

2014

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



Direction générale médicale et scientifique

Pôle Sécurité-Qualité / Pôle Evaluation DPEGH / Pôle Qualité des données

S. Lucas-Samuel, J-O Galdbart, G. Lemardeley, K. Touat, A. Zebina, F. Pessione, S. Di Costanzo, R. Mahmoudi, A. Deshayes

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	I-3
II. CHIFFRES CLES	II-4
II.1 Activité d'AMP de 2010 à 2013	II-4
II.2 Activité déclarative dans le cadre du rapport d'AMP vigilance de 2014	II-4
III. METHODOLOGIE	III-6
IV. BILAN DES DECLARATIONS D'AMP VIGILANCE	IV-9
IV.1 Données générales	IV-9
IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations et d'événements constatés	IV-9
IV.1.2 Délai de déclaration	IV-10
IV.1.3 Effets indésirables et incidents	IV-12
IV.1.4 Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité	IV-12
IV.1.5 Actions entreprises par le centre	IV-14
IV.2 Effets indésirables	IV-16
IV.2.1 Chiffres clés	IV-16
IV.2.2 Taux de notification des effets indésirables par classe d'activité	IV-16
IV.2.3 Répartition des effets indésirables selon la typologie	IV-18
IV.2.4 Gravité / Conséquences	IV-23
IV.2.5 Imputabilité	IV-27
IV.2.6 Actions entreprises par le centre	IV-29
IV.2.7 Activité de don ou événement donneur	IV-30
IV.2.8 Activité d'autoconservation	IV-30
IV.3 Incidents	IV-31
IV.3.1 Chiffres clés	IV-31
IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus	IV-31
IV.3.3 Répartition des incidents selon la typologie	IV-32
IV.3.4 Gravité / Conséquences	IV-43
IV.3.5 Actions entreprises par le centre	IV-44
IV.3.6 Activité de don	IV-46
IV.3.7 Activité d'autoconservation	IV-46
IV.4. Répartitions des déclarations par région	IV-47
V. BILAN DES ACTIONS 2014	V-50
V.1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance	V-50
V.2 Application AMP Vigie	V-50
V.3 Renouvellement de la commission nationale d'AMP vigilance	V-50
V.4 Amélioration du site internet EPP HSO	V-51

V.5 Révision du rapport annuel d'AMP vigilance	V-51
V.6 Mise en place d'une enquête sur le panorama des environnements des zones de manipulation des laboratoires d'AMP des centres clinico-biologiques	V-51
V.7 Poursuite des projets en cours	V-52
V.8 Diffusion d'information et d'alertes auprès des centres d'AMP	V-54
V.9 Participation aux systèmes de vigilance sanitaire	V-55
V.10 Formation – Information	V-56
V-11 Guide du Conseil de l'Europe	V-57
VI. PERSPECTIVES POUR LES ANNEES 2015 ET 2016	VI-58
VII. DISCUSSION ET CONCLUSION	VII-60
VIII. GLOSSAIRE	VIII-61
IX. ANNEXES	IX-62

Résumé

Le présent rapport constitue la 7^{ème} publication des données nationales d'AMP vigilance. Il a pour objectif de présenter un bilan synthétique des déclarations réceptionnées par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine afin de contribuer à la surveillance des événements indésirables, à leur contrôle et à leur prévention.

Cette vigilance sanitaire réglementée par la loi relative à la bioéthique d'août 2004, révisée par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011, a pour objet la surveillance, par le biais de notifications spontanées, des incidents relatifs aux gamètes, aux tissus germinaux et aux embryons utilisés à des fins d'assistance médicale à la procréation (AMP) ou à des fins de préservation de la fertilité, ainsi que des effets indésirables observés chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP.

Ce système de vigilance porte à la fois sur les activités clinico-biologiques d'AMP et sur la sécurité des gamètes, tissus germinaux et embryons. Il s'agit donc d'un dispositif transversal qui se coordonne avec d'autres dispositifs de vigilance sanitaire (pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, ...) et de surveillance (événements indésirables graves associés aux soins, infections associées aux soins).

Le maillage territorial du réseau d'AMP vigilance s'appuyait, fin 2014 sur 190 correspondants locaux d'AMP vigilance (CLA) désignés dans 100% des centres d'AMP.

En 2014, l'Agence a reçu 558 déclarations d'AMP vigilance, réparties en 423 effets indésirables et en 136 incidents, provenant de 89 centres d'AMP dont 4 laboratoires pratiquant uniquement l'insémination artificielle. La proportion d'événements graves est de 81%. Le délai moyen de déclaration à l'Agence de la biomédecine est de 68 ± 79 jours avec une médiane à 41 jours.

Les effets indésirables se répartissent de la manière suivante : 317 effets indésirables (75%) concernent la stimulation ovarienne, 94 (22%) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts) et 12 (3%) sont classés comme « autres ».

Les incidents se répartissent de la manière suivante : 56 incidents (41%) concernent la perte de gamètes / embryons, 24 (18%) concernent la préparation et culture des gamètes / embryons, 16 (12%) concernant la stimulation ovarienne, 10 (7%) concernent la structure, 6 (4%) concernent le geste clinique, 5 (4%) concernent l'identification des gamètes / embryons / patients, et 19 (14%) sont classés comme « autres ».

En 2014, sur la base des déclarations d'AMP vigilance, 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.

Les premières années de l'AMP vigilance ont été consacrées à la mise en place du système national par le biais de mesures organisationnelles et structurantes (désignation des CLA, développement d'outils méthodologiques d'aide à l'organisation locale et à la déclaration des événements). Elles ont permis une montée en charge progressive du dispositif se traduisant par une augmentation quasi continue du nombre de déclarations effectuées chaque année et encore sensible en 2014 avec près de 20% de hausse par rapport à l'année précédente. Le délai moyen de déclaration des événements indésirables reste stable par rapport à 2013. Il est donc important de promouvoir les actions visant à faciliter la notification des incidents et des effets indésirables. Une réflexion est en cours à l'Agence de la biomédecine afin de réviser la fiche de déclaration pour favoriser une remontée des événements sans délai. L'accent est également mis sur la formation des correspondants locaux d'AMP vigilance et des autres professionnels de l'AMP avec la mise à disposition prochaine d'un outil de télé-enseignement, dans un objectif global d'une meilleure connaissance des problématiques afin d'améliorer les pratiques et donc la sécurité des patients et des couples qui ont recours à l'AMP.

I. Introduction

L'activité d'AMP vigilance s'inscrit dans une démarche générale d'amélioration continue de la qualité, de la sécurité des soins et de la gestion des risques ainsi que dans la politique de lutte contre les événements indésirables (loi n°2009-879 du 21 juillet 2009, décret n°2010-1408 du 12 novembre 2010, certification des établissements de santé).

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. Cette surveillance repose à ce jour sur un système de notifications spontanées.

Les professionnels de santé doivent signaler et déclarer^a les effets indésirables survenant chez un donneur de gamètes ou chez une personne qui a recours à une AMP liés ou susceptibles d'être liés aux activités d'AMP ainsi que les accidents ou les erreurs, regroupés sous le vocable d'incidents, susceptibles d'entraîner un effet indésirable ou une perte de gamètes, embryons ou tissus germinaux.

Les incidents et les effets indésirables doivent faire l'objet d'une déclaration par les CLA à l'Agence de la biomédecine au moyen d'une fiche, de préférence par l'application informatique AMP Vigie. La fiche de déclaration d'incident ou d'effet indésirable est présentée à l'Annexe I.

Le dispositif d'AMP vigilance comprend les niveaux suivants :

- Les professionnels de santé qui constatent ou ont connaissance d'un effet indésirable ou d'un incident ont l'obligation de **les signaler** au CLA de l'établissement concerné, ou à défaut directement à l'Agence de la biomédecine ;
- Les établissements de santé, organismes et laboratoires d'analyses médicales tels que désignés à l'article R.2142-47 du code de la santé publique, par l'intermédiaire de leur CLA qui sont notamment chargés de **la déclaration**, pour le compte de leur établissement, des incidents et des effets indésirables ainsi que du recueil et de la conservation des données d'AMP vigilance ;
- L'Agence de la biomédecine (ABM) qui a en charge la mise en œuvre de l'AMP vigilance au niveau national.

Le dispositif s'appuie sur l'évaluation des risques a posteriori qui combine la probabilité de survenue d'un événement et sa gravité potentielle. La démarche d'investigation qui en découle consiste à œuvrer pour réduire les risques ainsi estimés au niveau local (politique de gestion de risques en lien avec le CLA concerné) et au niveau national (évaluation des déclarations par le pôle sécurité-qualité de la direction médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine et le cas échéant, présentation au comité interne de vigilance en AMP, au groupe de travail AMP vigilance comprenant des experts externes et à la Commission nationale d'AMP vigilance).

^a On entend par « signalement » l'information relative à l'incident ou l'effet indésirable qui est transmise du professionnel de santé au correspondant local d'AMP vigilance (CLA)

On entend par « déclaration » l'information relative à l'incident ou l'effet indésirable qui est transmise du correspondant local d'AMP vigilance (CLA) à l'Agence de la biomédecine.

II. Chiffres clés

II.1 Activité d'AMP de 2010 à 2013

Les chiffres clés relatifs à l'évolution de l'activité d'AMP de 2010 à 2013 sont présentés dans le tableau AMPV1a.

Tableau AMPV1a. - Résumé de l'activité d'AMP de 2010 à 2013

	2010	2011	2012	2013
Nombre de centres				
Nombre de laboratoires d'AMP	95	92	96	97
Nombre de centres clinico-biologiques*	104	104	103	103
Nombre d'inséminations artificielles totales	60224	59001	58478	56393
Inséminations intra-utérines intraconjugales	55728	54772	54390	52560
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	4043	4004	3870	3626
Inséminations intra-cervicales	453	225	218	207
Nombre de tentatives réalisées en fécondation in vitro total (FIV hors ICSI, ICSI, TEC) total	79717	82296	84140	84126
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	77190	79567	81304	81237
Don de spermatozoïdes	1445	1529	1641	1589
Accueil d'embryons	114	83	135	201
Don d'ovocytes	968	1117	1060	1099
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	22171	21929	21478	21291
ICSI**	37930	39816	40582	40006
TEC***	19616	20551	22080	22829
Nombre total de tentatives****	139941	141297	142618	140519

* En 2013, un centre n'a pas transmis son rapport d'activité. Ce centre a eu aussi une activité de don d'ovocyte.

** Injection intracytoplasmique de spermatozoïde

*** Transfert d'embryon(s) congelé(s)

**** Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IIU, IIC) + ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) + TEC.

II.2 Activité déclarative dans le cadre du rapport d'AMP vigilance de 2014

Depuis 2010, le nombre de déclarations augmente en moyenne chaque année d'environ 18% (excepté en 2013).

On observe une légère augmentation du nombre de centres déclarants mais le nombre moyen de déclarations par centre sur ces 5 années reste stable avec 5,4 déclarations.

Par ailleurs, fin 2014, le réseau d'AMP vigilance comprenait 190 correspondants locaux désignés dans 100 % des centres d'AMP autorisés^b.

L'évolution des chiffres clés relatifs à l'AMP vigilance est représentée dans le tableau AMPV1b.

Tableau AMPV1b. Chiffres clés - déclarations d'AMP vigilance

	2010	2011	2012	2013	2014
Déclarations	349	409	477	469	558
Centres	73	78	84	88	89
Evènements	349	409	477	469	559
. <i>Effets indésirables</i>	259	332	387	362	423
. <i>Incidents</i>	90	77	90	107	136
Délai moyen de déclaration (jours)	77	82	86	66	68
Délai médian de déclaration (jours)	46	47	48	36	41
Proportion des événements graves	78,2%	83,6%	84,3%	76,1%	80,6%
. <i>proportion d'effets indésirables graves</i>	91,1%	94,3%	94,3%	91,7%	92,4%
. <i>proportion d'incidents graves</i>	41,1%	38,1%	40,9%	23,4%	43,4%
Déclarations saisies en ligne	41,5%	73,6%	84,7%	91,5%	94,7%
Nombre moyen de déclarations par centre	5	5	6	5	6

En 2014, l'Agence a reçu 558 déclarations mais 559 événements indésirables ont été notifiés car une déclaration concernait à la fois un incident et un effet indésirable liés.

Le délai moyen de déclaration en 2014 est similaire à celui de l'année précédente et se situe à 68 ± 79 jours avec une valeur extrême allant jusqu'à 656 jours, soit un peu moins de 2 ans, et une médiane à 41 jours.

La proportion d'événements graves est de 81% en 2014, légèrement plus élevée que l'année précédente, avec une part plus importante d'effets indésirables graves que d'incidents graves.

Depuis la mise en service de l'application AMP Vigie en 2010, on observe un recours croissant des centres d'AMP à cet outil de saisie. La proportion de déclarations faite en ligne sur AMP Vigie a augmenté de plus de 120% depuis 2010 avec environ 95% des déclarations saisies en ligne par les centres en 2014.

^b Fin 2014, le nombre de centres d'AMP répertoriés dans l'annuaire de l'ABM (S&A) est composé de 103 centres clinico-biologiques et de 87 laboratoires pratiquant uniquement la préparation de sperme en vue d'une insémination.

III. Méthodologie

➤ Contrôle qualité des données

Selon des critères définis a priori dans un plan de validation des données au sein de l'Agence de la biomédecine, des contrôles de cohérences et de données manquantes sont effectués pour les déclarations enregistrées dans l'application AMP Vigie. Ce plan de validation, adapté chaque année si besoin, permet de dresser la liste des données à contrôler et le type de contrôles à effectuer.

