique de l'Agence, ce qui correspond à 83 % des centres. Ces données sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau I – Correspondants locaux d'AMP vigilance

	Centres clinico-biologiques	Laboratoires ne pratiquant que l'insémination artificielle conjugale (IAC)	Total
Correspondants locaux d'AMP vigilance	85	98	183
Nombre de centres	111	109	220

II-4 Articulation avec les autres systèmes de vigilance sanitaire

Conformément au décret du 19 juin 2008, le dispositif d'AMP vigilance doit s'articuler avec les autres systèmes de vigilance sanitaire, notamment la pharmacovigilance pour les médicaments, la biovigilance pour les produits thérapeutiques annexes (PTA) et la matériovigilance pour les incidents de dispositifs médicaux et de matériels qui relèvent de la compétence de l'Afssaps.

Une coordination est aussi effectuée avec les autres systèmes de surveillance, suivi à long terme des personnes ayant recours à l'AMP et des enfants issus de l'AMP, suivi des donneuses d'ovocytes, registre FIV.

L'Agence de la biomédecine a donc sollicité le directeur général de l'Afssaps afin de mettre en place des procédures de partage et d'échanges de données.

II-5 Formation – Information

II-5-1 Participation à des réunions régionales d'information sur le dispositif

A l'initiative de la DRASS Aquitaine, le pôle sécurité qualité a participé avec l'Afssaps à une réunion sur les vigilances sanitaires à Bordeaux le 26 novembre 2008.

Les professionnels des régions Aquitaine, Limousin, Midi Pyrénées et Poitou-Charentes ont été réunis sur les thèmes de l'AMP vigilance et de la biovigilance.

Cette journée animée par le directeur régional des affaires sanitaires et sociales et le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation d'Aquitaine a permis de faire mieux connaître le dispositif aux professionnels et de répondre à leurs questions sur un mode interactif.

Le programme de cette journée est présenté en annexe.

II-5-2 Participation à des actions de formation

Le dispositif d'AMP vigilance a été présenté aux professionnels à plusieurs occasions dans le cadre d'enseignements universitaires (Master Pro 2 « Vigilance et sécurité sanitaire » - Paris 5 et Master Pro 2 « biologie de la reproduction » Paris 5).

Par ailleurs, l'Agence a participé à un atelier consacré à l'AMP vigilance dans le cadre du congrès annuel de la FFER (fédération française d'études de la reproduction) le 17 septembre 2008. Cet atelier destiné aux professionnels de santé de l'AMP était organisé par 2 sociétés savantes, le Blefco (biologistes des laboratoires d'études de la fécondation et de la conservation de l'œuf) et le Geff en collaboration avec l'Agence de la biomédecine.

II-6 Participation aux programmes européens

Parallèlement à la transposition des directives, le projet EUSTITE (European Union Standards and Training for Inspection of Tissues Establishments) a été mis en place depuis décembre 2006 à l'initiative de la Commission européenne en collaboration avec 11 États membres de l'Union Européenne et l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Ce projet, d'une durée de 3 ans, a pour objectifs :

- de promouvoir la standardisation des pratiques dans l'inspection des établissements de tissus
- de développer un système de notification et de gestion des incidents et réactions indésirables graves survenant avec des tissus et cellules dans l'Union européenne.

Quatre réunions « vigilance et surveillance Medical Advisory Committee » (V&S Mac) ont eu lieu depuis le début du projet auxquelles l'Agence de la biomédecine a participé.

Un document visant à fournir des outils pour la définition et la classification des incidents et réactions indésirables graves et un modèle pour la notification et la gestion des événements (« Tools for vigilance and Surveillance of human tissues and cells ») a été élaboré. Au cours de l'année 2008, ce document a été soumis aux participants du projet pour avis et validation.

Ce document présente des outils destinés à implémenter la vigilance et la surveillance des tissus et cellules en accord avec les exigences de la directive 2004/23/EC et de la directive 2006/86/EC.

Afin de tester ces outils, une phase pilote a démarré en juillet 2008 pour une durée de 1 an. Un rapport trimestriel des événements indésirables et un rapport final doivent être élaborés et transmis au coordinateur de la phase pilote.

Une réunion de travail visant à organiser la phase pilote a eu lieu à Rome en juin 2008.

Un premier rapport trimestriel a été élaboré et transmis par le pôle sécurité-qualité au coordinateur de la phase Pilote (S. Sullivan) en octobre 2008 dans lequel 4 incidents et 10 effets indésirables graves ont été notifiés.

III. Bilan des déclarations d'événements indésirables

III-1 Analyse descriptive des cas signalés

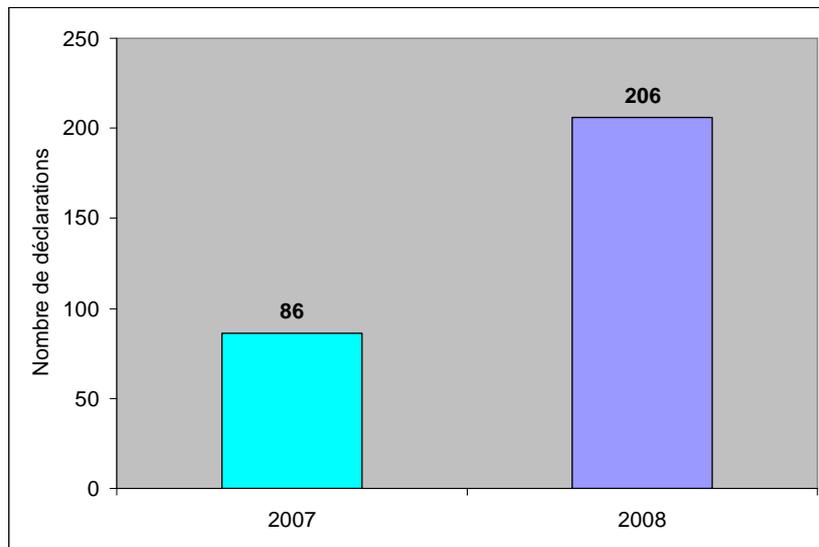
III-1-1 Fréquence des signalements d'AMP vigilance

L'Agence de la biomédecine a reçu 206 déclarations d'AMP vigilance relatives à des événements indésirables survenus en 2008.

Depuis la mise en place du dispositif d'AMP vigilance en février 2007, 53 % des centres clinico-biologiques (n = 59) et 1 % (n = 1) des laboratoires d'IAC ont déclaré au moins une fois un événement indésirable. En outre, 27 centres qui n'avaient pas déclaré en 2007 ont fait au moins une déclaration en 2008. En revanche, 7 centres qui avaient déclaré en 2007 n'ont pas fait de nouvelle déclaration en 2008.

En 2008, 53 centres d'AMP répartis dans 20 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance (excepté la Bourgogne, Basse Normandie, Martinique, Réunion, Guyane).

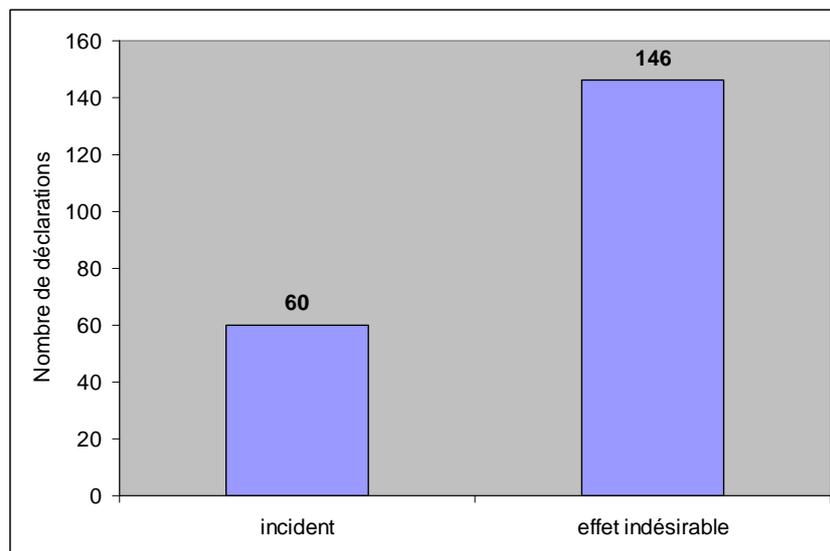
Figure III-1-1 : Nombre de déclarations d'AMP vigilance – évolution en 2007 et 2008



Le nombre de déclarations a plus que doublé en 2008 par rapport à 2007.

Dans 71 % des cas rapportés en 2008 en AMP vigilance il s'agissait d'effets indésirables observés chez les patients versus 56 % en 2007.

Figure III-1-2 : Nombre d'incidents et d'effets indésirables déclarés en AMP vigilance en 2008^e

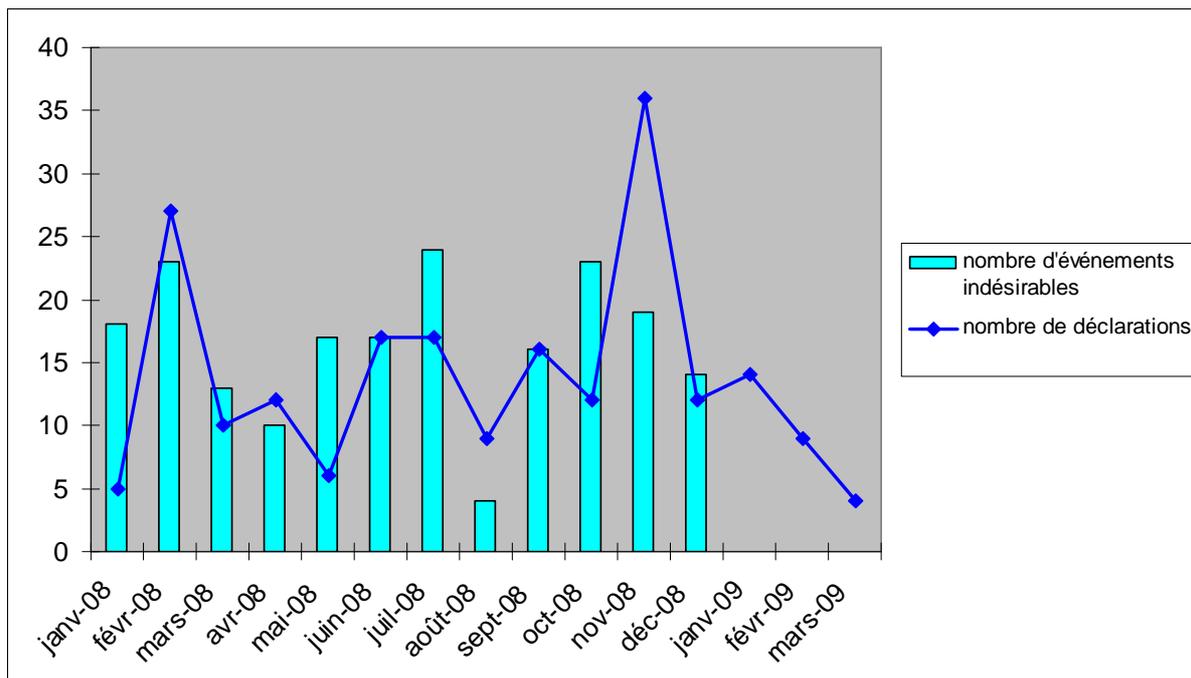


^e Les déclarations sont comptabilisées par rapport à la date de survenue de l'événement et non par rapport à la date de notification, certaines déclarations ayant pu être recueillies début 2009.