Les données considérées comme incomplètes ou ambiguës sont retournées aux centres d'AMP en leur demandant d'effectuer les corrections directement dans l'application AMP Vigie. Au moment du « gel » de la base le 23 février, une liste des erreurs et des données manquantes persistantes a été établie.

Le contrôle qualité a permis de mettre en évidence 186 messages d'erreurs pour les 558 déclarations. Ces messages ont été adressés aux centres d'AMP le 20 janvier 2015 pour prise en compte et correction. A la date du « gel » de la base, 47 données incomplètes ou ambiguës avaient été corrigées par les centres d'AMP.

➤ Exhaustivité des données

Le principe de la notification spontanée des événements indésirables est classiquement vecteur d'une sous-déclaration le plus souvent multifactorielle (vigilance méconnue des professionnels, absence d'adhésion au dispositif, manque de temps, peur des sanctions, etc.). Afin d'estimer son importance, une analyse de la fréquence de survenue de certains effets indésirables sentinelles, tels que les syndromes d'hyperstimulation ovarienne (HSO) et les hémopéritoïnes consécutifs à une ponction d'ovocytes réalisée en 2012, a été faite à partir d'un travail d'extraction des données du PMSI (programme médicalisé des systèmes d'information). Sur un total de 58 138 ponctions (cf. rapport annuel médical et scientifique 2012 de l'Agence de la biomédecine), 559 HSO ont été codées dans le PMSI (soit près de 1%) pour 213 déclarations d'HSO hospitalisées reçues en AMP vigilance, ce qui correspond à une sous-notification de l'ordre de 62%. Concernant les hémopéritoïnes, l'analyse du PMSI en a recensé 39 alors que 32 déclarations de ce type ont été réalisées, ce qui témoigne d'une sous-notification relativement faible. Ce travail a mis en évidence une hétérogénéité importante de la sous-notification en fonction du type d'événement indésirable qui tend à souligner une meilleure adhésion des professionnels pour utiliser un système de notification au cas par cas pour des événements inattendus rares et graves alors que les événements attendus sont moins déclarés. Une réflexion sur la mise en œuvre d'un autre système de surveillance du type monitoring continu des activités pourrait pallier cette défaillance.

Ce travail d'extraction des données du PMSI, et sa reconduction, permettra à terme à l'ABM d'alerter les centres sur le nombre d'événements non déclarés voire non signalés aux CLA. Il permettra également d'intervenir auprès des centres ne participant pas au dispositif d'AMP vigilance en les sensibilisant sur le nombre d'événements indésirables qui auraient dû faire l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence de la biomédecine.

➤ Révision des données

Ce rapport présente les données de 2010 à 2014. Elles sont révisées une fois par an (à chaque rapport annuel) et portent sur les 5 dernières années.

Les données de déclarations exploitées dans ce rapport proviennent d'une extraction de la base arrêtée au 23 février 2015 (date liée au délai de corrections des données par les centres) mais concernent les données des fiches déclarées uniquement sur l'année 2014.

Seul un graphe du rapport (Figure AMPV1b) concerne les événements indésirables constatés en 2014, ce qui ne veut pas forcément dire qu'ils ont été déclarés sur cette même année. En effet, il est possible qu'un événement soit déclaré plusieurs années après sa constatation. Ainsi, comme pour les années précédentes, toutes les créations et modifications de déclarations concernant un événement constaté en 2014 (ou les années précédentes) mais intervenues au-delà de la date du « gel » de la base, ne sont pas prises en compte dans le présent rapport. Aussi, ces données sont susceptibles d'évoluer d'une année sur l'autre.

➤ Estimation des indicateurs

Pour rappel, à ce jour aucun renseignement chiffré des activités d'AMP en lien avec l'année concernée par le présent rapport de vigilance n'est demandé aux centres. En effet, afin de pouvoir évaluer l'efficacité des protocoles et techniques d'AMP, l'Agence de la biomédecine souhaite disposer du recul nécessaire à l'estimation des naissances et ne dispose en conséquence que des données d'activité^c de l'année antérieure à celle étudiée dans le présent rapport (soit ici, 2013). Aussi, dans ce rapport, les données d'activités, exprimée en "nombre d'actes d'AMP", sont uniquement fournies à visée informative et, en raison des périodes, des temporalités et des finalités de recueil différentes, ne seront utilisées qu'avec réserve afin de disposer d'un indicateur permettant d'une part d'estimer le taux de notification d'effets indésirables et d'autre part d'en suivre l'évolution au cours du temps. Ce nombre d'actes inclut les actes d'inséminations pour lesquels il y a très peu d'effets indésirables déclarés, ce qui peut de façon artificielle sous-estimer les taux.

Pour les années 2012 et 2013, les indicateurs (présentés initialement dans les rapports annuels d'AMP vigilance 2012 et 2013) ont été ajustés au vu de la consolidation des données (déclaratives et d'activités) et peuvent dorénavant être considérés comme validés.

Pour l'année 2014, du fait des déclarations tardives de certains événements indésirables et de l'absence de mise à disposition des données d'activité des centres d'AMP, les données de vigilance sont rapportées aux données d'activité 2013, ce qui conditionne une réserve sur la justesse des taux qui ne pourra être levée que dans le rapport 2015. Il s'agit donc de taux non consolidés donnés à titre indicatif, néanmoins, les chiffres d'activités étant plutôt stables d'une année à l'autre, la marge d'erreur reste faible.

Concernant les incidents, nous ne disposons pas d'indicateur pertinent qui reflèterait plus spécifiquement les activités biologiques.

^c L'arrêté du 8 août 2008 fixe le contenu des rapports annuels d'activité dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation

➤ Système d'alerte européen : RATC (Rapid Alert System Tissues and Cells)

La Commission Européenne (CE) a développé, avec l'aide de plusieurs Etats Membres, une plateforme relative aux alertes pour les tissus et cellules destinés à une application humaine. Cette plateforme est disponible depuis 2013. L'objectif de ce projet est de fournir aux autorités compétentes de l'union européenne et à la CE un système efficace d'échanges d'informations et de mesures urgentes afin d'assurer la sécurité des tissus et cellules humaines. Les principaux acteurs du système sont les autorités compétentes et la CE.

Le type d'alertes qui doit être enregistré dans ce système concerne, principalement, les défauts de qualité ou de sécurité, les activités illégales et frauduleuses, les alertes épidémiologiques et les autres types de notifications (rappels de lot, mesures préventives, conseils, etc.) provenant d'un autre secteur de la santé (ex : dispositif médical, sang, médicaments, organes,..) et pouvant avoir un impact sur la qualité / sécurité des tissus et cellules.

Ce système doit permettre à tous les Etats Membres de vérifier immédiatement s'ils sont affectés par l'événement et si des mesures de prévention ou des mesures correctives doivent être mises en œuvre rapidement.

Depuis la mise en place de ce système, la France a principalement été alertée de la découverte de maladies génétiques (ou de risque de maladie génétique), chez des enfants nés à l'étranger grâce à un acte d'AMP en lien avec un don de sperme issu de donneurs d'une banque étrangère et dont des paillettes auraient été distribuées à des femmes françaises.

A défaut de disposer d'une rubrique « information post-don » dans l'outil AMP vigie, ces informations ont été comptabilisées parmi les « incidents » (en cas de découverte isolée de maladie génétique chez le donneur) ou parmi les « effets indésirables » (en lien avec la naissance, à l'étranger, d'enfants malades) bien que celles-ci ne répondent pas stricto sensu au cadre réglementaire définissant le champ de l'AMP vigilance nationale. En effet, aucun élément probant n'a permis d'établir la naissance, après un acte d'AMP réalisé sur le territoire national, d'un enfant atteint ou porteur de la maladie. En effet, aucune investigation n'a pu être menée auprès de la patientèle française en raison de l'absence de transmission d'informations de traçabilité exploitables de la part de la banque étrangère ayant mis à disposition les paillettes de sperme. Au vu de l'augmentation sensible de ce type de signalement et de la difficulté pour mener à bien, sur le territoire national, les investigations nécessaires pour s'assurer de la protection des receveuses et des enfants issus de ces dons, l'Agence de la biomédecine a sollicité, via les autorités françaises, la Commission européenne afin qu'elle se prononce sur ce sujet.

IV. Bilan des déclarations d'AMP vigilance

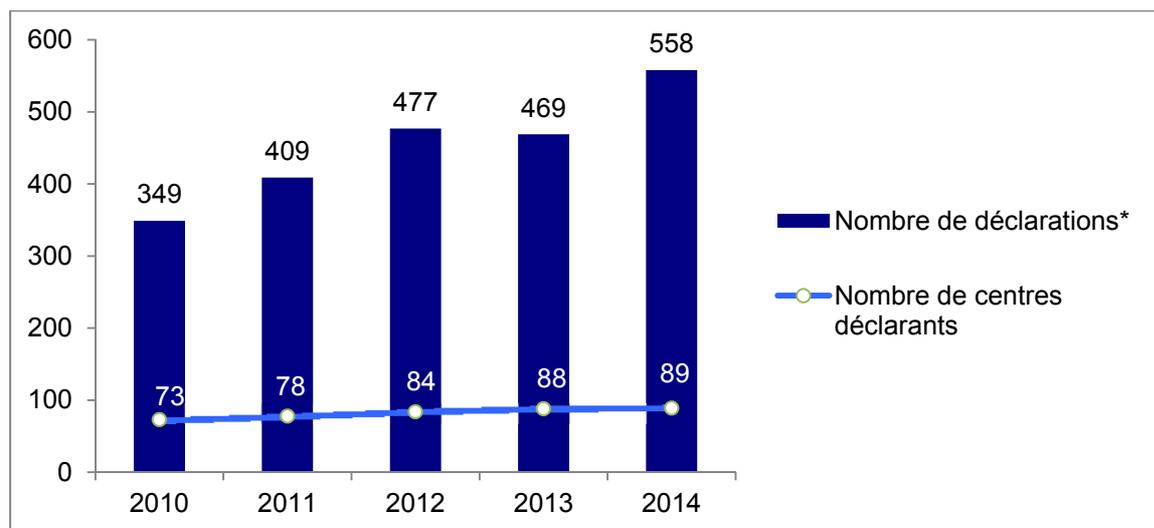
IV.1 Données générales

IV.1.1 Evolution du nombre de déclarations et d'événements constatés

Entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2014, l'Agence de la biomédecine a reçu 558 déclarations^d d'AMP vigilance. Parmi celles-ci, 548 provenaient de 89 centres d'AMP (85 centres clinico-biologiques et 4 laboratoires d'insémination artificielle) et, 10 du système d'alerte européen « RATC » (voir détail dans les chapitres IV.2.3 et IV.3.6).

L'évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants est présentée à la figure AMPV1a.

Figure AMPV1a. Evolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance et du nombre de centres déclarants de 2010 à 2014



* Déclarations d'événements indésirables adressées à l'Agence de la biomédecine (quelle que soit l'année de constat)

L'analyse du nombre de déclarations par année permet d'évaluer l'efficacité du dispositif mis en place. Le nombre de déclarations a pratiquement triplé depuis la mise en place du dispositif en 2008. Entre 2013 et 2014, on observe une augmentation de 19% du nombre de déclarations.

Parallèlement, le nombre de centres d'AMP clinico-biologiques déclarants a augmenté depuis 2009 passant de 54% (58/107) à 82% en 2014 (85/103). Pour les laboratoires d'insémination artificielle, le nombre de centres déclarants est beaucoup plus faible mais a également augmenté depuis 2009 passant de 2% (2/105) à 4% (4/97) en 2014 mais reste stable par rapport à 2013.

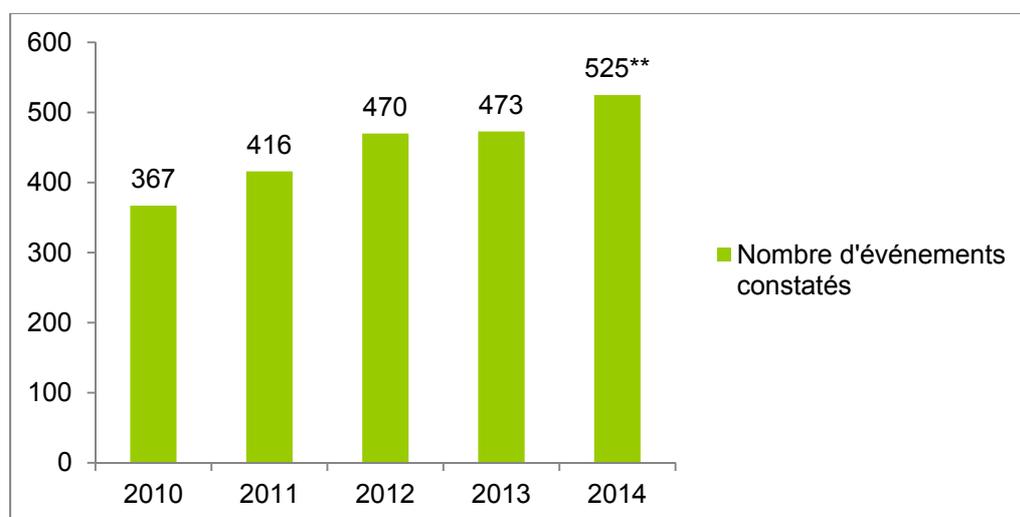
^d La date de déclaration correspond à l'envoi de la Partie A de la fiche de déclaration (déclaration immédiate)

Le nombre moyen de déclarations par centre en 2014 est de $6,1 \pm 6,3$ avec des extrêmes allant de 1 à 40 déclarations.

Depuis 2009, tous les centres clinico-biologiques d'AMP ont fait au moins une déclaration en AMP vigilance.

En complément du nombre de déclarations, le nombre d'événements indésirables constatés par année est présenté à la figure AMPV1b.

Figure AMPV1b. Evolution du nombre d'événements constatés de 2010 à 2014



**Les déclarations reçues après le 23 février 2015 et qui concernaient des événements constatés en 2014 ne sont pas prises en compte. Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 23 février 2015, 525 événements indésirables constatés en 2014 ont été déclarés.

L'analyse du nombre d'événements constatés permet d'évaluer la volumétrie d'événements indésirables par année. Ce graphe montre que la courbe d'évolution du nombre d'événements constatés suit la même tendance que celle du nombre de déclarations.

IV.1.2 Délai de déclaration

Le décret de juin 2008 prévoit que les CLA déclarent les incidents et les effets indésirables sans délai à l'Agence de la biomédecine ce qui, en pratique, se traduit par un délai de déclaration ne devant pas excéder 48 heures pour les événements graves.

Le délai moyen entre la déclaration faite à l'Agence de la biomédecine en 2014 et la date de constatation de l'événement indésirable est bien supérieur avec une moyenne de 68 jours et une médiane à 41 jours. Il existe une grande variabilité de ce délai attestée par la valeur de l'écart-type à 79 jours et des valeurs extrêmes comprises entre 0 et 656 jours soit près de 2 ans pour déclarer un

événement indésirable concernant une torsion d'annexe suite à une hyperstimulation ovarienne.

De manière générale, on observe un délai de déclaration plus long pour des événements plus graves et plus complexes à documenter. Ce constat peut s'expliquer par le fait que certains centres déclarent les événements indésirables une fois l'ensemble des investigations finalisées ou qu'ils tardent à déclarer certains événements « attendus » bien que ces démarches ne soient pas conformes avec les exigences réglementaires.

La répartition et l'évolution du délai de déclaration depuis 2010 est présentée dans le tableau AMPV2.

Tableau AMPV2. Répartition des événements indésirables selon le délai entre la constatation et la déclaration de l'événement

Année de la déclaration	Délai*				Total
	<= 1 mois**] 1 mois - 6 mois]] 6 mois - 12 mois]	>= 12 mois	
2010	36,4% (n=127)	51,0% (n=178)	11,5% (n=40)	1,1% (n=4)	100,0%
2011	36,4% (n=149)	49,1% (n=201)	13,4% (n=55)	1,0% (n=4)	100,0%
2012	36,5% (n=174)	49,9% (n=238)	10,7% (n=51)	2,9% (n=14)	100,0%
2013	45,4% (n=213)	46,9% (n=220)	6,8% (n=32)	0,9% (n=4)	100,0%
2014	44,4% (n=248)	46,9% (n=262)	7,7% (n=43)	1,1% (n=6)	100,0%

*Délai en jours mesuré entre la date à laquelle l'événement indésirable est constaté et la date de la déclaration de cet événement à l'Agence de la biomédecine

** 31 jours

En 2014, presque la moitié des déclarations ont été envoyées dans le mois qui suit la constatation de l'événement indésirable. Environ 9% des événements ont été déclarés plus de 6 mois après la constatation de l'événement. Entre 2010 et 2014, on observe une diminution du délai de déclaration puisque près de 44% (versus 36%) des déclarations sont envoyées dans le mois suivant le constat de l'événement.

Il faut rappeler qu'une information a été faite auprès des CLA en juillet 2014 et en novembre 2014 afin de leur rappeler de déclarer les événements indésirables au fil de l'eau en privilégiant le recours à l'outil de déclaration en ligne AMP Vigie. En moyenne, l'Agence de la biomédecine a reçu 47 déclarations par mois, avec un pic de 65 déclarations en juillet et de 106 déclarations en décembre.

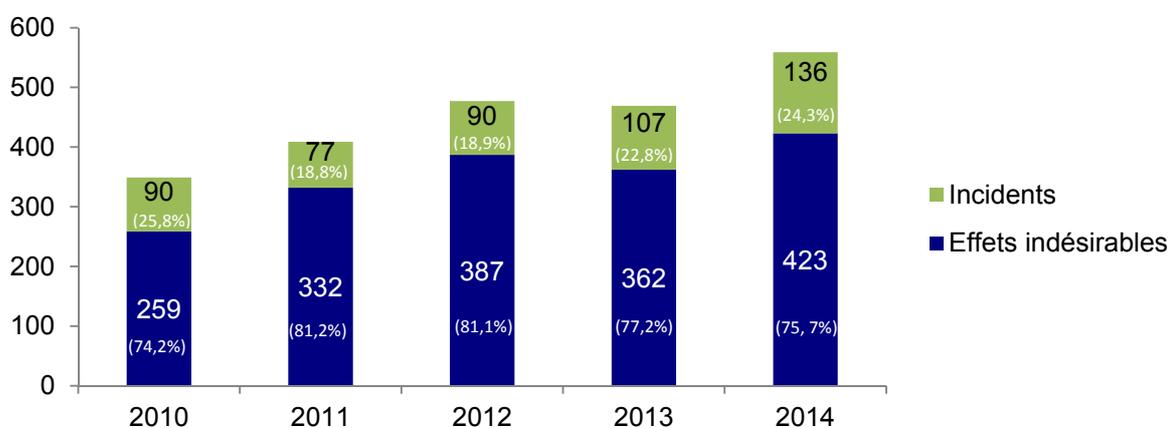
Afin de favoriser une meilleure réactivité pour l'envoi de la fiche initiale de déclaration, une réflexion est en cours afin de simplifier la partie A de la fiche qui contiendra essentiellement des données factuelles et descriptives de l'événement constaté. Le résultat des investigations et le descriptif des mesures correctives ou préventives éventuelles seront renseignés secondairement dans la partie B.

IV.1.3 Effets indésirables et incidents

Les 558 déclarations d'AMP vigilance sont réparties en 423 effets indésirables et en 136 incidents. Ces 558 déclarations correspondaient à 559 événements indésirables car une déclaration concernait à la fois un incident et un effet indésirable liés.

L'évolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2010 à 2014 est représentée à la figure AMPV2.

Figure AMPV2. Evolution du nombre d'effets indésirables et d'incidents de 2010 à 2014



Ce graphique met en évidence que la proportion d'effets indésirables par rapport aux incidents reste stable depuis 2010, avec environ 3/4 d'effets indésirables et 1/4 d'incidents.

IV.1.4 Déclarations d'AMP vigilance et type d'activité

Lors de la déclaration 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 répartition des événements indésirables selon le type d'activité est présentée dans le tableau AMPV3.

Tableau AMPV3. Répartition des événements indésirables selon le type d'activité

		2012	2013	2014
AMP		464	453	541*
Intraconjugale	Insémination	9	10	16
	FIV / ICSI	406	402	472
	TEC	19	17	24
	Non renseigné	27	22	23
En contexte viral	Insémination	0	0	4
	FIV / ICSI	9	4	8
	TEC	1	1	3
	Non renseigné	1	0	2
Avec don (= événements « receveur »)	Insémination	1	0	5
	FIV / ICSI	5	5	13
	TEC	2	1	3
	Non renseigné	4	1	1
DPI		8	10	9
Type d'AMP non renseigné		2	4	12
Autoconservation		8	14	15
Don (= événements « donneur »)		5	2	5
Total (événements)		477	469	559**

* Une déclaration d'incident ou d'effet indésirable peut concerner différentes activités

** Un des événements indésirables déclaré en 2014, concerne les activités d'AMP, d'autoconservation et de don

Comme chaque année, la plupart des déclarations (96,9%) concerne l'activité d'AMP, essentiellement en ICSI ou en FIV intraconjugale.

De manière générale, le nombre de déclarations a augmenté dans tous les types d'activités, ce qui reflète l'augmentation générale observée d'environ 20% par rapport à l'année précédente.

Dix déclarations touchant plusieurs types d'activités réalisées en contexte viral^e ont été rapportées, ce qui représente une augmentation sensible par rapport aux années précédentes.

Le faible nombre de déclarations concernant l'activité d'insémination, comparativement au nombre important d'actes réalisés chaque année, pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a moins de gestes à risque pour cette activité, que la stimulation ovarienne des patientes est moindre et qu'une partie des

^e Soit au total 17 saisies dans la rubrique « Activité concernée » dans AMP Vigie

inséminations se faisant chez les gynécologues en cabinet libéral, les événements indésirables soient possiblement peu déclarés. Le développement d'un futur portail des vigilances (voir chapitre V – Bilan des actions 2014) dont la mise en service est prévue pour l'année 2016 permettra notamment la déclaration directe des événements indésirables par les professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé. Cette fonctionnalité pourrait favoriser à terme la remontée d'information de vigilance concernant cette activité.

IV.1.5 Actions entreprises par le centre

Le type d'actions mises en œuvre par le centre suite à la survenue de l'événement indésirable est présenté dans le tableau AMPV4. Ce tableau n'a pas pour objet de présenter les actions qui relèvent de la prise en charge thérapeutique et qui ne sont pas des mesures correctives ou préventives.

Tableau AMPV4. Actions entreprises par le centre (fiches A et B)

Type d'action		N
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance	97
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	5
	Matérovigilance	15
	Autres	24
	Total	141
Mesures correctives ou préventives concernant l'organisation**	Mise en place ou modification de procédure	63
	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	14
	Autres	30
	Total	107

* 136 déclarations ont fait l'objet d'un signalement à au moins une autre vigilance

** 43 centres ont mis en place des mesures préventives concernant l'organisation à la suite d'événements indésirables (92 déclarations)

Globalement, dans 41% des déclarations (228/558), au moins une action relative au signalement à une autre vigilance ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives a été faite.

Il s'agit dans 60% (136/228) d'actions relatives au signalement à une autre vigilance par le centre. Parmi les 558 déclarations, le centre d'AMP a signalé l'événement en pharmacovigilance dans 97 cas,

en matériovigilance dans 15 cas, en biovigilance dans 5 cas et à un autre dispositif de vigilance ou de surveillance sanitaire dans 24 cas (Coordination/pôle des vigilances de l'hôpital, gynerisk, CCLIN / INVS, infectiovigilance, identitovigilance,...).

De plus, l'Agence de la biomédecine a transmis 11 déclarations à une autre vigilance dont 5 en matériovigilance, 3 en pharmacovigilance et 3 en réactovigilance.

Ces transmissions à d'autres vigilances représentent 26% des déclarations, ce qui reflète la dimension transversale importante de l'AMP vigilance et nécessite donc une coordination avec les autres systèmes de vigilance que ce soit au niveau de l'établissement ou au niveau national.

IV.2 Effets indésirables

IV.2.1 Chiffres clés

Les chiffres clés relatifs aux effets indésirables déclarés en 2014 sont représentés dans le tableau AMPV5.

Tableau AMPV5. Effets indésirables 2014 – chiffres clés

Nombre d'effets indésirables	423
Nombre d'effets indésirables graves	391
Proportion des effets indésirables graves	92,4%
Activités concernées	
. AMP	420
. Don	2
. Autoconservation	1

Parmi les 558 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 423 effets indésirables dont 92% étaient des effets graves (n=391), c'est-à-dire susceptibles 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 susceptibles de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP.

IV.2.2 Taux de notification des effets indésirables par classe d'activité

L'évolution du nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Dons) est présentée dans le tableau AMPV6.

Tableau AMPV6. Nombre de déclarations d'effets indésirables selon les classes d'activité (AMP, Autoconservation, Dons)

Activité	2012		2013		2014
	Nombre d'actes d'AMP ^(a)	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'actes d'AMP ^(a) *	Nombre d'effets indésirables	Nombre d'effets indésirables
AMP	142 618	386	141 147	364	422
Inséminations	58 478	5	56 393	4	6
Fécondations (FIV, ICSI)	62 060	351	61 297	337	386
TEC	22 080	6	22 829	3	5
DPI	557	6	628	8	6
Type d'AMP non renseigné		18		12	19
Autoconservations	9 867	0	9 875	0	1
Préservation de la fertilité ^(b)	4 091	.	4 190	.	.
En cours d'AMP ^(c)	5 776	.	5 685	.	.
Dons (gestion des donneurs)	664	4	687	1	2
Donneurs de spermes	244	0	268	1	0
Donneuses d'ovocytes	420	4	419	0	2

* il manque les données d'un centre

- (a) Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IUI, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC)
- (b) Il s'agit des nouvelles autoconservations de spermatozoïdes réalisées dans l'année (en nombre de patients)
- (c) Il s'agit des nouvelles autoconservations de l'année (en nombre de patients). Les autoconservations concernent les tissus germinaux quel qu'il soit (spermatozoïdes, ovocytes, tissus testiculaires et ovariens)

Sur la base des rapports annuels, l'activité des centres d'AMP est présentée selon 3 classes différentes: l'AMP (fécondation in vitro, TEC, inséminations, DPI), les autoconservations, les dons de gamètes ou d'embryons :