Figure III-1-3 : Distribution des événements indésirables / déclarations d'AMP vigilance en 2008

La distribution des événements indésirables au cours de l'année 2008 est présentée par rapport à la date de survenue de l'événement.

La distribution des déclarations au cours de l'année 2008 est présentée par rapport à la date de notification à l'Agence de la biomédecine.



Il existe un délai de déclaration plus ou moins important par rapport à la survenue de l'événement indésirable.

III-1-2 Distribution des signalements en fonction de la gravité

La gestion des signalements par l'Agence est basée sur le niveau de gravité^f des événements.

^f Conformément à l'Art. R. 2142-41 du Code de la santé publique, un effet grave est défini comme tout effet 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.

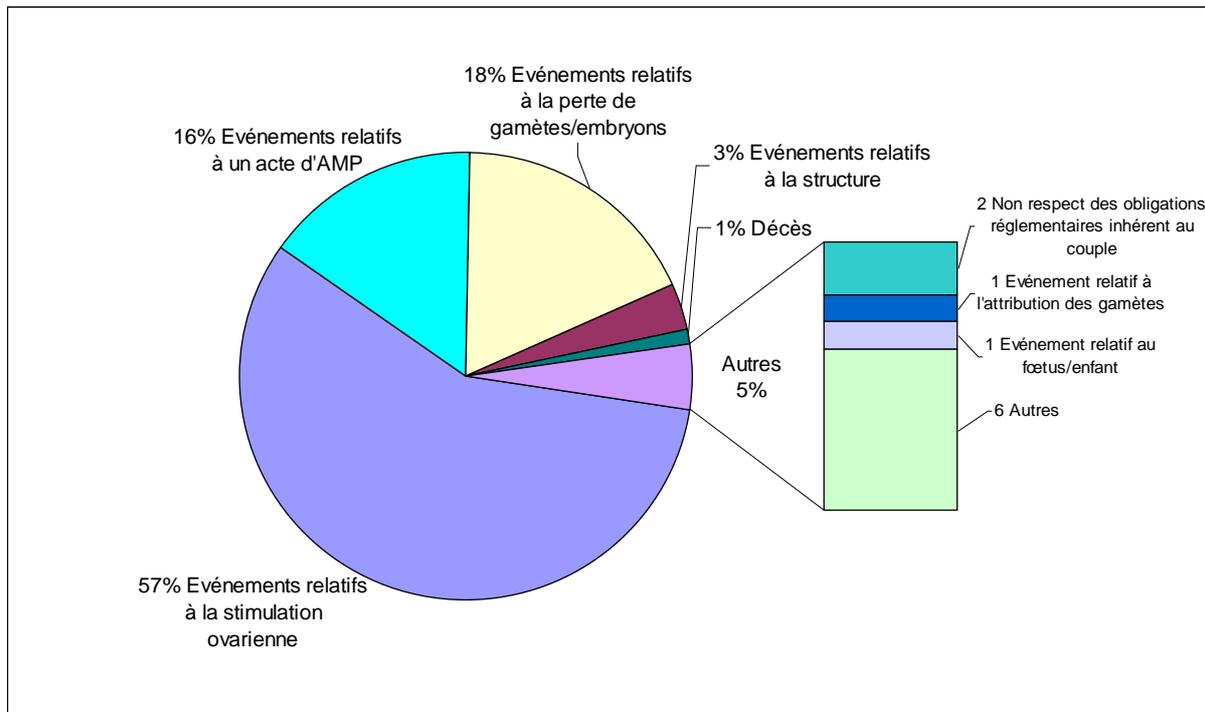
Il est prévu de mettre en place un système de score de criticité des événements (Gravité x Fréquence) pour prioriser les actions à mener.

Tableau III-1-2 : Répartition des déclarations en fonction de la gravité de l'événement indésirable

Année 2008	NON GRAVE		GRAVE		
	1	2	3	4	5
Niveau de gravité					
n	14	24	123	43	2
Pourcentage	7 %	12 %	60 %	21 %	1 %

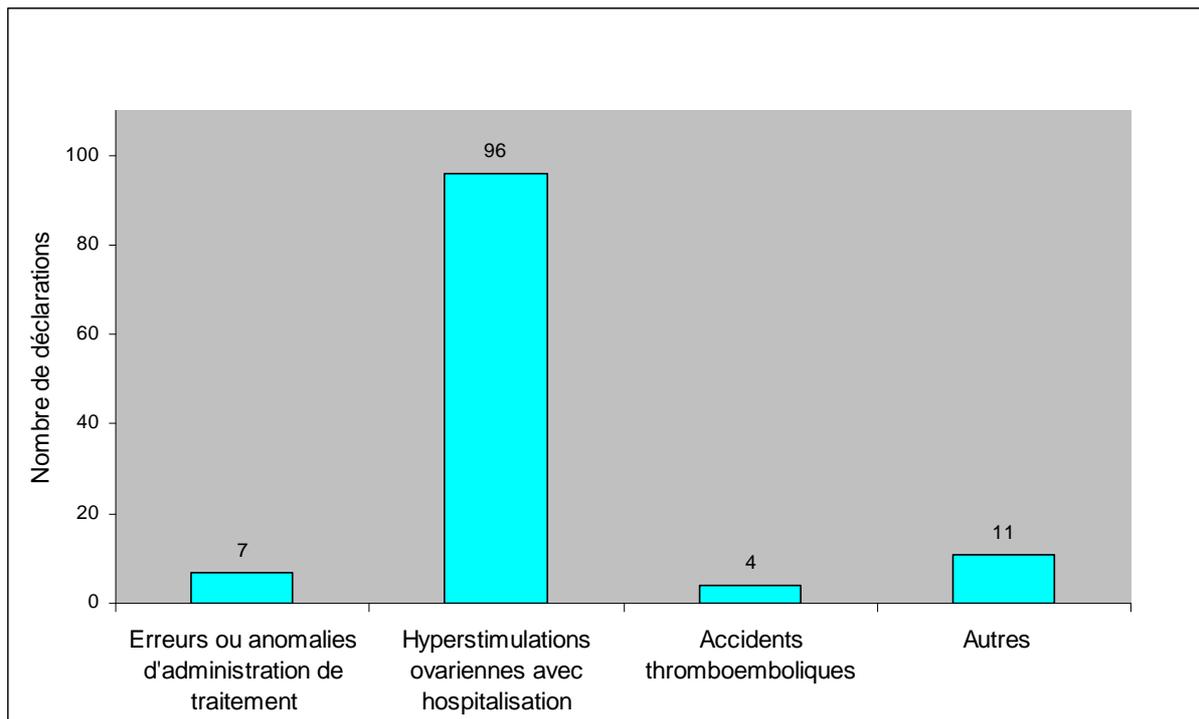
En termes de gravité, 82 % des effets rapportés sont des effets graves (G3, G4, G5). En outre, 2 décès (G 5) de patientes dans le cadre du processus d'AMP ont été déclarés à l'Agence de la biomédecine. Il s'agit d'un décès par dissection aortique d'une patiente porteuse d'un syndrome de Turner et prise en charge en don d'ovocytes et d'un décès chez une patiente en *postpartum* d'une hémorragie grave de la délivrance compliquée d'hématomes cérébraux et d'un œdème cérébral.

Figure III-1-2 : Distribution des événements indésirables survenus en 2008 selon la typologie



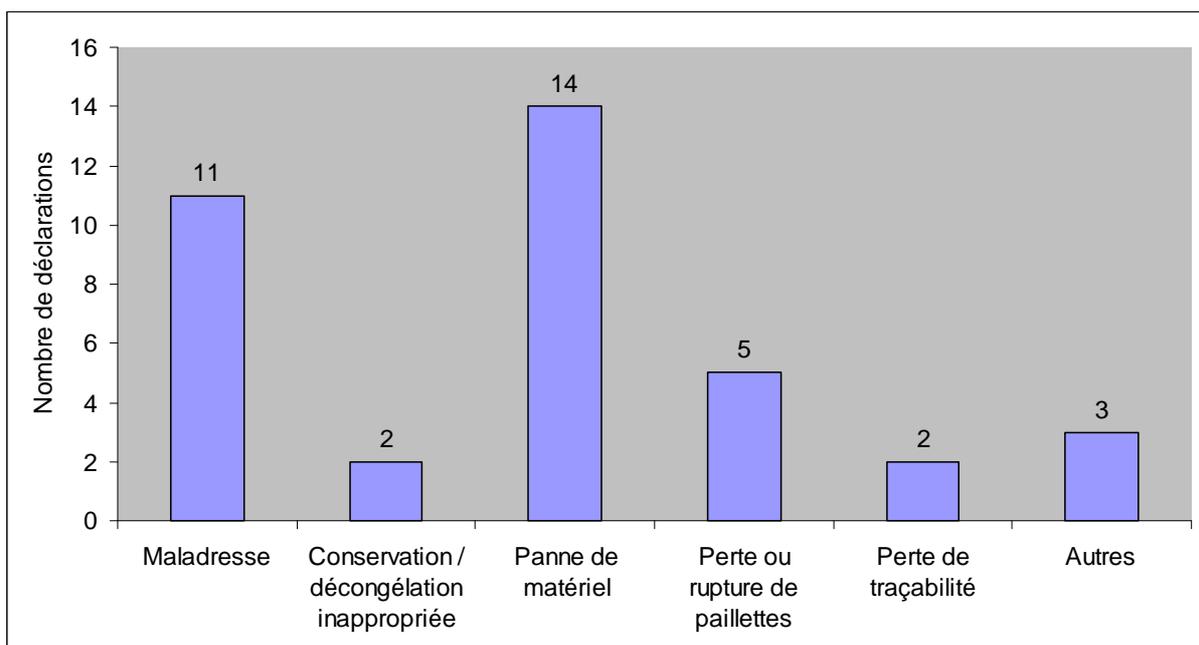
- 57 % des événements indésirables survenus en 2008 concernaient des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 118). Ces événements sont répartis de la manière suivante :