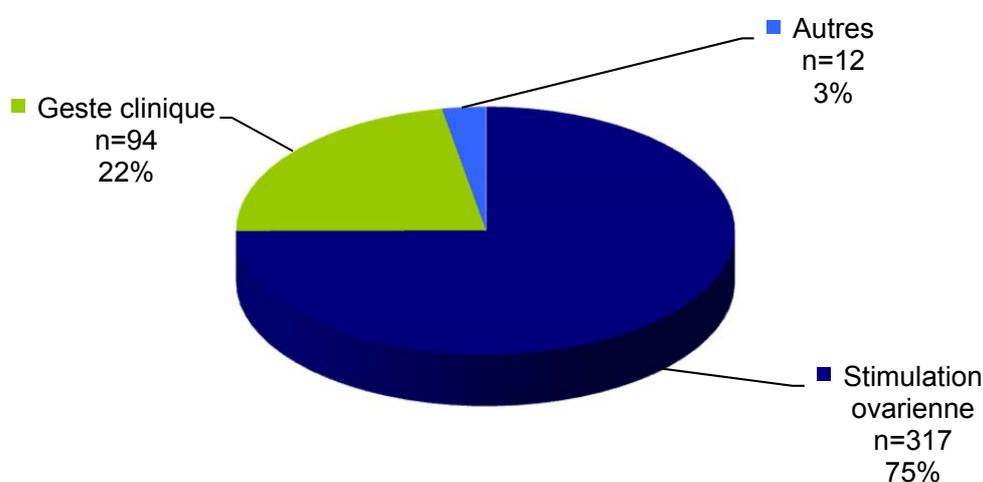
- Activité d'AMP : en moyenne, au niveau national, si on rapporte le nombre d'effets indésirables déclarés à l'activité, on obtient un indicateur de 2,7 effets indésirables déclarés pour 1000 actes d'AMP en 2012 (rapporté à l'activité 2012), de 2,6‰ en 2013 (rapporté à l'activité de 2013) et de 3‰ en 2014 (rapporté à l'activité de 2013). La légère augmentation de cet indicateur en 2014 traduit probablement une adhésion plus importante de l'ensemble des professionnels au système de déclaration.
- Activité d'autoconservation : le taux de notification d'effets indésirables rapportés à l'activité nationale est nul en 2012 et 2013 et proche de zéro en 2014 pour l'activité d'autoconservation, en raison du très faible nombre d'effets indésirables recueillis dans ce type d'activité.
- Activité de don : en moyenne, au niveau national, si on rapporte les effets indésirables déclarés à

l'activité, on obtient un indicateur de 6 effets indésirables déclarés pour 1000 actes de don en 2012, de 1,5‰ en 2013 et de 2,9‰ en 2014. Il est probable que la survenue d'un effet indésirable chez un donneur soit systématiquement déclarée dans la mesure où aucun bénéficiaire individuel direct n'est attendu pour la personne se prêtant au don.

IV.2.3 Répartition des effets indésirables selon la typologie

La distribution des effets indésirables selon la typologie en 2014 est présentée à la figure AMPV3a.

Figure AMPV3a. Répartition des types d'effets indésirables (n=423)



Pour l'année 2014, parmi les 423 effets indésirables déclarés : 317 (75%) concernent la stimulation ovarienne, 94 (22%) concernent un geste clinique lors de l'AMP (inséminations, ponctions, transferts), et 12 (3%) sont classés comme « autres ».

Ces derniers concernent essentiellement la découverte de maladies génétiques chez des enfants nés à l'étranger de femmes ayant eu recours à un don de sperme provenant d'une banque étrangère. Ces signalements sont transmis à l'Agence de la biomédecine par le système d'alerte européenne « RATC » dès lors qu'une ou plusieurs femmes françaises sont concernées par l'utilisation des paillettes de sperme du donneur incriminé. Ces déclarations concernaient :

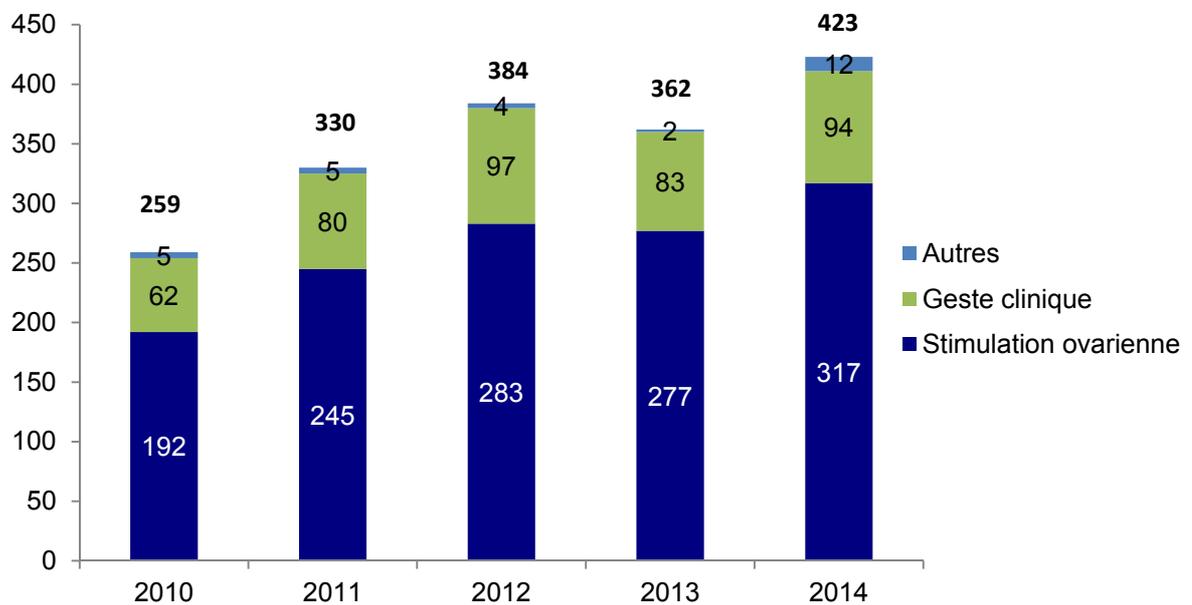
- Un défaut du septum ventriculaire ;
- Un syndrome branchio-oto-rénal ;
- Une fente palatine avec micrognathie ;
- Une maladie de Hirschprung isolée ;
- Une sténose de la valve pulmonaire ;
- Un diabète de type MODY 2 ;

- un cas d'albinisme et d'un colobome ;
- un cas d'hypoplasie du cœur gauche sur le fœtus ;

Par ailleurs, dans cette catégorie « Autre », on retrouve également la constatation d'une grossesse hétérotopique et une GEU rompue, une hémorragie de la délivrance, un cancer du sein découvert en cours de grossesse. Pour rappel, les complications obstétricales pour lesquelles le lien de causalité est d'emblée exclu ne devrait pas être déclarées en AMP vigilance.

L'évolution du nombre d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne et au geste clinique est présentée à la figure AMPV3b.

Figure AMPV3b. Evolution du nombre d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne et à un geste clinique (n= 423)



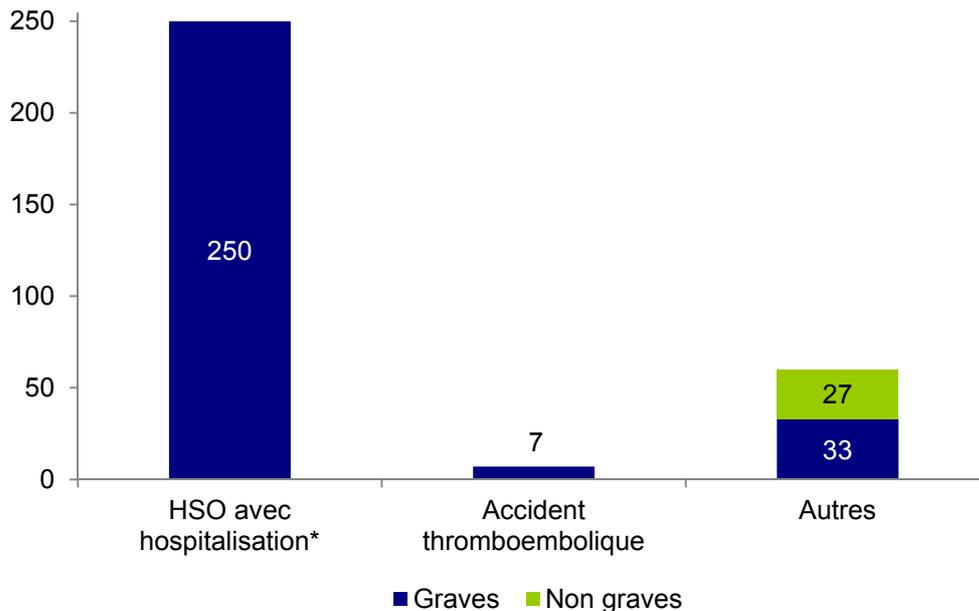
L'évolution au cours du temps montre une augmentation du nombre d'effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne et au geste clinique mais leur proportion reste stable chaque année, passant de 74% en 2010 à 75% en 2014 pour les effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne et de 24% en 2010 à 22% en 2014 pour les effets indésirables relatifs au geste clinique.

En 2014, on observe une augmentation du nombre d'effets indésirables renseignés comme « Autre », ce qui est lié aux effets qui ont été rapportés via le système d'alerte européen « RATC » et qui ont été classés dans la catégorie « Autre ».

IV.2.3.1 Effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne

La distribution des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne selon leur gravité est présentée à la figure AMPV4a.

Figure AMPV4a. Répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne selon leur gravité (n=317)



* HSD avec hospitalisation hors accidents thromboemboliques et torsions d'annexes

Soixante-quinze pour cent des effets indésirables rapportés concernent des événements relatifs à la stimulation ovarienne (n = 317). Ces 317 effets indésirables comprennent essentiellement des effets indésirables graves (91%). Il s'agit le plus souvent de syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères avec hospitalisation d'au moins 24 heures (250/317 soit 79%). 7 cas de thromboses ont été rapportés par 6 centres d'AMP chez des femmes âgées en moyenne de $32 \pm 5,2$ ans [26-39]. Ces 7 cas sont répartis en 1 embolie pulmonaire bilatérale, 1 phlébite profonde des membres inférieurs, 2 thromboses veineuses jugulaires, 1 thrombose de la veine sous-clavière, 2 thromboses de la veine saphène. Dans 3 observations, il est mentionné un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère associé.

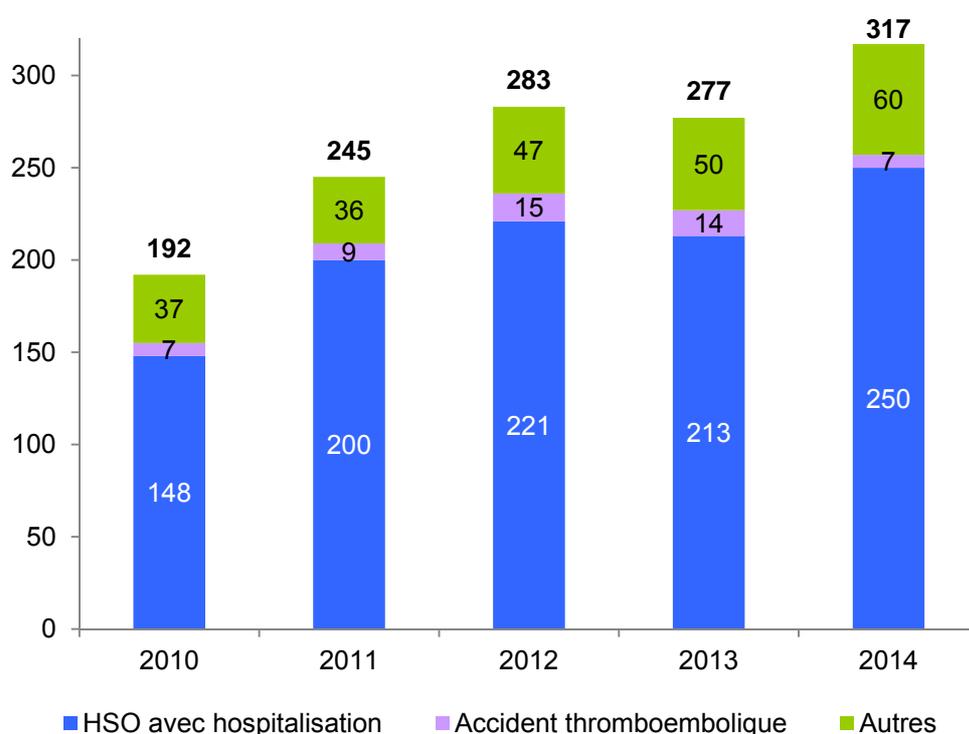
Parmi les 60 événements renseignés comme « Autres », on retrouve 40% de torsions d'annexes (24/60) et 33% d'HSD sans hospitalisation (20/60). Dans 5 observations de torsions d'annexes, il est mentionné un syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère associé.

La part importante des déclarations relatives aux syndromes d'hyperstimulation ovarienne (représentant près de 50% de l'ensemble des déclarations depuis de nombreuses années) a motivé le développement par l'Agence de la biomédecine d'un outil de formation dédié afin que le professionnel

de santé puisse mieux les appréhender pour limiter leur survenue et tendre à diminuer la gravité de leurs conséquences (cf. chapitre « bilan des actions 2014 »). Néanmoins, au vu de leur nombre et de l'importance de leur sous-notification (cf. chapitre méthodologie), la discussion reste ouverte pour surveiller ces effets à l'aide d'une méthode reposant sur le suivi en temps réel des activités de stimulation. Celle-ci permettrait à la fois aux centres de s'auto-évaluer mais également de les alerter lors de l'observation de toute dérive tendancielle défavorable.

L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne entre 2010 et 2014 est présentée à la figure AMPV4b.

Figure AMPV4b. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne



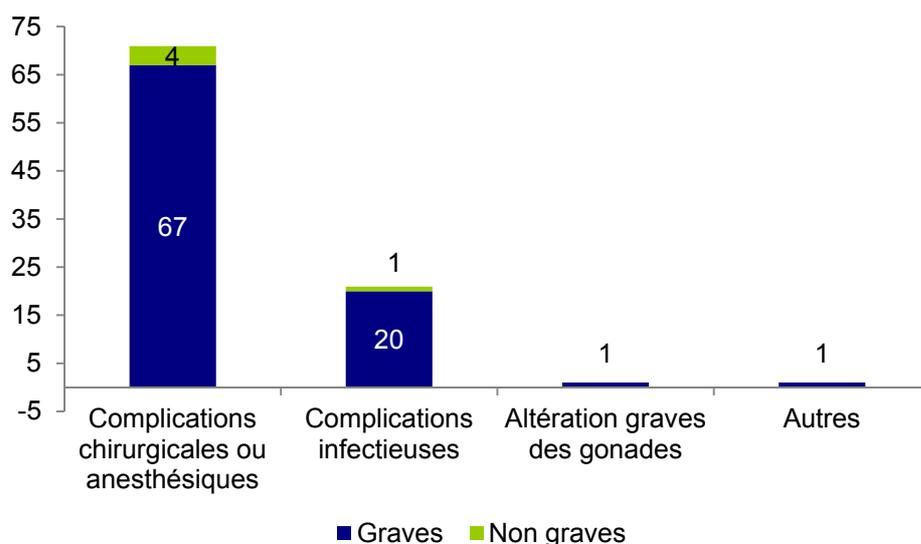
L'évolution au cours du temps montre une légère augmentation du nombre d'HSO déclarés mais leur proportion reste stable chaque année depuis 2010, passant de 77% des déclarations d'effets indésirables en 2010 à 82% en 2014. L'augmentation du nombre d'HSO en 2014 s'explique par le fait que 14 centres ont fait des déclarations d'HSO cette même année alors qu'ils n'en n'avaient pas fait en 2013.

Sur les 3 dernières années, on observe une diminution du nombre d'accidents thromboemboliques ainsi qu'une diminution de la proportion d'accidents thromboemboliques déclarée chaque année, passant d'environ 5% des déclarations en 2012-2013 à 2% en 2014. Cette diminution peut être mise en parallèle avec la publication par l'Agence de la biomédecine en 2013 de recommandations relatives aux thromboses en AMP. La proportion d'événements classés comme « Autre » est relativement stable depuis 2010 (environ 18 %).

IV.2.3.2 Effets indésirables relatifs au geste clinique

La distribution des effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP selon leur gravité est présentée à la figure AMPV5a.

Figure AMPV5a. Répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique selon leur gravité (n=94)



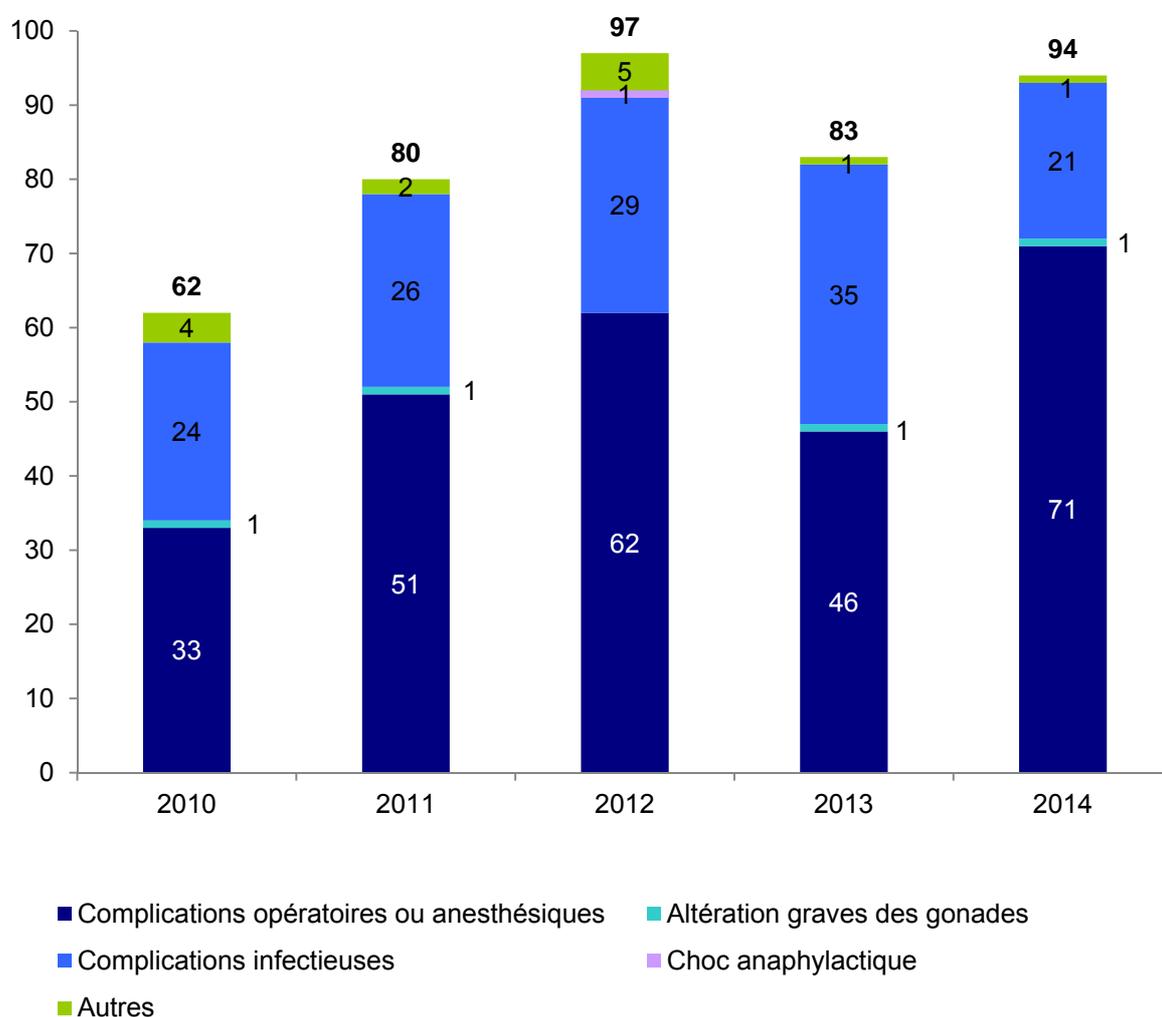
En 2014, 94 effets indésirables (22%) sont en lien avec un geste clinique lors de l'AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, ...). Ces effets indésirables sont principalement des effets graves (89/94). Parmi ces événements, 76% (71/94) concernent des complications anesthésiques et chirurgicales telles que des hémopéritoines (n=52), des hématomes ovariens, des douleurs pelviennes, des réactions allergiques et 22% (21/94) des complications infectieuses.

Un effet indésirable concernait une altération grave des gonades, il s'agissait d'une nécrose d'un ovaire suite à une probable torsion ovarienne non dépistée.

L'effet indésirable renseigné comme « Autres » correspondaient à une grossesse extra-utérine.

L'évolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique entre 2010 et 2014 est présentée à la figure AMPV5b.

Figure AMPV5b. Evolution de la répartition des effets indésirables relatifs à un geste clinique



L'évolution au cours du temps montre globalement une augmentation du nombre de complications opératoires ainsi qu'une augmentation de la proportion de ces complications déclarés chaque année, passant de 53% des déclarations relatives au geste clinique en 2010 à 75% en 2014.

Inversement, le nombre de complications infectieuses reste à peu près stable mais leur proportion a tendance à diminuer passant de 39% des déclarations en 2010 à 22% en 2014. En 2014, on observe une diminution de ce nombre par rapport à l'année précédente.

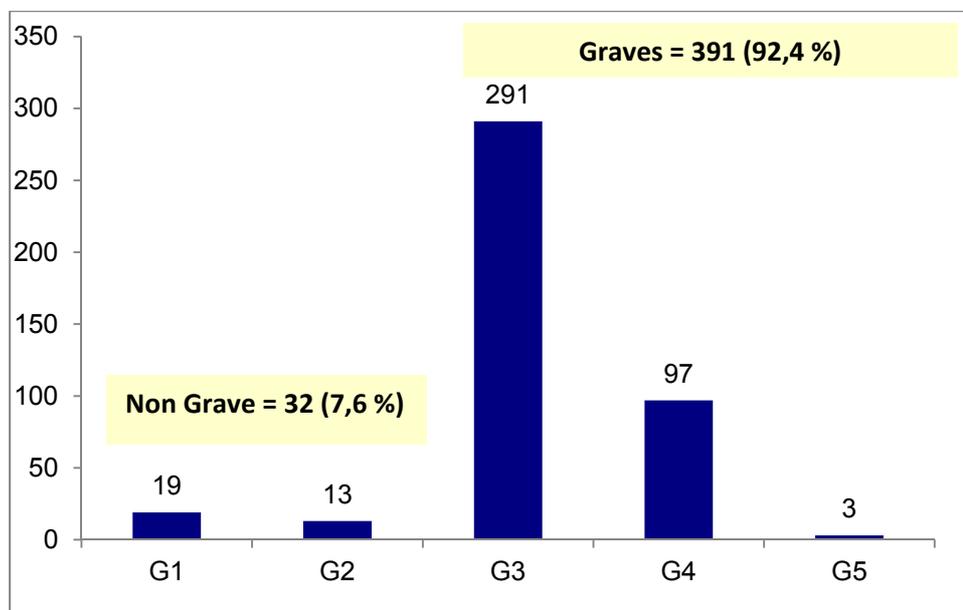
IV.2.4 Gravité / Conséquences

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

Il existe 5 niveaux de gravité allant de G1 à G5, les niveaux G3 à G5 correspondant à des événements

indésirables avec des conséquences 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. La distribution des effets indésirables en 2014 en fonction de la gravité est présentée dans la figure AMPV6.

Figure AMPV6. Gravité des effets indésirables en 2014



Les effets indésirables graves (gravité G3 et au-delà) représentant la majorité des événements indésirables rapportés. En effet, en 2014, 391 effets indésirables, soit 92% des effets indésirables, ont été cotés comme graves (G3, G4, G5). Un effet indésirable est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP. Cette proportion importante d'effets indésirables graves est directement liée au nombre important d'HSD avec hospitalisation déclarées.

L'évolution du nombre et du pourcentage d'effets indésirables par année en fonction de la gravité est présentée dans le tableau AMPV7.

Tableau AMPV7. Evolution de la répartition des effets indésirables selon leur gravité

	2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non grave	23	8,9	19	5,7	22	5,7	30	8,3	32	7,6
Grave	236	91,1	313	94,3	365	94,3	332	91,7	391	92,4
Total	259		332		387		362		423	

Entre 2010 et 2014, on observe une stabilité dans la proportion d'effets indésirables graves par rapport aux non graves. A partir de 2013, on observe une augmentation du nombre d'effets indésirables non graves, cette augmentation est probablement liée au nombre croissant de déclarations d'hyperstimulations ovariennes (HSO) sans hospitalisation (considérées comme non graves) et attendues dans ce type de prise en charge.

Le type de conséquences pour les 423 effets indésirables observés chez le patient est présenté au tableau AMPV8.

Tableau AMPV8. Conséquences des effets indésirables chez les couples ou patients concernés

Parmi les 423 déclarations d'effets indésirables, la plupart (372/423 soit 88%) ont entraîné une hospitalisation. Pour 8 déclarations, cette information n'a pas été renseignée.

	N	Conséquences	
		Incapacité Invalidité	Décès
Hospitalisation et mise en jeu du pronostic vital	26	3	1 ^f
Hospitalisation sans mise en jeu du pronostic vital	346	8	0
Aucune hospitalisation	43	1	0
Total (événements chez le patient)	415	12	1^f

^f Nous avons été informés d'un autre décès d'une patiente française dans les suites d'une infection à *Streptococcus pyogenes* dans les 24 heures ayant suivi une insémination intra-utérine réalisée en Belgique à partir de paillettes de sperme provenant du Danemark. Il n'y a pas eu d'autopsie réalisée. Les investigations ont été menées par l'autorité compétente belge et l'équipe d'hygiène hospitalière. Compte-tenu des éléments disponibles, l'imputabilité du sperme a été jugée improbable puisque le contrôle bactériologique sur les paillettes restantes s'est avéré stérile et le rôle du geste clinique n'a pu être clairement établi (l'enquête n'ayant pas permis de retrouver la source de cette contamination parmi le personnel). Ce cas ne relève pas stricto sensu de l'AMP vigilance nationale puisque l'acte a été réalisé à l'étranger.

Parmi ces 372 cas d'hospitalisation, 7% (26/372) ont entraîné la mise en jeu du pronostic vital avec pour conséquences une incapacité/invalidité dans 3 cas et un décès (il est à noter la survenue d'un autre décès concernant une patiente française ayant eu recours à un acte d'AMP réalisé en Belgique - voir note de bas de page « f »).

Le décès est survenu chez une patiente de 32 ans la veille d'une ponction ovocytaire dans le cadre d'une 3ème FIV ICSI avec protocole long. Un arrêt cardiaque est survenu brutalement. Le rapport d'autopsie a conclu en la présence d'une thrombose récente oblitérante du tronc commun des coronaires compliquée d'un infarctus du myocarde. Les investigations sont en cours avec le CLA afin de rechercher a posteriori des facteurs de risque cliniques ou biologiques chez la patiente et renforcer si besoin, la communication auprès des professionnels sur la gestion des risques cardio-vasculaires.