Figure III-1-3 : Événements indésirables associés à la stimulation ovarienne (n = 118)



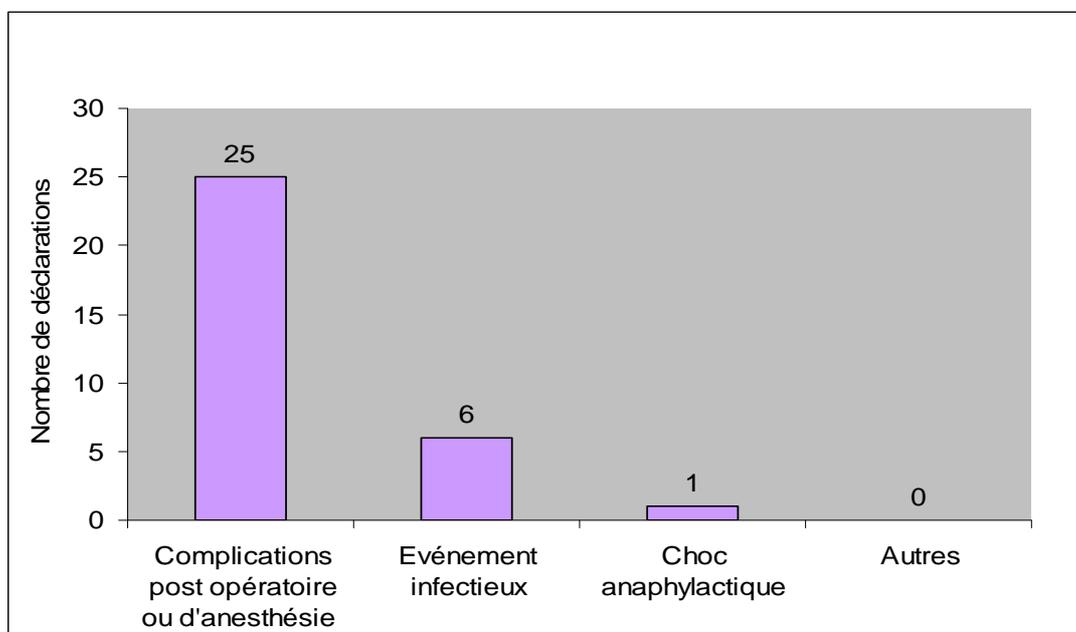
- 18 % des événements indésirables survenus en 2008 concernaient des événements relatifs à la perte ou destruction accidentelle des gamètes ou embryons (n = 37). Ces événements sont répartis de la manière suivante.

Figure III-1-4 : Événements indésirables associés à une perte de gamètes/embryons (n = 37)



- 16 % des événements indésirables survenus en 2008 concernaient des événements relatifs à un acte d'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...) (n = 32). Ces événements sont répartis de la manière suivante.

Figure III-1-5 : Événements indésirables associés à un acte d'AMP (n = 32)



III-2 Cas marquants

Les événements marquants en 2008 pour lesquels des actions correctives ou préventives ont été mises en place sont les suivants :

- défectuosité d'électrovanne de congélateur d'embryons (Minicool™, Freezal™)
- cas d'hémopéritoine. Une vingtaine de cas ont été rapportés dans l'année et dans certains cas un rôle possible des aiguilles de ponction a été évoqué.
- syndromes d'hyperstimulation ovarienne
- survenue d'accidents thromboemboliques au cours du processus d'AMP. Six cas d'accidents thromboemboliques ont été rapportés dont 2 pour lesquels il était mentionné la présence d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne associé.
- décès par dissection aortique en juin 2008 d'une patiente atteinte d'un syndrome de Turner après prise en charge en don d'ovocytes
- À la suite d'une lettre adressée en octobre 2008 à la ministre de la santé, par la famille d'une patiente décédée en novembre 2007 d'un accident vasculaire cérébral dans le cadre d'une

AMP, il a été décidé de modifier l'information délivrée dans le guide de l'assistance médicale à la procréation, à l'occasion d'une prochaine réédition (guide téléchargeable à l'adresse suivante : <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/doc/GuideAMP2008.pdf>). Ce guide conçu et diffusé depuis janvier 2008 par l'Agence de la biomédecine est destiné aux personnes qui s'engagent dans une démarche d'AMP. Il comporte notamment des informations sur les risques de l'AMP, présentés en effets indésirables et en complications liées au geste chirurgical et à une hyperstimulation ovarienne.

III-3 Actions correctives ou préventives

Après analyse, certains signalements 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 et l'alerte et la diffusion d'une information.

Les actions correctives et préventives mises en place par les centres d'AMP sont, le plus souvent, un changement dans leurs procédures ou la mise en place de nouvelles procédures. Cette action entre dans le cadre d'une démarche qualité.

Du fait de l'expertise des cas rapportés, les actions suivantes ont été mises en place par l'Agence de la biomédecine.

Pannes de congélateurs d'embryons : plusieurs signalements d'incidents relatifs à des pannes de congélateurs d'embryons ont été déclarés à l'Agence de la biomédecine. Ces déclarations ont été transmises à l'unité de matériovigilance de l'Afssaps. Ces incidents ont été expertisés par le fabricant à la demande conjointe de l'Afssaps et de l'Agence de la biomédecine. Le laboratoire fabricant a procédé au remplacement de l'électrovanne de l'ensemble des centres utilisateurs.

Syndrome de Turner : à la suite d'un décès par dissection aortique d'une patiente porteuse d'un syndrome de Turner enceinte après don d'ovocytes, une lettre de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a été adressée à tous les centres d'AMP en mars 2008. Cette lettre comprenait une présentation détaillée de l'événement, une synthèse de la bibliographie et un rappel des recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) dans le cadre du protocole national de diagnostic et de soins, janvier 2008. Cette lettre est présentée en annexe.

En raison de la survenue d'un 2^{ème} décès en juin 2008 dans un contexte de pathologie similaire, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine a sollicité l'expertise du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) pour faire le point sur les cas, les facteurs de risque, et déterminer s'il y a lieu de proposer des mesures complémentaires aux recommandations de la HAS en termes d'indication et de surveillance des patientes. Le CNGOF a mis en place un groupe de travail pluri-institutionnel et pluridisciplinaire auquel l'Agence de la biomédecine a participé.

Des recommandations de pratique clinique ont été élaborées au cours de l'année 2008 et finalisées et diffusées en 2009.

Le texte de ces recommandations « syndrome de Turner et grossesse » est disponible en français et en anglais sur les sites internet du CNGOF (<http://www.cngof.asso.fr/>) et de l'Agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr/agence>).

Complications thromboemboliques : le signalement d'événements indésirables à type de complications thromboemboliques artérielles et veineuses dans le cadre de l'AMP a motivé l'expertise des cas dans le cadre du groupe de travail AMP vigilance et la mise en place d'une réflexion avec des experts en hémostase en décembre 2008.

Syndrome d'hyperstimulation ovarienne : du fait de la fréquence observée des syndromes d'hyperstimulation ovarienne parmi les cas rapportés, le groupe de travail AMP vigilance a mis en place une expertise et a souhaité la réalisation d'une étude *ad hoc* pour faire le point sur la bibliographie disponible, et déterminer les facteurs de risque.

Hémopéritoine et aiguilles de ponction : une réunion de travail a été organisée par l'Afssaps en décembre 2008 avec le laboratoire fabricant.

Il a été décidé de mettre en place les mesures suivantes :

- rédaction d'une notice d'utilisation par le fabricant avec notamment des recommandations quant à la conservation des aiguilles en cas d'incident et la conservation du n° du lot du dispositif médical utilisé ;
- mise en place d'une étiquette de traçabilité par le fabricant
- rédaction de « questions type » à poser au déclarant à réception d'un signalement d'incident pouvant impliquer des aiguilles de ponction

IV. Discussion

IV-1 Sur les cas et la mise en place du dispositif d'AMP vigilance

L'AMP vigilance est une nouvelle vigilance sanitaire réglementée. Il s'agit d'une vigilance centrée sur un processus et de ce fait avec une dimension transversale forte.

Comme les autres vigilances, l'objectif général de ce dispositif de vigilance est de recueillir et d'analyser les effets indésirables et les incidents afin d'améliorer les pratiques et d'optimiser la sécurité du patient. Du fait de la publication du décret qui finalise l'installation du dispositif, on a assisté à une montée en charge des déclarations d'AMP vigilance, témoin d'une appropriation progressive de l'outil par les professionnels de santé. Parmi les cas rapportés, on observe une forte proportion de cas graves et de cas pour lesquels une autre vigilance sanitaire est aussi concernée. Ce constat probablement lié au type de vigilance transversal renforce la nécessité de mettre en place une coordination efficace avec les systèmes de vigilance sanitaire afin d'améliorer la gestion des cas et de faciliter la tâche des déclarants.

IV-2 Perspectives pour l'année 2009

Pour l'année 2009, les objectifs et perspectives de travail ont été présentés aux membres du groupe de travail AMP vigilance. Il s'agit de finaliser le développement de l'application informatique qui permettra une déclaration en ligne et une meilleure gestion des cas. Une déclaration du fichier à la CNIL est prévue.

L'Agence de la biomédecine va poursuivre son programme de participation à des réunions régionales ou interrégionales relatives à l'AMP vigilance avec les professionnels concernés, en réponse aux demandes des différents acteurs, professionnels et services déconcentrés de l'État.

Afin de faciliter la mise en place du dispositif, il est prévu de rédiger un guide d'aide à la mise en place du dispositif : aide au remplissage, rappel des textes, rôles, missions, coordination.

S'agissant de la coordination avec les autres dispositifs de vigilances sanitaires, une procédure d'échanges des données va être élaborée avec les différents services de l'Afssaps concernés.

Il est prévu de rédiger une brochure sur le dispositif d'AMP vigilance à l'attention des services déconcentrés de l'État, des établissements de santé, des professionnels concernés, ...

Conformément aux dispositions du décret, la commission nationale d'AMP vigilance va être mise en place après nomination des membres, rédaction du règlement intérieur et programmation des réunions.

V. Conclusion

Ce rapport relatif à l'activité du dispositif d'AMP vigilance est le premier depuis la publication du décret de juin 2008 qui complète le dispositif réglementaire d'AMP vigilance.