Parmi les hospitalisations n'ayant pas entraîné de mise en jeu du pronostic vital, 8 cas ont eu pour conséquences une invalidité/incapacité.

Les durées d'hospitalisation en fonction du type d'effet indésirable sont présentées dans le tableau AMPV9.

Tableau AMPV9. Durée d'hospitalisation (jours) selon le type d'effet indésirable

Typologie		Durée d'hospitalisation (jours)					
		N*	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Minimum	Maximum
Evénements relatifs à une stimulation ovarienne	HSO avec hospitalisation	236	6,5	5,6	5	1	37
	Accident thromboembolique	4	8,5	3,8	7	6	14
	Autres	29	4,7	6,1	3	1	32
Evénements relatifs à un geste clinique	Complications opératoires ou anesthésiques	56	2,9	1,6	3	1	8
	Complications infectieuses	20	7,1	5,3	5,5	1	21
	Altération graves des gonades	1	7,0	NC	7	7	7
	Autres	1	4,0	NC	4	4	4
Autres	Autres	2	17,0	18,4	17	4	30
Total		349	5,9	5,5	4	1	37

*Nombre d'effets indésirables pour lesquels la durée d'hospitalisation a été renseignée (non renseignée : n=23)

(Parmi les 423 effets indésirables déclarés, 372 ont entraîné une hospitalisation)

NC : non calculable

Parmi les 372 déclarations d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation, la durée d'hospitalisation a été renseignée pour 349 effets. Pour ces effets, la durée moyenne d'hospitalisation a été d'environ 6 jours avec une médiane à 4 jours. Les durées moyennes d'hospitalisation les plus longues s'observent dans les cas d'accidents thromboemboliques et les complications infectieuses.

Parmi les 250 HSO avec hospitalisation, 11 HSO ont entraîné une hospitalisation d'une journée et 225 une hospitalisation de plus d'une journée. A noter, la durée d'hospitalisation la plus longue a été de 37 jours chez une patiente de 32 ans pour une HSO avec épanchement pleural et ascite.

De façon cumulée, ces effets indésirables rapportés et pour lesquels on dispose de l'information, ont généré un nombre total de 1 534 journées d'hospitalisation.

L'évolution clinique finale des effets indésirables est présentée dans le tableau AMPV10.

Tableau AMPV10. Evolution clinique finale des effets indésirables

Evolution clinique	2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Résolution sans séquelles patient(s)	5	100%	176	96,7%	260	95,2%	243	96,0%	317	97,5%
Résolution avec séquelles mineures	0	0,0%	5	2,7%	10	3,7%	6	2,4%	4	1,2%
Résolution avec séquelles graves ou irréversibles	0	0,0%	0	0,0%	2	0,7%	4	1,6%	3	0,9%
Décès	0	0,0%	1	0,5%	1	0,4%	0	0,0%	1	0,3%
Total des évolutions cliniques connues	5		182		273		253		325	
Non renseignée/ inconnue	254	.	150	.	114	.	109	.	98	.
Total	259	.	332	.	387	.	362	.	423	.

En 2014, pour les 423 signalements d'effets indésirables, l'information concernant l'évolution clinique a été renseignée dans plus des 3/4 des déclarations (325/423 soit 77%). En faisant l'hypothèse que les données non renseignées signifient qu'il n'y a pas eu de séquelles, l'évolution a été favorable pour 98% des déclarations. Par ailleurs, 4 patientes ont eu une résolution avec des séquelles mineures, 3 patientes ont eu une résolution avec séquelles graves ou irréversibles (ex : ovariectomie, accident vasculaire cérébral) et 1 patiente est décédée. La répartition en termes d'évolution clinique est relativement stable entre 2010 et 2014.

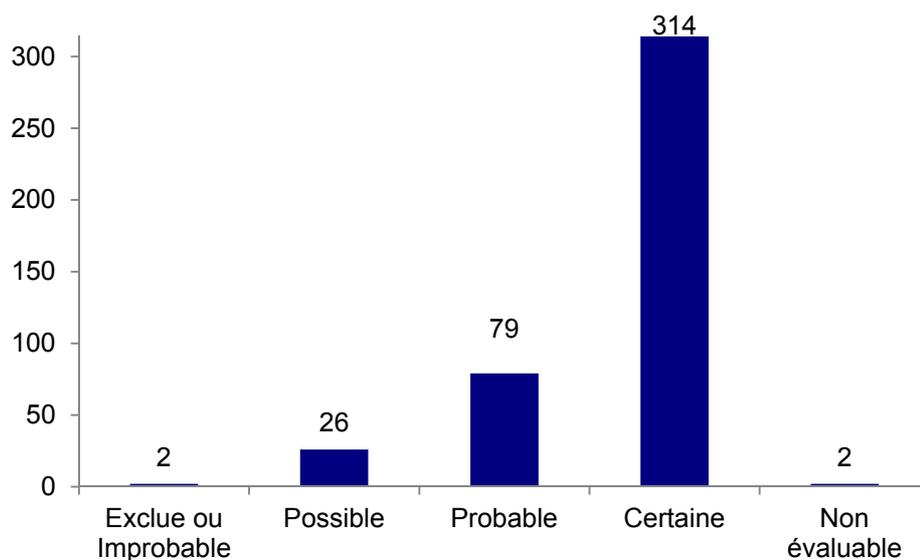
IV.2.5 Imputabilité

Selon la fiche de déclaration d'AMP vigilance et la méthodologie développée dans le guide de remplissage de la fiche, le déclarant doit évaluer l'imputabilité de l'effet indésirable selon une échelle

d'imputabilité proposée par l'Agence de la biomédecine (Cf. Annexe I). Il s'agit d'une estimation individuelle, pour une déclaration donnée, du lien entre le processus d'AMP et l'effet indésirable. L'ensemble des étapes du processus d'AMP, la qualité et la sécurité des gamètes, embryons ou tissus germinaux ainsi que 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 le niveau d'imputabilité pour s'assurer d'une utilisation cohérente de l'échelle ou attribue une imputabilité à cet événement si cela n'a pas déjà été fait par le déclarant.

La répartition des effets indésirables en fonction de l'imputabilité est présentée à la figure AMPV8.

Figure AMPV8. Répartition des effets indésirables selon le niveau d'imputabilité lié aux activités d'AMP (n=423)



L'imputabilité a été cotée le plus souvent comme certaine (74%) en raison d'un lien fréquent entre l'activité et la survenue de l'effet indésirable.

Deux effets indésirables ont été considérés comme exclus : une poussée d'*Herpes simplex* de type 1 au niveau vulvaire (ainsi que chez son mari) chez une patiente le jour de la ponction et une endométrite avec sepsis sévère sur grossesse arrêtée à 6 ½ SA.

Les effets indésirables qui ont d'emblée une imputabilité exclue, c'est-à-dire pour lesquels il n'y a pas de lien de causalité entre l'effet indésirable et l'AMP ne devraient pas être déclarés en AMP vigilance.

IV.2.6 Actions entreprises par le centre

Le type d'actions mises en œuvre par le centre suite à l'effet indésirable est présenté dans le tableau AMPV11.

Tableau AMPV11. Actions entreprises par le centre concernant les effets indésirables (fiches A et B)

Type d'action		N
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance	94
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	4
	Matérovigilance	4
	Autres	13
	Total	115
Mesures préventives concernant l'organisation**	Mise en place ou modification de procédure	13
	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	0
	Autres	7
	Total	20

* 111 effets indésirables ont fait l'objet d'un signalement à au moins une autre vigilance. (2 des effets indésirables déclarés ont été signalés à la fois à la pharmacovigilance et à un autre système de vigilance)

** 11 centres ont mis en place des mesures préventives concernant l'organisation à la suite d'un effet indésirable (n=17 déclarations)

Globalement, dans 30% des déclarations d'effets indésirables (128/423), au moins une action relative au signalement à une autre vigilance ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives a été faite.

Il s'agit dans 26% (111/423) du signalement à une autre vigilance par le centre et dans 4% (17/423) de la mise en place de mesures préventives ou correctives (de type mise en place ou modifications des procédures). Parmi les 423 effets indésirables, 115 ont été transmis à une autre vigilance dont 94 fois à la pharmacovigilance, 4 fois à la matériovigilance, 4 fois à la biovigilance et 13 à un autre système de vigilance ou de surveillance sanitaire (coordination/pôle des vigilances de l'hôpital, gynerisk, identito-vigilance, service qualité de l'établissement, comité morbimortalité,...).

En ce qui concerne les HSO avec hospitalisation, on observe que 32% (79/250) ont également fait l'objet d'une déclaration en pharmacovigilance par le centre.

Pour 7% des effets indésirables (41/423), le centre d'AMP a estimé qu'ils étaient évitables. On entend par « évitable » le fait de pouvoir mettre en œuvre une action d'amélioration permettant d'éviter la

survenue de l'événement. Il faut noter que pour plus de la moitié des déclarations (235/423), cet item n'a pas été renseigné ou a été renseigné « Ne sait pas ».

La notion « d'évitabilité » peut participer à la gestion du risque lorsqu'elle est combinée à la probabilité de survenue et à la gravité potentielle de l'événement. A ce jour, cette évaluation du risque n'est pas développée dans l'outil AMP vigie mais il est probable qu'une évolution soit faite en ce sens pour œuvrer à réduire prioritairement les risques dont l'estimation aurait fait ressortir un impact fort.

IV.2.7 Activité de don ou événement donneur

Parmi les 423 effets indésirables, 2 cas graves concernaient des donneuses d'ovocytes :

- un hémopéritoine de moyenne abondance (chute de l'hémoglobine de 13 à 10,4g) ayant nécessité 3 jours d'hospitalisation. Il n'y a pas eu de mise en jeu du pronostic vital
- une hyperstimulation ovarienne de stade 3 chez une donneuse de 32 ans (32 follicules ponctionnés au lieu de 8 attendus) ayant nécessité 3 jours d'hospitalisation. Il n'y a pas eu de mise en jeu du pronostic vital. La procédure relative au déclenchement des donneuses a été modifiée en précisant d'éviter de déclencher par hCG et de préconiser les analogues de la GnRH.

IV.2.8 Activité d'autoconservation

Parmi les 423 effets indésirables, 1 cas grave concernait une ponction en vue d'une autoconservation. Il s'agissait d'un hémopéritoine post ponction ovarienne pour maturation in vitro des ovocytes dans le cadre de l'oncofertilité (carcinome canalaire infiltrant du sein). La patiente a été hospitalisée en réanimation pendant 48 heures avec déglobulisation et transfusion de 2 culots.

IV.3 Incidents

IV.3.1 Chiffres clés

Les chiffres clés relatifs aux incidents déclarés en 2014 sont représentés dans le tableau AMPV12.

Tableau AMPV12. Incidents 2014 – chiffres clés

	Incidents
Nombre d'incidents	136
Nombre d'incidents graves	59
Fréquence des incidents graves	43,4%
Activités concernées*	.
. <i>AMP</i>	121
. <i>Don</i>	3
. <i>Autoconservation</i>	14

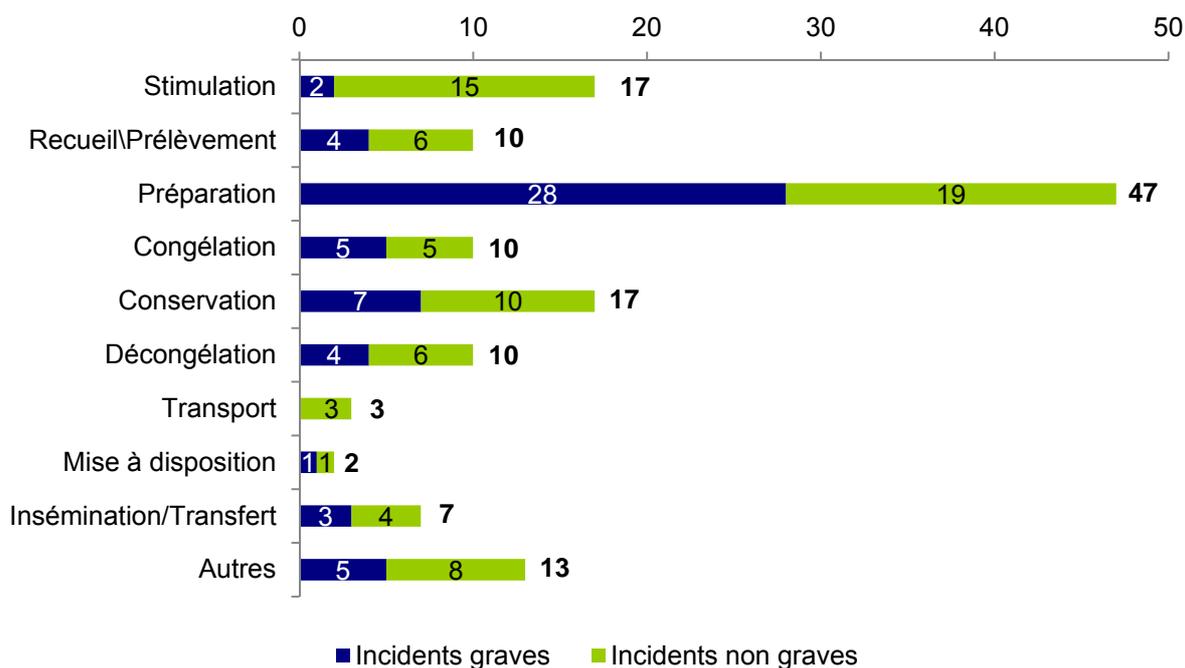
* Un des incidents déclaré en 2014 concernait les activités d'AMP, de don et d'autoconservation

Parmi les 558 déclarations d'événements indésirables, l'Agence a reçu 136 incidents dont 43% étaient des incidents graves (n=59), c'est-à-dire susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou 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.

IV.3.2 Répartition des incidents par étape du processus

Afin d'identifier les étapes du processus les plus à risque d'incidents, la répartition des incidents par étape du processus et par gravité est représentée à la figure AMPV8.

Figure AMPV8. Répartition du nombre d'incidents par étape et par gravité



Bien que le nombre de déclarations ne soit pas exhaustif, ce graphe montre que les 3 étapes du processus qui semblent le plus à risque d'incidents sont :

- La préparation et culture des gamètes/embryons (34% des déclarations d'incidents)
- La stimulation ovarienne (12% des déclarations d'incidents)
- La conservation (12% des déclarations d'incidents)

Parmi les incidents survenus lors de la préparation, environ 60% concernaient des incidents graves, c'est-à-dire pour lesquels l'incident a eu pour conséquence une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative.

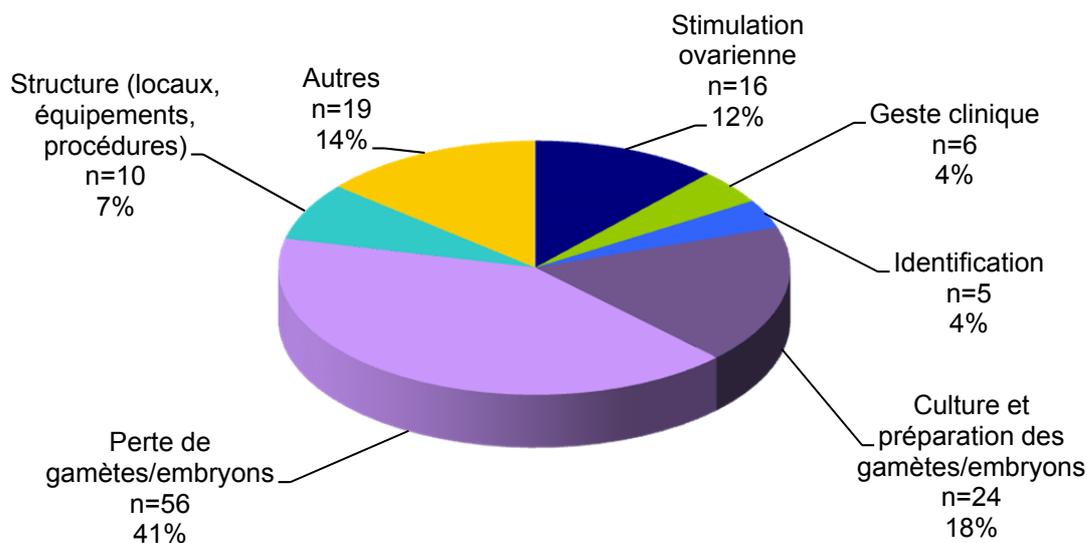
Inversement, lors de l'étape de stimulation ovarienne et de conservation, il s'agit plus particulièrement d'incidents non graves (respectivement 88% et 59%).

Les étapes qui ont été renseignées comme « Autres » correspondaient notamment à la réception des gamètes, aux accords administratifs (décongélation, transfert d'embryon), à la conservation informatique des données et au bilan biologique pré - AMP.

IV.3.3 Répartition des incidents selon la typologie

La répartition des incidents selon leur typologie est représentée dans la figure AMPV9a.

Figure AMPV9a. Répartition des incidents selon leur typologie (n=136)



Pour l'année 2014, parmi les 136 incidents déclarés :

- 56 (41%) concernent une perte de gamètes / embryons
- 24 (18%) concernent la culture et la préparation de gamètes / embryons
- 16 (12%) concernent la stimulation ovarienne
- 10 (7%) concernent la structure (locaux, équipements, procédures)
- 6 (4%) concerne le geste clinique (insémination, ponction, transfert d'embryons)
- 5 (4%) concerne l'identification des patients ou des gamètes, embryons ou tissus
- 19 (14%) sont classés comme « Autres ».

Les incidents classés comme « Autres » concernaient notamment des erreurs dans le nombre d'embryons à transférer, une erreur de circuit de prise en charge lors d'une autoconservation en urgence avec découverte a posteriori d'une sérologie VHB positive, la constatation le jour de la ponction que les tests de sécurité sanitaires du partenaire dataient de plus d'un an, des accords de décongélation et de transfert d'embryon manquants, une fusion de dossiers dans un logiciel d'AMP, etc.

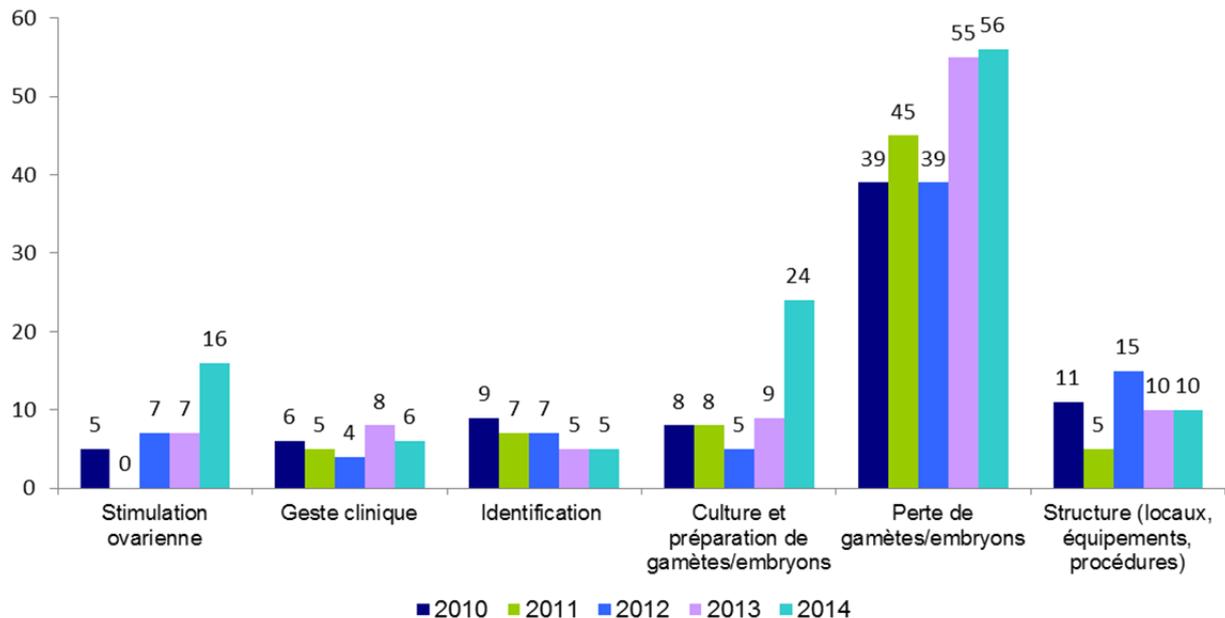
Pour illustrer ce dernier cas, deux types d'incidents relatifs au dossier patient dans le logiciel du centre d'AMP sont survenus:

- à la création d'un dossier pour une nouvelle patiente, certains items se sont retrouvés remplis alors que la patiente n'était jamais venue. Ces données correspondaient en fait à celles d'une autre patiente (donneuse d'ovocytes) pour laquelle le dossier informatique avait disparu ;
- constatation dans un dossier patient de l'existence de paillettes de spermatozoïdes conservées alors que le patient en question n'avait jamais fait d'autoconservation. Ces données correspondaient en fait à un autre patient pour lequel le dossier avait également disparu.

L'Agence de la biomédecine s'est entretenue avec l'éditeur du logiciel concerné qui a conclu, après investigations, à des fusions involontaires de dossiers et a proposé des actions correctives rendant plus contraignantes ces opérations de fusion.

L'évolution de la distribution des incidents entre 2010 et 2014 est présentée à la figure AMPV9b.

Figure AMPV9b. Evolution de la répartition des incidents* selon leur typologie



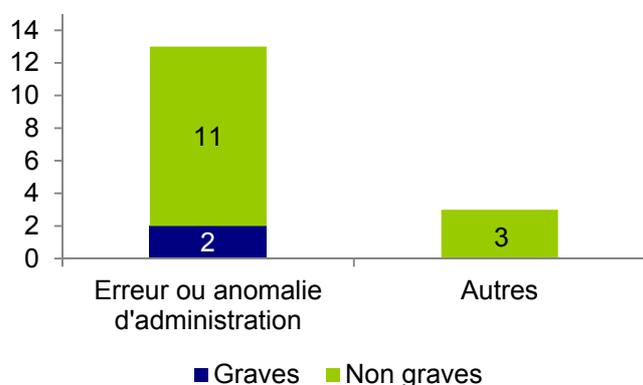
*Les incidents classés sous la typologie « Autres » ne sont pas représentés (n=19)

Entre 2010 et 2014, on observe globalement une relative stabilité du nombre d'incidents par typologie. Il faut noter, cependant, en 2014, une augmentation du nombre de déclarations d'incidents pour 2 catégories : la stimulation ovarienne et la culture et préparation des gamètes/embryons.

IV.3.3.1 Incidents relatifs à la stimulation

La distribution des incidents relatifs à la stimulation ovarienne selon leur gravité est présentée à la figure AMPV10a.

Figure AMPV10a. Répartition des incidents relatifs à une stimulation ovarienne selon leur gravité (n=16)



Parmi les 16 incidents déclarés concernant la stimulation ovarienne, plus de 80% (13/16) concernent des erreurs ou anomalies d'administration de traitement (erreur de dose, erreur de jour, erreur de médicament) qui sont pour la plupart des incidents non graves. Les 3 autres incidents concernaient des erreurs dans le dosage de l'œstradiol par le laboratoire et qui ont fait l'objet d'une transmission en réactovigilance.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne est représentée dans la figure AMPV10b.

Figure AMPV10b. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la stimulation ovarienne

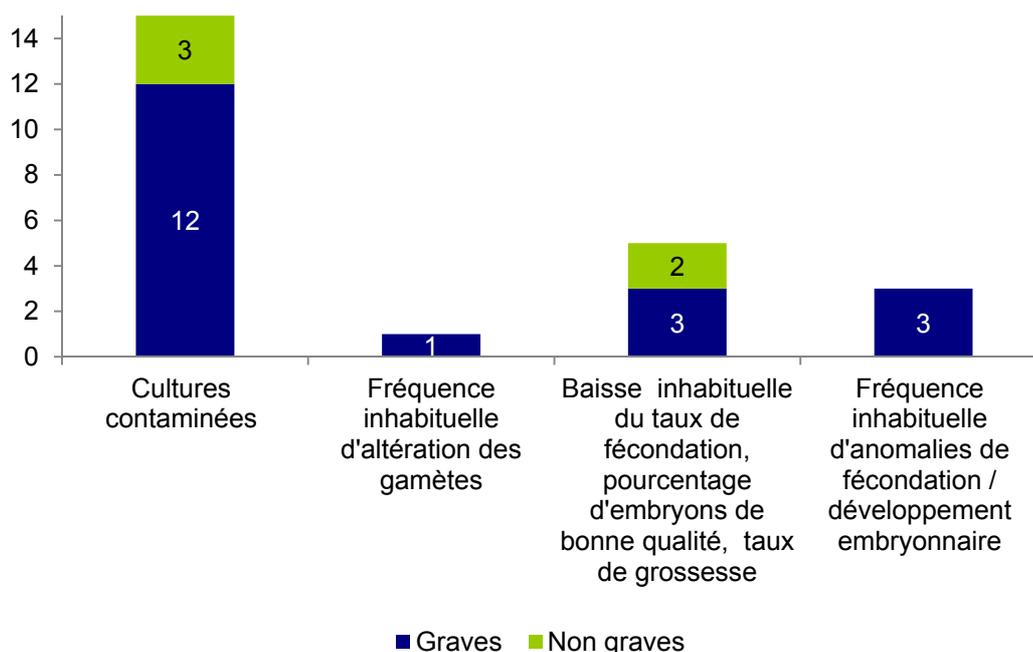


L'évolution au cours du temps montre une légère augmentation du nombre d'erreurs ou d'anomalies d'administration de traitement déclarées, surtout entre 2013 et 2014 où l'on observe quasiment une augmentation de 100% de ces déclarations sans qu'aucune explication ne soit privilégiée à ce stade.

IV.3.3.2 Incidents relatifs à la culture et à la préparation des gamètes / embryons

La distribution des incidents relatifs à la culture et préparation des embryons/gamètes selon leur gravité est présentée à la figure AMPV11a.

Figure AMPV11a. Répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des embryons / gamètes selon leur gravité (n=24)



Les incidents lors de la culture et la préparation des gamètes / embryons représentent 18% des déclarations d'incidents et sont majoritairement des incidents graves (79%) car ils ont entraîné une perte totale de gamètes/embryons sur la tentative.

Parmi ces incidents, plus de 60% (15/24) concernent des cultures contaminées qui pour la plupart sont des incidents graves. Environ 30% de ces contaminations étaient d'origine spermatique (5/15), 27% d'origine environnementale (4/15) et 13% d'origine manuportée (2/15). Pour les 4 autres déclarations, la cause de la contamination était non connue. Ces déclarations proviennent de différents centres d'AMP.