Il met en évidence la montée en charge du système et souligne les enjeux à venir, en s'appuyant sur les leviers susceptibles de faciliter l'appropriation par les professionnels, en particulier la déclaration en ligne et le retour d'information vers les déclarants.

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.

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.

ANNEXES

Annexe 1

Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres

Compte-rendu des groupes de travail externe AMP vigilance, réunions du 10 janvier 2008, 3 juillet 2008 et du 15 octobre 2008

Annexe 2

Composition du groupe de travail interne

Annexe 3

lettre d'information syndrome de Turner

Annexe 1

Composition du groupe de travail AMP vigilance : liste des membres

Compte-rendu des groupes de travail externe AMP vigilance, réunions du 10 janvier 2008, 3 juillet 2008 et du 15 octobre 2008

Liste des membres du groupe de travail AMP vigilance

Experts externes

Dr Alain Bourguignat, MCU CHU Starsbourg

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

Pr Pierre Jouannet, PU-PH Cochin (AP-HP)

Dr Lionel Larue, médecin gynécologue, groupe hospitalier Diaconesses-Croix Saint-Simon, Paris

Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)

Dr Bernard Nicollet, médecin gynécologue, clinique du Val d'Ouest, Ecully

Dr Aline Papaxanthos, médecin biologiste, CHU Bordeaux

Pr Christophe Roux, PU-PH, Besançon

Pr Dominique Royère, PU-PH, CHU de Tours

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

Membres de l'Agence de la biomédecine

Dominique Dautricourt, direction de la communication

Dr Hervé Creusvaux, direction médicale et scientifique

Sabrina Di Costanzo, direction médicale et scientifique

Sandrine Fauduet, direction de la communication

Gaëlle Lemardeley, direction médicale et scientifique

Dr Françoise Merlet, direction médicale et scientifique

Dr Ann Pariente-Khayat, direction médicale et scientifique

Dr Taraneh Shojaei, direction médicale et scientifique

Pr François Thépot, direction médicale et scientifique

Nigel Strang, direction des systèmes d'information

Thomas Van Den Heuvel, direction juridique

Direction médicale et scientifique

Dossier suivi par
Gaëlle Lemardeley
Pôle Sécurité Qualité
Tel. : 01 55 93 65 22
Fax : 01 55 93 69 36
gaelle.lemardeley@biomedecine.fr
Réf. GLE/SG/39-08

Membres du Groupe de travail externe
AMP-Vigilance

Saint-Denis, le 18 mars 2008

GROUPE DE TRAVAIL AMP VIGILANCE

Réunion du 10 janvier 2008

Compte-rendu

Présents :

Dr Jacques DE MOUZON

Pr Dominique ROYERE

Pr Christophe ROUX

Dr Alain BOURGUIGNAT

Dr Jacqueline MANDELBAUM

Dr Bernard NICOLLET

Dr Aviva DEVAUX

Dr Jean-Paul TAAR

Mme Nadège GROLLEAU-
VELAZQUEZ

Pr Pierre JOUANNET

Dr Claude GIORGETTI

Dr Lionel LARUE

Dr François THEPOT

M. Nigel STRANG

Mme Marina ROCHE

Mme Gaëlle LEMARDELEY

Mme Taraneh SHOJAEI

Dr Hervé CREUSVAUX

Excusés :

Dr Françoise BAYOUMEU

Dr Michèle AGGOUNE

Dr Françoise MERLET

Mme Ylana CHALEM

M. François AUBIN

Dr Thérèse HORNEZ

Dr Philippe FOURCHTEIN

M. Thomas VAN DEN HEUVEL

Point 1: Bilan des signalements AMP vigilance sur 1 an

Entre février et décembre 2007, l'Agence de la biomédecine a reçu 70 signalements provenant de 30 centres d'AMP.

Les types de signalements les plus fréquemment rencontrés sont :

- Les hyperstimulations ovariennes (18/70)
- Les erreurs ou anomalies d'administration (9/70)
- Les complications opératoires ou d'anesthésie (8/70)
- Les incidents de matériels (8/70)

Il y a également eu deux déclarations de décès au cours du processus d'AMP.

Sur les 102 centres clinico-biologiques, 79 ont désigné un correspondant local d'AMP vigilance (27/79 sont également coordinateurs)

Sur les 111 laboratoires d'IAC, 84 ont désigné un correspondant local d'AMP vigilance.

Avis du groupe de travail :

Le nombre de déclarations est largement sous-évalué. La déclaration en vigilance n'est pas encore culturelle. Il est important d'informer les centres de l'intérêt du dispositif AMP vigilance.

Une question se pose : Pourquoi n'y a-t'il pas de déclarations dans les autres types d'AMP que la FIV? Faudrait-il avoir une typologie en fonction du type d'AMP?

Point 2 : Analyse des événements indésirables

❖ Les Hyperstimulations ovariennes (HSO) (Cf. Diaporamas)

Il existe environ 1% d'hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation.

La question se pose de savoir si les hyperstimulations ovariennes entrent dans le champ du suivi de la tentative (évaluation) ou bien dans celui de l'AMP vigilance, ou bien dans les deux. Dans ce dernier cas, il faudrait déterminer un seuil de gravité à partir duquel l'HSO serait signalée en AMP vigilance.

De manière générale, il a été dit que la manière de signaler doit être simple et claire. Cependant, les avis sont partagés au sein du groupe de travail.

Avis du groupe de travail :

- **Pour certains, les HSO devraient être signalées uniquement dans le registre FIV.** Il est proposé de rajouter l'item HSO dans la fiche tentative dans la partie "Complications" et une case "déclaration en AMP vigilance O/N". Dans ce cas, deux problèmes se posent :

- Nous ne sommes pas certains d'avoir l'information si l'HSO survient après l'envoi de la fiche tentative à l'Agence.
- Les HSO n'arrivent pas seulement en FIV mais aussi lors des inséminations qui elles ne sont pas comprises dans la fiche tentative.

- **Pour certains, les HSO doivent être signalées en AMP vigilance.** En effet, ce n'est pas parce que c'est un événement qui est attendu dans 1% des cas qu'il faut le tolérer. Le recueil des HSO par les fiches d'AMP vigilance doit permettre d'évaluer la fréquence de cet événement, cependant les déclarations ne sont pas exhaustives.

- **Pour certains, les HSO peuvent être déclarées dans la fiche FIV et en AMP vigilance à partir d'un certain seuil de gravité.** En effet, il est précisé que l'HSO « banale » avec 2 à 4 jours d'hospitalisation sans complications particulières ne devrait pas être déclarée en AMP vigilance car c'est un événement indésirable mais attendu avec une prévalence connue. Par contre, les complications graves devraient être déclarées. Dans ce cas, il faudrait définir un seuil de gravité à partir duquel une HSO doit être déclarée en AMP vigilance.

La question se pose toujours de savoir si l'on doit élaborer une fiche spécifique que les centres rempliraient en parallèle de la fiche de signalement pour éviter d'interroger les centres à chaque fois.

Action à entreprendre par l'ABM : Il faudrait se renseigner sur l'existence d'éventuels travaux de société de gynécologie sur l'hyperstimulation ovarienne.

- ❖ Décès au décours d'une césarienne d'une patiente atteinte du syndrome de Turner ayant bénéficié d'un don d'ovocyte (Cf. Diaporamas)

Le cas a été représenté par le Pr.Jouannet. Suite à cet incident une analyse du décès de type revue de mortalité morbidité a été réalisée au sein du centre. Une publication de ce cas est prévue. Les conclusions de cette analyse sont les suivantes:

- Les recommandations de l'ASRM sont considérées comme insuffisantes car elles ont été suivies et n'ont pas permis d'éviter cet événement.
- l'équipe ne voit pas quelle action supplémentaire aurait pu être mise en œuvre mise à part un bilan cardiaque préalable dans leur centre.
- L'accouchement aurait éventuellement pu être déclenché prématurément si des complications étaient craintes.

La patiente était très bien informée lors de la prise en charge en don d'ovocyte et a préféré prendre le risque. Le risque de dissection aortique est plus connu pour le syndrome de Marfan.

Une information de ce cas a été diffusée à tous les centres d'AMP via le bilan de la phase test AMP vigilance.

Avis du groupe de travail :

Il faudrait alerter les centres du risque encouru par les patientes atteintes du syndrome de Turner, éventuellement recommander de faire une échographie transoesophagienne et recommander le transfert d'un seul embryon. Le bilan cardiaque doit être complet.

Un retour doit être effectué vers les centres qui pratiquent le don d'ovocytes. Une saisine de la HAS pour l'élaboration de recommandations professionnelles pourrait être envisagée.

Action à entreprendre par l'ABM : Préparer un courrier d'information à tous les centres d'AMP afin de les sensibiliser à ce type d'événement. Le projet de courrier sera soumis pour avis au groupe de travail.

❖ Décès relatif à un accident vasculaire cérébral (Cf. Diaporamas)

Une femme de 25 ans est décédée d'un accident vasculaire cérébral ischémique par thrombus de l'artère sylvienne moyenne droite 7 jours après transfert embryonnaire.

Avis du groupe de travail :

Sur l'année 2007, il y a eu environ 25 000 – 30 000 couples pris en charge et 2 décès ont été déclarés.

Le risque de décès est donc 5 fois supérieur à celui du risque d'anesthésie.

Il est proposé qu'une analyse du décès soit effectuée par le centre.

Action à entreprendre par l'ABM : Rédiger un courrier officiel pour demander au centre d'effectuer une revue de type mortalité morbidité en leur fournissant éventuellement un support bibliographique.

❖ Perte d'embryons lors du montage ne paillettes CBS haute sécurité (Cf. Diaporamas)

Il y a eu 3 déclarations d'AMP vigilance dans un même centre. Trois embryons ont été perdus lors du montage en paillettes haute sécurité.

Avis du groupe de travail :

Il faut informer l'Afssaps de ces incidents. Il faut rappeler au centre d'informer tous les patients.

Le groupe souhaiterait que l'Agence prenne contact avec le fabricant, cependant il est rappelé que la matériovigilance est une mission de l'Afssaps et une intervention auprès du fabricant doit passer par l'intermédiaire de l'Afssaps.

❖ Pannes de minicools (Cf. diaporamas)

5 incidents relatifs à des pannes de minicools ont été déclarés en AMP vigilance. Ces déclarations ont été transmises en matériovigilance à l'Afssaps. Une expertise par Air liquide a été menée. La panne des minicools serait due à un blocage de l'électrovanne. L'origine de ce blocage serait la modification, par le fournisseur, du type de joint installé sur l'électrovanne (joint métallique → joint en téflon). Les mesures correctives prises sont la modification du joint et le renforcement du ressort de l'électrovanne. Des nouvelles électrovannes seront mises en place chez ces utilisateurs.

Avis du groupe de travail : le groupe recommande le remplacement de toutes les électrovannes des minicools mis en place chez l'utilisateur.

Action à entreprendre par l'ABM : Prévoir avec l'Afssaps une réunion avec le fabricant afin d'envisager le changement de toutes les électrovannes.

❖ Explosion interne d'une bonbonne VOYAGER 2 (Cf. Diaporamas)

Cet incident a entraîné une déformation des parois internes de la bonbonne et formation d'un glaçon piégeant les 4 paillettes de spermatozoïdes. Ce signalement a été transmis à l'Afssaps. L'expertise du fabricant montre que cet incident serait dû à l'utilisation d'un produit nettoyant dans ce VOYAGER 2 alors que la notice d'utilisation précise que "les 2 opérations autorisées pour l'entretien du dispositif sont le dégivrage du bouchon et du col et le nettoyage extérieur du dispositif".

Avis du groupe de travail :

L'origine de l'explosion ne semble pas très claire. Il faudrait savoir quelle a été la procédure de nettoyage de l'équipe et si un rinçage a été effectué. L'information devrait être mise sur blefcoliste afin de savoir si d'autres centres ont eu ce même type de problème. Il faudrait savoir s'il est possible d'avoir une procédure de décontamination.

Action à entreprendre par l'ABM : Prévoir avec l'Afssaps s'il existe une possibilité de décontamination interne de ces bonbonnes.

Point 3 : Révision des outils du dispositif : fiche de signalement, typologie, échelle de gravité (Cf. Diaporamas)

a) La typologie

Plusieurs types d'événements indésirables proposés dans la typologie n'ont pas été déclarés en AMP vigilance en 2007.

Concernant les hyperstimulations ovariennes, la question de l'articulation du champ de l'AMP vigilance avec celui de la pharmacovigilance se pose. De plus, il est dit que le critère de l'hospitalisation dans la typologie n'est pas valable et est dépendant du type de centre.

Avis du groupe de travail :

L'AMP vigilance n'est pas en place depuis assez longtemps pour retirer des items de la typologie. Concernant les hyperstimulations ovariennes, le groupe considère qu'elles entrent dans le champ de l'AMP vigilance car ces événements ne sont pas liés à la qualité intrinsèque des produits utilisés.

b) L'échelle de gravité (Cf. pièce jointe)

Afin d'être en adéquation avec les définitions de l'incident et de la réaction indésirable grave précisées dans la directive 2004/23/CE, il a été décidé de supprimer les intitulés des niveaux de gravité (mineure, significative, grave, critique, catastrophique). La gravité sera classée en événements "Non graves" (G1, G2) et "Graves"(G3, G4, G5).

Point 4 : Evaluation et hiérarchisation des événements indésirables : criticité et imputabilité (Cf. Diaporamas)

Des outils de management des événements indésirables ont été proposés par le projet européen EUSTITE (gravité, imputabilité et criticité)

a) L'Imputabilité

Le groupe fait remarquer que l'échelle d'imputabilité proposée ne concerne que les événements cliniques (effet indésirable). La question se pose de savoir si ce type d'évaluation est réellement imputable à l'AMP.

b) La Probabilité d'occurrence

L'échelle proposée paraît un peu compliquée.

Ce point sera à rediscuter à la prochaine réunion.

La prochaine réunion est fixée au 22 mai 2008 de 14h à 17h30

Direction médicale et scientifique

Membres du Groupe de travail externe
AMP-Vigilance

Dossier suivi par
Dr Ann Pariente-Khayat
Pôle Sécurité Qualité
Tel. : 01 55 93 64 18
Fax : 01 55 93 69 36
ann.parietekhayat@biomedecine.fr
Réf. APK

Saint-Denis, le

Groupe de travail AMP VIGILANCE

Réunion du 3 juillet 2008

Présents :

Dr Alain BOURGUIGNAT
Dr Jacques DE MOUZON
Dr Aviva DEVAUX
Mme Sabrina DI COSTANZO
Dr Claude GIORGETTI
Dr Lionel LARUE
Mme Gaëlle LEMARDELEY
Dr Françoise MERLET
Dr Ann PARIENTE-KHAYAT
Pr Christophe ROUX
Pr Dominique ROYERE
Dr Taraneh SHOJAEI
Dr Jean-Paul TAAR

Excusés :

Dr Michèle AGGOUNE
Dr Hervé Creusvaux
Nadège GROLLEAU VELASQUEZ
Pr Pierre JOUANNET
Dr Jacqueline MANDELBAUM
Dr Bernard NICOLLET
Mme Marina ROCHE
M. Nigel STRANG
Pr François THEPOT
M. Thomas VAN DEN HEUVEL

La réunion se déroule suivant l'ordre du jour avec présentation des diaporamas ci-joints.

1- Réglementation : Décret, arrêté

Fiche de signalement

Informatisation AMP vigilance

2- A propos des cas : signalement janvier 2008 à juin 2008

syndrome d'hyperstimulation ovarienne

décès Turner/don ovocyte

décès AVC

3- Eustite

4- Questions diverses

1- Réglementation

- Décret

Le décret qui détermine les modalités de mise en œuvre du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP) a été publié au journal officiel du 21 juin 2008 (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). La section 8 du décret est consacrée au dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation.

Un délai de 18 mois après la publication du décret est prévu pour la mise en œuvre du dispositif, soit jusqu'à la fin décembre 2009.

Ce décret précise le champ de l'AMP vigilance (surveillance des incidents relatifs aux gamètes, tissus germinaux, embryons utilisés à des fins d'AMP ou à des fins de préservation de la fertilité et des effets indésirables chez les donneurs de gamètes ou les personnes qui ont recours à l'AMP) ainsi que des définitions d'incident et d'effet indésirable avec la notion de gravité.

Le décret précise qu'une commission nationale d'AMP vigilance doit être nommée par le ministre en charge de la santé sur proposition du directeur général de l'Agence de la biomédecine.

Un correspondant local d'AMP vigilance doit être désigné, le cas échéant en concertation avec la personne responsable, au sein des établissements de santé, des organismes et des laboratoires d'analyses de biologie médicale et ses coordonnées doivent être transmises à l'Agence de la biomédecine. Le correspondant local d'AMP vigilance doit être un professionnel de santé avec une expérience dans le domaine.

Le dispositif comporte le signalement des incidents et effets indésirables, le recueil des informations (incidents et effets indésirables, donneurs, personnes AMP), l'analyse et l'exploitation des informations et la réalisation d'étude.

L'article R.2142-51 du décret précise les obligations de signalement en matière d'AMP vigilance. L'article R. 2142-52 mentionne que les éléments d'information relatifs au signalement seront précisés dans un modèle pris par arrêté ministériel après avis de l'Agence de la biomédecine.

Au sein de l'Agence, à l'occasion de la publication du décret, il est envisagé de communiquer sur la mise en place du dispositif d'AMP vigilance auprès des professionnels, sociétés savantes, conférences et fédérations.

Par ailleurs, une lettre va être adressée pour chaque centre identifié au directeur d'établissement afin de mettre à jour le répertoire des correspondants locaux d'AMP vigilance. A ce jour, au sein de l'Agence, un correspondant local d'AMP vigilance est déjà identifié dans le répertoire pour environ 78% des centres d'AMP.

Avis du groupe de travail

Les membres du groupe attirent l'attention de l'Agence sur le fait qu'il se peut que certaines directions générales des établissements de santé ne soient pas au fait qu'une démarche a déjà été initiée. En pratique, il s'agit de s'assurer qu'un correspondant est bien désigné en évitant de réinitialiser l'ensemble du processus.

Actions à entreprendre par l'Agence

Dans la mesure du possible, l'Agence va adresser une lettre personnalisée pour chaque centre identifié au directeur d'établissement avec le nom du correspondant d'AMP vigilance enregistré et demander confirmation. Dans le même courrier, pourront être demandées les coordonnées de la personne responsable et du coordinateur du centre d'AMP.

- Arrêté ministériel pour la fiche de signalement

La procédure de validation de la fiche de signalement a été détaillée.

Après validation du contenu par le groupe de travail, la fiche sera proposée à la direction juridique de l'Agence puis soumise au Comité médical et scientifique de l'Agence à la réunion du 16 septembre prochain.

La publication de l'arrêté ministériel marquera la fin de la phase test.

Le contenu de la fiche de signalement est présenté et discuté au sein du groupe de travail.

La fiche a été modifiée pour prendre en compte les enseignements de la phase test, l'adapter aux textes juridiques (décret du 19 juin 2008 et directives européennes), optimiser le recueil et favoriser l'exploitation des données. Par ailleurs, un guide d'aide au remplissage va être élaboré par l'Agence.

La fiche pourrait être enregistrée au Cerfa. Des évolutions de la fiche seront possibles.

En particulier, les modifications suivantes ont été discutées et vont être intégrées dans la fiche.

Avis du groupe de travail

PARTIE A

Centre déclarant

N° de centre : pas clair. Le n° du centre pourrait être pré rempli pour faciliter le travail des centres. Une cohérence avec le registre est souhaitable. A terme, le formulaire de la fiche avec le numéro de centre pré rempli pourra être téléchargé.

Ajouter : « *Adresse du signalant si différent du centre* »

Question : une fiche peut-elle être transmise à l'Agence sans passer par le correspondant local ?

Réponse : Les interlocuteurs habituels de l'Agence seront les correspondants locaux d'AMP vigilance mais le décret prévoit 2 situations où le signalement peut parvenir à l'Agence sans être envoyé par le correspondant local d'AMP vigilance.

Il s'agit : - des cas d'empêchement du correspondant d'AMP vigilance ou des cas d'urgence,
- des structures où il n'y a pas de correspondant local notamment pour les professionnels exerçant en ville.

L'événement concerne

Il est demandé de prévoir un lien qui donne la définition de l'effet indésirable ou de l'incident en ligne.

Supprimer « *nombre de gamètes* », « *nombre d'embryons* » et « *nombre de tissus germinaux* »

Faire figurer « *gamètes* » avant « *embryons* »

Présenter un seul tableau avec « *gamètes, embryons, femme/homme* »

Supprimer la distinction entre incidents et effets indésirables

Supprimer « *spermatozoïdes* » et « *ovocytes* »

Pour l'autoconservation et pour le don : ajouter l'étape à laquelle se situe l'événement, soit « *au moment de la congélation, pendant la conservation, pendant la décongélation* »

Description de l'événement

Présenter la description puis la typologie puis la mention « *joindre les comptes-rendus* »

Présenter la gravité après les conséquences

Typologie : modifier la rédaction de l'item B2a (et non B21) avec le libellé « *en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés* »

Conséquences

Perte des gamètes, .. supprimer « *Si oui, combien* »

Supprimer « *Conséquences si incident sur embryons, gamètes ou tissus germinaux* » et « *Conséquences si effet indésirable chez un patient* »

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation : supprimer « *prolongation* »

Faire figurer la durée d'hospitalisation au lieu de la date de fin d'hospitalisation

Gravité

Les professionnels souhaitent que la gravité soit évaluée par l'Agence. Toutefois, il est retenu, à ce jour, que les professionnels sur le terrain seront plus à même de disposer de l'ensemble des informations et donc d'évaluer la gravité de l'événement.

Actions mises en œuvre

Modifier le titre par « *actions mises en œuvre au moment du signalement* »

Ajouter dans « *Annulation de la tentative* » : précisez le stade « *stimulation, déclenchement, ponction, transfert* »

Supprimer « *changement ou arrêt du traitement* »

La pertinence du tableau listant les actions mises en œuvre est discutée. En terme d'analyse des données, il paraît nécessaire de maintenir une liste d'actions avec des réponses fermées pour faciliter l'exploitation. Cette liste d'actions reste néanmoins évolutive.

La suppression des cases de la colonne de gauche a été discutée. En pratique, cela ne simplifierait pas le remplissage d'autant qu'en retirant ces cases, il faudrait ajouter une case « *aucune action* » à chaque ligne et que le signalant renseigne toutes les lignes.

Remplacer « *précisez* » par « *décrire* »

Ajouter « *autres* » : dans le cadre « *embryons* »

Les propositions de modifications transmises à l'Agence par Pierre Jouannet avant la réunion ont été discutées. Il s'agissait :

d'ajouter « *prise en charge psychologique* ». Il a été retenu d'ajouter « *prise en charge* » après « *surveillance* »

de faire figurer « *nouvelle tentative prise en charge gratuitement par le centre* ». après discussion au sein du groupe, cette mention ne paraît pas relever du champ de l'AMP vigilance.

ANNEXE 1 TYPOLOGIE

Le groupe de travail considère que les événements relatifs au fœtus et les événements relatifs au personnel ne relèvent pas du champ de l'AMP vigilance. Les événements relatifs au fœtus ou à l'enfant seront documentés dans le cadre des suivis de grossesse AMP et les événements relatifs au personnel relèvent de la déclaration des accidents de travail.

Une nouvelle formulation est proposée pour la typologie B4a : « *maladresse ou incident lié à un environnement ou un matériel particulier* »

Dans l'échelle de gravité, l'erreur d'attribution est déplacée de la classe G3 vers la classe G4.

FICHE B

Le tableau avec la liste des actions mises en œuvre après le signalement est ajouté.

Par ailleurs, au cours de la discussion sur la fiche, les membres du groupe ont soulevé la question des enjeux juridiques du signalement pour le professionnel. En particulier, il est demandé dans quelle mesure l'Agence de la biomédecine pourrait communiquer le signalement notamment à la demande d'un patient, d'une compagnie d'assurance ou de la justice.

Actions à entreprendre par l'Agence

La question va être soumise à la direction juridique de l'Agence. Le groupe souhaiterait avoir une réponse à cette question en vue de l'atelier AMP vigilance prévu au congrès de la FFER de septembre 2008.

- Informatisation AMP vigilance

Le projet informatique vise à mettre à disposition un système informatique à dimension nationale pour faciliter la gestion décentralisée des déclarations d'événements indésirables par les centres d'AMP. Il s'agit d'un système de communication, partage et traçabilité entre les centres d'AMP, les correspondants locaux d'AMP vigilance et l'Agence de la biomédecine.

Les centres pourront saisir les déclarations en ligne.

Le planning prévisionnel et les caractéristiques du projet sont présentés. Le déploiement est prévu en mai 2009 avec une mise en place finalisée en septembre 2009.

Les données recueillies et saisies dans la base de données Access à l'Agence de la biomédecine seront transférées dans la nouvelle application.

Une interface avec d'autres systèmes notamment celui de l'AP-HP sera envisagée.

Les membres du groupe de travail sont sollicités pour proposer 2 personnes volontaires, de préférence des correspondants locaux d'AMP vigilance pour participer à la mise en œuvre du projet. Ces personnes seraient en particulier associées à 3 étapes du développement, lors de l'élaboration

des spécifications détaillées (4 réunions en octobre-novembre 2008), lors de la mise en opération (environ 4 demi-journées de test en avril 2009) et après la mise en production (vigilance constante et « reality check »). Les membres du groupe ont proposé le nom de 3 personnes (Jean Claude Juillard, Brigitte Enich, Georges Moyer) qui vont être sollicitées.

2- A propos des cas

- Signalements de janvier 2008 à juin 2008

Le bilan des signalements reçus au premier semestre 2008 est présenté avec une comparaison par rapport à l'année 2007.

En rapportant à une même période, on observe une augmentation de 60% des cas notifiés. Parmi les 24 centres qui ont déclaré en 2008, on observe que pour 9 centres il s'agit de la première déclaration.

Les 77 cas se répartissent en 80 événements de la façon suivante :

- 38 cas d'hyperstimulation ovarienne avec hospitalisation
- 16 événements autres (accident thromboembolique, perte de traçabilité, événement relatif au fœtus ou à l'enfant)
- 11 complications opératoires ou d'anesthésie
- 6 pannes de matériel
- 3 erreurs ou anomalies d'administration
- 3 pertes ou ruptures de paillettes
- 2 maladies infectieuses ou événements infectieux
- 1 décès

En terme de gravité, on observe une majorité de cas graves (44% G3, 26% G4 et 1% G5).

Parmi les cas marquants, on retient :

- les effets liés aux pannes des congélateurs Minicool™ et les cas d'hémopéritoine. Ces cas ont été traités en lien avec le système de matériovigilance
- les syndromes d'hyperstimulation ovarienne
- le décès par accident vasculaire cérébral
- le décès d'une patiente présentant un syndrome de Turner dans le cadre d'une AMP avec don d'ovocyte. Il s'agit du 2^{ème} cas rapporté dans le système d'AMP vigilance.
- Décès par accident vasculaire cérébral

Un point sur les accidents thromboemboliques est présenté par le Dr Lionel Larue.

A partir d'un cas rapporté d'accident vasculaire cérébral par thrombose de l'artère sylvienne à J5 après une ponction dans le cadre d'une AMP par FIV avec ICSI, le Dr Larue a fait le point sur ce cas et les données de la littérature.

Dans la littérature, 70 cas de thromboses ont été rapportés dans le cadre d'une AMP dont 65% de thromboses veineuses et 35% de thromboses artérielles. Pour 2 cas de thrombose artérielle l'évolution a été fatale.

Le délai de survenue est respectivement de 10 jours après la ponction pour les accidents artériels et de 40 jours après la ponction pour les accidents veineux.

La plupart des cas de thromboses artérielles précoces se présentent cliniquement avec un syndrome d'hyperstimulation ovarienne clinique. Un terrain avec des facteurs de risque est retrouvé dans 20% des cas.

Pour les cas de thrombose veineuse de la partie supérieure du corps, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne et une grossesse sont quasiment toujours associés. Pour les cas de thrombose veineuse des membres inférieurs, la notion de terrain favorisant est souvent retrouvée, un syndrome d'hyperstimulation et une grossesse ne sont pas toujours présents.

En conclusion, les accidents thromboemboliques dans le cadre de l'AMP sont des événements rares mais potentiellement graves.

Avis du groupe de travail

En pratique, il apparaît nécessaire :

- de recenser les cas d'accidents thromboemboliques
- de discuter la pertinence d'un dépistage systématique des anomalies de la coagulation
- de cibler des populations à risque, notamment les femmes avec des antécédents familiaux ou personnels de thrombose
- de poursuivre la réflexion avec l'expertise complémentaire d'un spécialiste en hémostase.

Actions à entreprendre par l'Agence

Prendre un premier contact avec un spécialiste en hémostase, par exemple Mme Jacqueline Conart à l'Hôtel Dieu.

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO)

Un bilan des cas rapportés est présenté. Pour le premier semestre 2008, 38 cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ont été rapportés soit 49% du nombre total de cas rapportés. En 2007, 31 cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ont été rapportés soit 36% du nombre total de cas rapportés. Les cas graves représentent respectivement 90% des cas rapportés en 2007 et 84% des cas en 2008.

Avis du groupe de travail

L'hyperstimulation ovarienne fait partie du processus d'AMP, il s'agit d'un événement indésirable décrit.

Dans le cadre de l'AMP vigilance, compte tenu de la fréquence de l'hyperstimulation ovarienne, le groupe de travail considère qu'il est pertinent de signaler uniquement les cas graves d'HSO.

La question de l'intérêt de relier les signalements recueillis par la vigilance aux données du registre FIV se pose. Cela permettra, une fois le registre mis en place de mieux documenter les observations et de favoriser l'analyse des événements afin d'identifier des facteurs de risque. Dans l'attente de la mise en place du registre, une enquête spécifique visant à analyser les facteurs de risque et à estimer l'incidence du syndrome d'hyperstimulation pourrait être mise en place dans le cadre d'un protocole de recherche. Au préalable, il convient de réaliser une étude de la littérature afin d'évaluer le besoin. A ce jour, il apparaît que le protocole d'enquête *ad hoc* serait difficile à mettre en place et nécessiterait des moyens spécifiques.

Actions à entreprendre par l'Agence

Compte tenu du mécanisme de survenue après exposition à des médicaments, un lien avec le système de pharmacovigilance est nécessaire.

L'Agence va initier l'étude de la littérature en sollicitant en tant que de besoin l'expertise du groupe de travail.

3- Eustite

Du fait du retard pris sur l'ordre du jour, ce point n'a pas pu être discuté en réunion. Les informations sont disponibles dans le diaporama.

La prochaine réunion du groupe de travail AMP vigilance est fixée :

le mercredi 15 octobre de 14 heures à 17 heures 30

Rédaction : Ann Pariente-Khayat

Validation : membres présents à la réunion

Diffusion : membres présents et excusés

PJ : 2 diaporamas

Direction médicale et scientifique

Dossier suivi par

Dr Ann Pariente-Khayat

Pôle Sécurité Qualité

Tel. : 01 55 93 64 18

Fax : 01 55 93 69 36

ann.parietekhayat@biomedecine.fr

Réf. APK

Membres du Groupe de travail externe

AMP-Vigilance

Saint-Denis, le

Groupe de travail AMP VIGILANCE

Réunion du 15 octobre 2008

Présents :

Dr Alain BOURGUIGNAT
Dr Hervé CREUSVAUX
Dr Jacques DE MOUZON
Dr Aviva DEVAUX
Mme Sabrina DI COSTANZO
Dr Claude GIORGETTI
Pr Pierre JOUANNET
Dr Lionel LARUE
Mme Gaëlle LEMARDELEY
Dr Françoise MERLET
Dr Bernard NICOLLET
Dr Ann PARIENTE-KHAYAT
Pr Christophe ROUX
Pr Dominique ROYERE
Dr Taraneh SHOJAEI
M. Nigel STRANG
Dr Jean-Paul TAAR

Excusés :

Dr Michèle AGGOUNE
Nadège GROLLEAU VELASQUEZ
Dr Jacqueline MANDELBAUM
Mme Marina ROCHE
Pr François THEPOT
M. Thomas VAN DEN HEUVEL

Rédaction : Ann Pariente-Khayat

Validation : membres présents à la réunion

Diffusion : membres présents et excusés

PJ : diaporama

La réunion se déroule suivant l'ordre du jour avec présentation du diaporama ci-joint.

1 – Ouverture par Madame Emmanuelle Prada-Bordenave, directrice générale de l'Agence de la biomédecine

2 - Points d'information (Direction médicale et scientifique : pôle sécurité qualité)

- a) Actualités juridiques
- b) Bilan de l'atelier AMP vigilance Geff, Blefco (journées de la FFER)
- c) Annuaire amp vigilants
- d) Réunions régionales
- e) Etat d'avancement de l'expertise : hémopéritoine et aiguilles de ponction (Afssaps), accidents thromboemboliques, syndrome de Turner, syndrome d'hyperstimulation ovarienne
- f) Présentation des objectifs 2009

3 – Application informatique (Direction des systèmes d'information : Nigel Strang)

4 – Questions diverses

1 – Ouverture de la réunion

Dans le cadre de sa prise de fonction comme directrice générale de l'Agence, Madame Emmanuelle Prada-Bordenave se présente aux membres des groupes de travail de l'Agence et assure l'ouverture de cette réunion.

Le dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) est un dispositif d'instauration récente, sujet relativement nouveau pour l'Agence de la biomédecine. En effet, l'idée a été posée par la loi de bioéthique du 6 août 2004 qui a confié à l'Agence la mission de mettre en œuvre ce dispositif de vigilance (article L.1418-1 du Code de la santé publique). L'obligation de déclarer les événements indésirables est effective depuis le décret n°2006-1660 du 22 décembre 2006 relatif au don de gamètes et à l'assistance médicale à la procréation.

Le dispositif d'AMP vigilance a été récemment complété et précisé par le décret du 19 juin 2008⁹. Le système d'AMP vigilance a débuté par une phase test depuis février 2007.

⁹ 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 journal officiel du 21 juin 2008

Actuellement, nous sommes dans l'attente de la publication de prochains textes juridiques pour finaliser le dispositif, notamment l'arrêté ministériel qui fixe le contenu de la fiche de signalement, celle-ci ayant été approuvée par le comité médical et scientifique de l'Agence le 16 septembre dernier.

Nous sommes dans une phase de montée en charge du dispositif. Ce dispositif se met donc en place progressivement avec une appropriation par les professionnels et le développement d'une nouvelle culture. Nous avons pu l'observer au travers des questions posées lors de l'atelier AMP vigilance co-organisé par le Blefco (biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation de l'œuf), le Geff avec la participation de l'Agence de la biomédecine le 17 septembre dernier. En effet, même s'il existe une obligation de signalement par les professionnels, l'intérêt de déclarer ne sera perçu que progressivement et pourra aider à s'interroger sur les pratiques et à améliorer la qualité des soins. Des actions d'information et de communication sur le dispositif sont nécessaires de la part des différents acteurs impliqués. Il est important de développer des outils et de faire vivre le dispositif en assurant un retour d'information vers les professionnels. Pour ce faire, l'Agence a besoin des contributions des professionnels et de l'aide des experts, en particulier de ceux impliqués dans ce groupe de travail.

Par ailleurs, la directrice générale précise que le contexte actuel de la révision des lois de bioéthique qui a notamment sollicité l'avis du Conseil d'Etat et du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) ne devrait pas avoir d'impact majeur sur ce dispositif de vigilance.

A la suite de cette intervention, plusieurs réflexions et questions ont été soulevées par les membres :

- Dr B. Nicollet : La commission nationale d'AMP vigilance va-t-elle se substituer au groupe de travail AMP vigilance ?

La commission nationale d'AMP vigilance a une composition formelle et répond à des missions précises^h définies dans le décret du 19 juin 2008. Le ministre chargé de la santé peut, en outre, demander l'avis de la commission sur toute question ayant trait au domaine de sa compétence. La commission doit fonctionner selon un règlement intérieur.

Le groupe de travail AMP vigilance est un groupe technique, informel, de fonctionnement plus souple et réactif.

En pratique, leurs fonctionnements respectifs sont complémentaires, les travaux de la commission seront alimentés par ceux du groupe de travail et réciproquement.

^h Les missions de la commission nationale d'AMP vigilance sont de :

- 1) donner un avis sur le bilan des informations recueillies dans le cadre du dispositif
- 2) proposer la réalisation d'enquêtes et d'études et d'en évaluer les résultats
- 3) à la demande du directeur général de l'agence, donner un avis sur les mesures prises ou à prendre afin d'éviter que les incidents ou effets indésirables se reproduisent
- 4) adopter le rapport annuel du dispositif de vigilance relatif à l'assistance médicale à la procréation
- 5) de traiter toute question relative à la mise en œuvre du dispositif

- Pr P. Jouannet : à partir d'un cas concret vécu autour d'un incident chez un couple, l'intérêt du dispositif pour la prise en charge des patients a pu être mis en exergue. Il paraît donc important de faire connaître ce système de vigilance auprès des patients.

Il est précisé que la composition de la commission nationale d'AMP vigilance prévoit qu'une personne représentant les associations d'usagers du système de santé participe aux réunions avec voix consultative.

La directrice générale préconise de faire figurer des informations sur le dispositif d'AMP vigilance dans le guide AMP destiné aux patients.

- Pr D. Royère insiste sur les atouts du système en terme de réactivité, de mise en œuvre des mesures correctives et de retour d'information vers les professionnels.
- Dr C. Giorgetti : Quelle doit être la conduite à tenir par rapport aux signalements de cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ?

Concernant cette question, à ce jour nous n'avons pas assez de recul et il ne peut y avoir de réponse a priori. D'une façon pragmatique, des cas sont rapportés au système, il convient de les enregistrer et de les analyser au fur et à mesure. Ce sujet a en outre été discuté lors de l'atelier AMP vigilance auquel l'Agence a participé dans le cadre du congrès de la FFER.

- Dr A. Devaux : L'atelier AMP vigilance organisé dans le cadre de la FFER par le Geff et le Blefco a permis d'informer sur le dispositif, de répondre à des questions, de faire un retour d'informations vers les équipes et de développer une pédagogie autour de la culture du risque. Ce type de rencontres sera à renouveler.
- Dr L. Larue : concernant le site internet de l'Agence, à l'occasion de la survenue d'un événement indésirable, la recherche d'informations notamment de la fiche de signalement d'AMP vigilance sur le site internet de l'Agence n'a pas été facile.

La directrice générale précise que l'architecture du site internet de l'Agence va être revue d'ici le début de l'année 2009 et demande qu'on sollicite sur ce point la direction de la communication (Rachel Baloste, chargée de projet internet).

- Dr L. Larue mentionne qu'il assure pour son établissement de santé à la fois les fonctions de correspondant local de biovigilance et de correspondant local d'AMP vigilance. Par exemple, en cas d'événement indésirable rapporté avec un milieu de culture pour un processus d'AMP, une double déclaration doit être faite à la fois au système de biovigilance à l'AFSSAPS et au

système d'AMP vigilance à l'Agence de la biomédecine. Une simplification des procédures serait bienvenue.

2 - **Points d'information** (Direction médicale et scientifique : pôle sécurité qualité)

a) Actualités juridiques

Les fiches A et B de signalement des événements indésirables ont été validées par le comité médical et scientifique du 16 septembre et transmises à la direction générale de la santé. Conformément au décret, ces éléments seront intégrés dans l'arrêté ministériel qui doit être pris prochainement.

b) Bilan de l'atelier AMP vigilance Geff, Blefco (journées de la FFER)

Un bilan de l'atelier AMP vigilance est présenté, en termes de participation, de représentation des centres au niveau régional et de perspectives.

Il est prévu :

- d'adresser un retour personnalisé aux participants de l'atelier
- de proposer à la FFER de diffuser le bilan de l'atelier sur les sites internet du Geff et du Blefco,
- de rédiger un article et de le soumettre à la revue Gynécologie, obstétrique et fertilité (GOF)

Concernant la diffusion de l'information aux sociétés savantes, le Pr Jouannet demande à ce que l'Agence soit vigilante à proposer une diffusion largement à l'ensemble des sociétés savantes potentiellement concernées notamment à la fédération des Cecos.

S'agissant de cet atelier, le Dr Devaux rappelle que la diffusion du bilan doit être concertée avec la FFER en tant qu'organisateur du congrès.

Plus globalement, une réflexion sur ce sujet pourra être menée au sein de l'Agence avec la direction de la communication.

c) Annuaire des correspondants locaux d'AMP vigilance

La lettre visant à constituer et à mettre à jour l'annuaire des acteurs impliqués dans l'AMP a été adressée le 15 septembre dernier à l'ensemble des directions des établissements, laboratoires. Ainsi que le groupe de travail l'avait proposé en juillet dernier, la lettre a été personnalisée pour chaque équipe et pré remplie avec les données disponibles à l'Agence. Au total 266 courriers ont été envoyés. A ce jour, l'Agence a reçu un retour pour plus de 60 centres soit environ 25 %. Des membres du groupe de travail mentionnent qu'ils n'ont pas encore reçu la lettre. Il est précisé que la

lettre peut être téléchargée sur le site internet de l'Agence et que les membres du groupe avertis peuvent diffuser l'information et solliciter la direction de leur établissement. Le moment venu, des relances seront faites par l'Agence.

d) Réunions régionales

A l'initiative de la DRASS Aquitaine, l'Agence participe à une journée d'information et d'échanges sur les vigilances sanitaires, en particulier sur la biovigilance et l'AMP vigilance le 26 novembre prochain. L'ARH Aquitaine a retenu la proposition de l'Agence d'étendre cette journée aux régions limitrophes à l'Aquitaine, soit les régions Limousin, Midi-Pyrénées et Poitou Charente. Cette journée présidée par le directeur de l'ARH Aquitaine associe les professionnels de terrain et les services de l'Afssaps et de l'Agence de la biomédecine. Cette journée s'inscrit dans une démarche de communication autour des questions de gestion des risques et de sécurité sanitaire, nécessaire pour que les professionnels s'approprient ces nouveaux dispositifs de vigilance sanitaire et leurs outils en identifiant un réseau de compétences aux différents échelons local, régional et national. L'idée de développer ce type de journées pour d'autres régions ou inter-régions nous paraît à retenir.

Le Dr de Mouzon propose de solliciter la contribution de membres du groupe de travail pour participer à ces réunions régionales.

e) Etat d'avancement de l'expertise

- Hémopéritoine et aiguilles de ponction : une saisine de l'Afssaps a été faite par l'Agence de la biomédecine d'une part pour expertiser les cas rapportés et d'autre part pour mettre en place des procédures d'échanges des informations entre les agences sanitaires. Une réunion doit être organisée sur ces points mais la date n'a pas encore été fixée. Ce point pourra être rappelé à l'Afssaps par l'Agence à l'occasion d'une prochaine réunion de sécurité sanitaire.
- Accidents thromboemboliques : à la suite de la présentation des cas rapportés par le Dr L. Larue lors de la réunion du groupe AMP vigilance du 3 juillet dernier, un contact a été pris à la demande du groupe de travail avec Madame Jacqueline Conard, spécialiste de l'hémostase pour envisager les modalités de travail. Une réunion de travail va être prochainement organisée.
- Syndrome de Turner : après saisine du collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) par la directrice générale de l'Agence le 2 juillet 2008, le CNGOF a diffusé le 17 juillet une lettre d'information à ses membres afin d'alerter sur les risques des grossesses après don d'ovocytes chez les femmes porteuses d'un syndrome de Turner. Le CNGOF a par ailleurs mis en place un groupe de travail pluri professionnel avec des compétences en imagerie, cardiologie médicale et chirurgicale, endocrinologie adulte et pédiatrique, gynécologie, anesthésie, hépatologie et multi institutionnel (CNGOF, centre de référence maladie rare, association de patients, Direction générale

de la santé, Haute autorité de santé, Agence de la biomédecine)ⁱ afin d'élaborer des recommandations de prise en charge en complément au protocole national de diagnostic et de soins réalisé par la Haute autorité de santé en janvier 2008. Une première réunion du groupe de travail a eu lieu le 15 septembre.

- Syndrome d'hyperstimulation ovarienne : l'Agence peut favoriser la mise en place d'une étude prospective sur les syndromes d'hyperstimulation ovarienne, avec des moyens spécifiques. Au préalable, il convient d'identifier des équipes intéressées et de réaliser une étude de la littérature afin d'évaluer le besoin. Les Dr Nicolle, Larue et Giorgetti sont intéressés pour y travailler.

f) Présentation des objectifs 2009

Quelques objectifs de travail pour l'année 2009 ont été détaillés.

Il s'agit de :

- la réalisation d'un guide de mise en place du dispositif comprenant une partie sur l'aide au remplissage des fiches, un rappel des textes et des missions.

Le groupe de travail pourra être sollicité à différentes étapes de son élaboration.

- La mise en place d'une procédure d'échanges avec l'Afssaps (cf supra)
- La rédaction d'un projet de synopsis d'étude sur le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (cf supra)

3 – Application informatique (Direction des systèmes d'information : Nigel Strang)

La démarche suivie, le périmètre de l'application en fonction des utilisateurs, les fonctionnalités de l'application, l'architecture, le calendrier et les étapes clé du projet ont été présentées.

Les personnes suivantes, Jean-Claude Juillard, Brigitte Enich, Georges Moyer et Alain Bourguignat vont être sollicités pour participer à la conception et au développement de l'application.

Le Pr Jouannet recommande de solliciter des professionnels en veillant à couvrir plusieurs configurations d'organisation de travail (publics, privés, structure sur un ou plusieurs sites).

ⁱ Le groupe de travail est constitué des membres suivants : Pr Jacques Lansac, Pr Sophie Christin Maitre, Mme Claire de Montmarin, Dr Marie-Louise Felten, Dr Virginia Gaxotte, Dr Marie-Claude Hittinger, Dr Guillaume Jondeau, Dr Emmanuel Lansac, Pr Juliane Léger, Dr Hélène Letur, Dr Dominique Luton, Dr Titia N'Diaye, Dr Jeanine Ohl, Dr Ann Pariente-Khayat, Dr Jacqueline Patureau, Dr Dominique Roulot, Dr Delphine Zénaty

Tableau – Récapitulatif des actions à mettre en place

Actions	Responsable	Calendrier
Faire figurer des informations sur le dispositif d'AMP vigilance dans le guide AMP destiné aux patients	Agence de la biomédecine Note à la direction de la communication	
Proposer à la FFER de solliciter des sociétés savantes pour la diffusion du compte-rendu de l'atelier FFER organisé par le Blefco et le Geff	Agence de la biomédecine en lien avec la coordinatrice de l'atelier (Dr A. Devaux)	Octobre 2008
Améliorer la convivialité du site internet pour le dossier AMP vigilance	Agence de la biomédecine Note à la direction de la communication	Janvier 2009
Poursuivre l'expertise des cas d'hémopéritoine avec l'Afssaps et mettre en place des procédures d'échanges des données entre les 2 agences	Agence de la biomédecine Rappel de la demande	Juin 2009
Rédiger un guide de mise en place d'AMP vigilance	Agence de la biomédecine avec l'aide des professionnels à différentes étapes de la démarche	Avril 2009
Mettre en place une étude <i>ad hoc</i> sur le syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Agence de la biomédecine	Juillet 2009

La prochaine réunion du groupe de travail AMP vigilance est fixée :

le mercredi 21 janvier 2009 de 14 heures à 17 heures 30

Journée interrégionale des vigilances sanitaires organisée par la DRASS et l'ARH Aquitaine à l'attention des professionnels des régions Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées et Poitou Charentes. 26 novembre 2008

MATINEE : BIOVIGILANCE

10 h 00 – 10 h 30 : Ouverture de séance : Alain GARCIA

(Directeur ARH Aquitaine)

10 h 30 – 11 h 15 : Le cadre de la biovigilance : Karine MARTINIERE

(Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques,

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)

11 h 15– 12 h 00 : Action de l'Agence de la Biomédecine dans le dispositif de Biovigilance pour les greffes d'organes : Marina ROCHE (Agence de la biomédecine)

Bilan de la Biovigilance 2007 de la région Ouest : Dr Armelle BOULVARD (service de régulation et d'appui en région Grand Ouest, Agence de la biomédecine)

12 h 00– 12 h 15 : Organisation de la Biovigilance en Aquitaine (résultats d'enquête

transversale : 1^{er} trimestre 2008 : Dr Claire SCHVOERER (Médecin Inspecteur de Santé Publique, DRASS Aquitaine)

12 h 15– 12 h 30 : Retour d'expérience : la Biovigilance en pratique au sein du CHU : Dr Martine NEAU - CRANSAC (Praticien Hospitalier, correspondante biovigilance du CHU BORDEAUX)

12 h 30– 12 h 50 : Echanges avec la salle

12 h 30– 12 h 50 : Conclusion de la matinée : Jacques CARTIAUX (Directeur DRASS Aquitaine)

APRES-MIDI : AMP VIGILANCE

14 h 00– 14 h 30 : le dispositif d'AMP Vigilance : Dr Ann PARIENTE-KHAYAT
(Agence de la biomédecine)

14 h 30 – 14 h 50 : bilan des cas rapportés au niveau national (Gaelle LEMARDELEY
Agence de la biomédecine)

15 h – 15 h 20 : L'expérience d'un centre : l'AMP vigilance en pratique au sein du CHU :
Dr Aline PAPAXANTHOS (CHU de Bordeaux)

15 h 30– 16 h 30 : Echanges avec la salle

Conclusion

Annexe 3

Lettre d'information syndrome de Turner

La directrice générale

Direction médicale et scientifique

Dossier suivi par
Gaëlle Lemardeley
Pôle Sécurité Qualité
Tel. : 01 55 93 65 22
Fax : 01 55 93 69 36
gaelle.lemardeley@biomedecine.fr
Réf. GLe/Sg/58-08

à

Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements, organismes et laboratoires autorisés à l'Assistance Médicale à la Procréation

A l'attention des responsables des activités d'AMP et des correspondants locaux d'AMP vigilance pour diffusion

Saint-Denis, le

Objet : Risque de complications cardiovasculaires potentiellement fatales chez les femmes présentant un Syndrome de Turner prises en charge en don d'ovocytes

PJ : Récapitulatif de l'événement

Eléments bibliographiques

Madame, Monsieur,

Dans le cadre du dispositif de vigilance mis en place dans le champ de l'assistance médicale à la procréation (AMP), l'Agence de la biomédecine a reçu une déclaration se rapportant au décès d'une patiente atteinte du syndrome de Turner ayant bénéficié d'un don d'ovocytes. Le décès est survenu au décours d'une intervention chirurgicale pour dissection aiguë de l'aorte diagnostiquée au moment de la césarienne.

Suite à cet événement, sur proposition de l'Agence de la biomédecine, une analyse du décès de type revue de mortalité morbidité (RMM) a été réalisée au sein de l'établissement, associant notamment les gynécologues, les anesthésistes, les cardiologues et les endocrinologues.

Vous trouverez, ci-joint, un récapitulatif de cet événement ainsi qu'une sélection de références bibliographiques sur le sujet.

Au vu de cette expérience, des analyses qui ont été faites et des données de la littérature, il nous semble important de vous rappeler les éléments suivants :

- Les praticiens amenés à prendre en charge, dans le cadre du don d'ovocyte, une femme présentant un syndrome de Turner doivent évaluer soigneusement le rapport bénéfice risque pour la femme.
- Il est nécessaire que la femme concernée soit explicitement informée des risques encourus.
- Un bilan cardiovasculaire approprié doit être réalisé avant le don et réalisé de préférence par un cardiologue travaillant en étroite collaboration avec le centre.

.../...

- En cas de grossesse, un suivi cardiovasculaire doit être mis en œuvre pendant toute la grossesse associant toutes les compétences requises.

Par ailleurs, un protocole national de diagnostic et de soins du Syndrome de Turner a été publié par la Haute Autorité de santé en janvier 2008. Ce document est disponible sur leur site internet (<http://www.has-sante.fr>).

Mes services restent à votre disposition pour toute information complémentaire.

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération la meilleure.

Carine CAMBY

Directrice générale