Les autres incidents relatifs à la culture (n=9) concernent des fréquences inhabituelles d'altération des gamètes, des baisses anormales des taux de fécondation et de grossesse ou des anomalies de développement embryonnaire. Pour 4 de ces déclarations il a été évoqué une possible cause environnementale, il s'agissait :

- d'une baisse significative du taux de grossesse concernant les IA, les FIV et les ICSI. Une analyse des risques a permis d'identifier le rôle potentiel de la présence de travaux extérieurs jouxtant le laboratoire et d'une panne de suppression de la zone de préparation. Le centre a mis en place différentes actions,

notamment la réparation de la centrale de traitement d'air, la requalification du laboratoire, une nouvelle organisation du travail en fonction de travaux extérieurs, une réorganisation des procédures de bionettoyage du laboratoire et des salles de recueil, une réorganisation de la circulation du personnel, la sensibilisation de la cellule d'hygiène hospitalière ainsi que la suppression du désodorisant utilisé.

- d'un échec de fécondation en FIV et en ICSI pour 14 couples coïncidant avec l'utilisation d'un nouveau produit ménager anticalcaire pour le ménage des sanitaires des salles de recueil adjacentes à la salle technique du laboratoire (seul changement récent). Le centre a mis en place plusieurs actions dont l'information du syndic de l'immeuble qui gère le ménage des communs, l'élimination du produit ménager et la décision de pratiquer un nettoyage à la vapeur. En parallèle tous les milieux de culture en cours d'utilisation ont été envoyés en bactériologie, des prélèvements des étuves, hottes et paillasse ont été réalisés et aucune contamination n'a été retrouvée. Trois jours après l'élimination du produit concerné, le taux de fécondation est redevenu tout à fait correct avec des embryons évolutifs jusqu'au stade blastocyste.

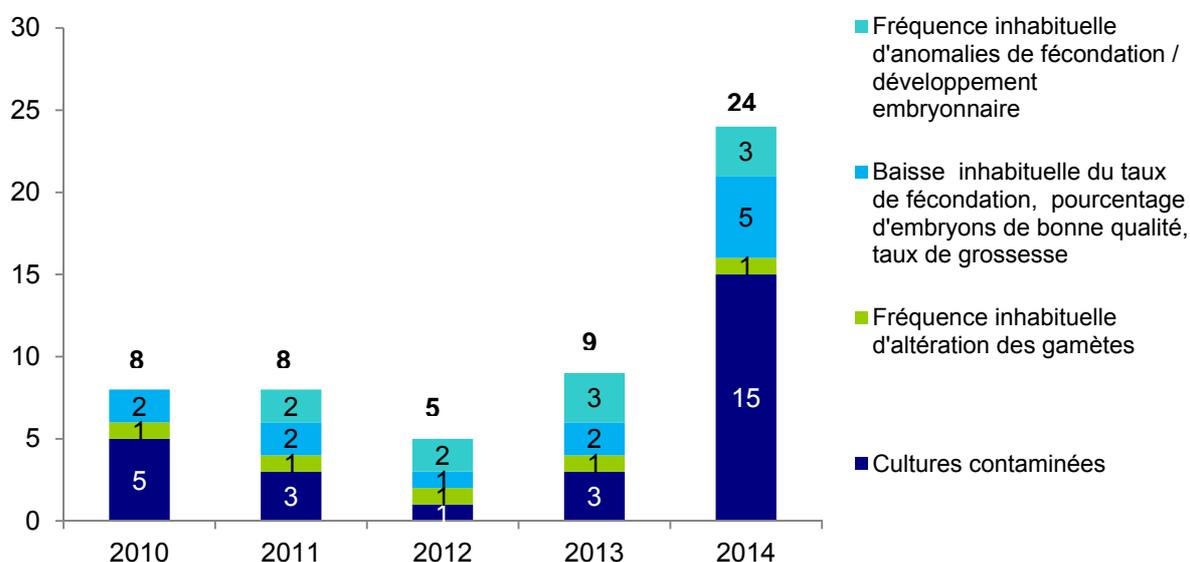
- d'une baisse du taux de fécondation associée à des odeurs nauséabondes dans tout le centre d'AMP. Le centre a procédé à la mise en place de filtres charbon sur la centrale de traitement d'air du laboratoire puis sur l'ensemble du centre.

- d'une absence de fécondation en raison de vibrations ressenties au sein du laboratoire en lien avec des travaux de voirie dans la rue adjacente.

Au vu de l'augmentation sensible du nombre de déclarations faisant état d'incidents pouvant être liés à la contamination environnementale des gamètes ou embryons, l'Agence de la biomédecine a adressé un questionnaire à l'ensemble des centres clinico-biologiques afin d'évaluer l'environnement de la zone de préparation et réviser, le cas échéant, les exigences réglementaires. Les résultats de cette enquête sont détaillés au chapitre V.6.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des gamètes/embryons est représentée dans la figure AMPV11b.

Figure AMPV11b. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la culture et préparation des gamètes/embryons



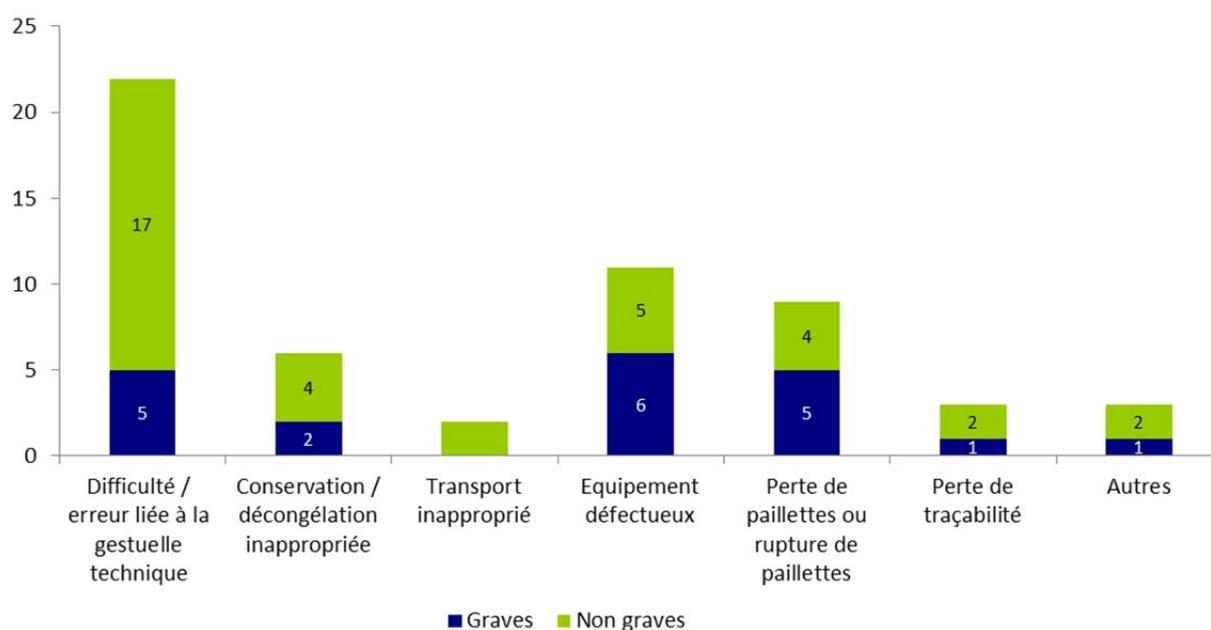
Depuis 2012, on observe une augmentation du nombre de cultures contaminées déclarées. Cette augmentation est probablement due à une augmentation du nombre de déclarations relatives à une contamination ayant pour origine le (la) conjoint(e).

On observe également, depuis 2012, une légère augmentation du nombre de déclarations relatives à une baisse des taux de fécondation, d'embryons de bonne qualité et de grossesse.

IV.3.3.3 Incidents relatifs à la perte ou la destruction des embryons/gamètes selon leur gravité

La distribution des incidents relatifs à une perte ou à une destruction de gamètes/embryons est présentée à la figure AMPV12a.

Figure AMPV12a. Répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des embryons/gamètes selon leur gravité (n=56)



Cinquante-six incidents (41%) rapportés en 2014 concernent des pertes ou destructions accidentelles, partielles ou totales, de gamètes ou d'embryons. Pour rappel, une perte totale des gamètes ou embryons sur la tentative est considéré comme un incident grave. Il s'agit le plus souvent d'incidents non graves (64%). Dans près de 60% des cas, ces incidents sont en rapport avec une difficulté ou une erreur liée à la gestuelle technique (40%) ou avec un équipement ou un matériel défectueux (20%). On observe également environ 30% d'incidents relatif à une perte / rupture de paillettes ou à une conservation / décongélation inappropriée.

A titre d'exemple, nous avons reçu une déclaration relative à la constatation d'un niveau trop faible d'azote liquide dans 3 cuves de cryoconservation de paillettes de sperme sur un site en contenant 50. Pour 243 patients, les paillettes ont été perdues (181 éjaculats et 62 recueils chirurgicaux). Une analyse des causes a été faite par l'équipe qui a mis en évidence un mauvais remplissage des cuves lié à une procédure inadaptée, un personnel en nombre insuffisant, une surcharge de travail liée à des dysfonctionnements informatiques, ainsi qu'une absence d'investissement de la structure pour des installations adaptées à l'activité. Des mesures correctives ont été mises en place : révision de la procédure de remplissage et de vérification du niveau d'azote, mise en place d'une traçabilité systématique des opérations, mise en place d'un système de vidéosurveillance des cuves, information des équipes sur les procédures en vigueur, réhabilitation des techniciens en charge de la cryoconservation, projet de construction d'une nouvelle salle cryogénique mieux adaptée, embauche d'un technicien et d'un biologiste de la reproduction à mi-temps.

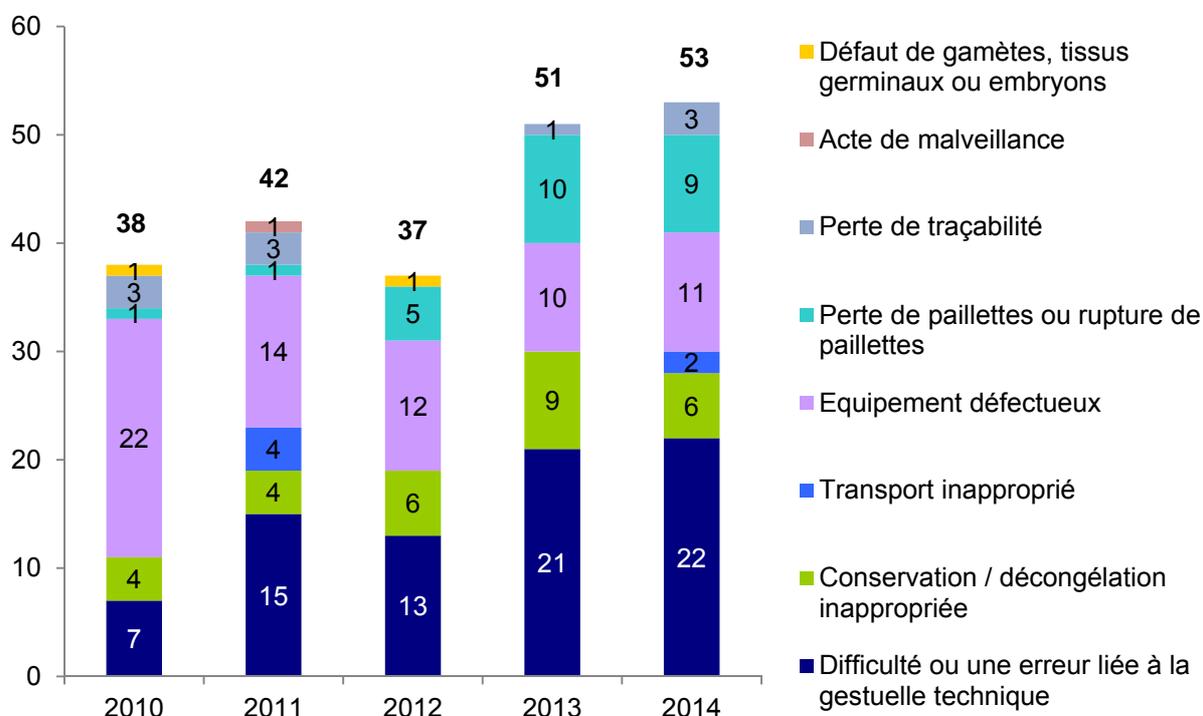
Nous avons également été informés d'un incident relatif à des paillettes de spermatozoïdes dont les soudures ont lâché lors de la décongélation entraînant la perte de leur contenu. Le centre a pris contact avec le fabricant de la soudeuse, ce qui leur a permis de constater une anomalie dans leur mode d'utilisation par rapport aux recommandations préconisées.

En effet, dans la notice il est précisé que « la soudeuse ne doit pas fonctionner plus de 10 cycles consécutifs en respectant un temps de 5 minutes minimum entre chaque série de 10 cycles », précautions qui n'avaient pas été prises par le centre. Le fabricant a précisé également que les bandes de téflon de la soudeuse devaient être remplacées toutes les 1000 soudures et qu'une maintenance en usine 1 fois par an était conseillée.

Les événements renseignés comme « Autres » correspondaient à la lyse de 2 embryons à J2 sans cause identifiée, l'apparition de « contaminants » dans le milieu de culture embryonnaire pour une ponction avec piste infectieuse écartée et à un défaut de communication avec le laboratoire concernant l'arrêt d'une procédure de TEC.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la perte ou la destruction des gamètes / embryons est représentée dans la figure AMPV12b.

Figure AMPV12b. Evolution de la répartition des incidents* relatifs à la perte ou la destruction des embryons / gamètes



*Les incidents classés sous la typologie « Autres » ne sont pas représentés (n=13)

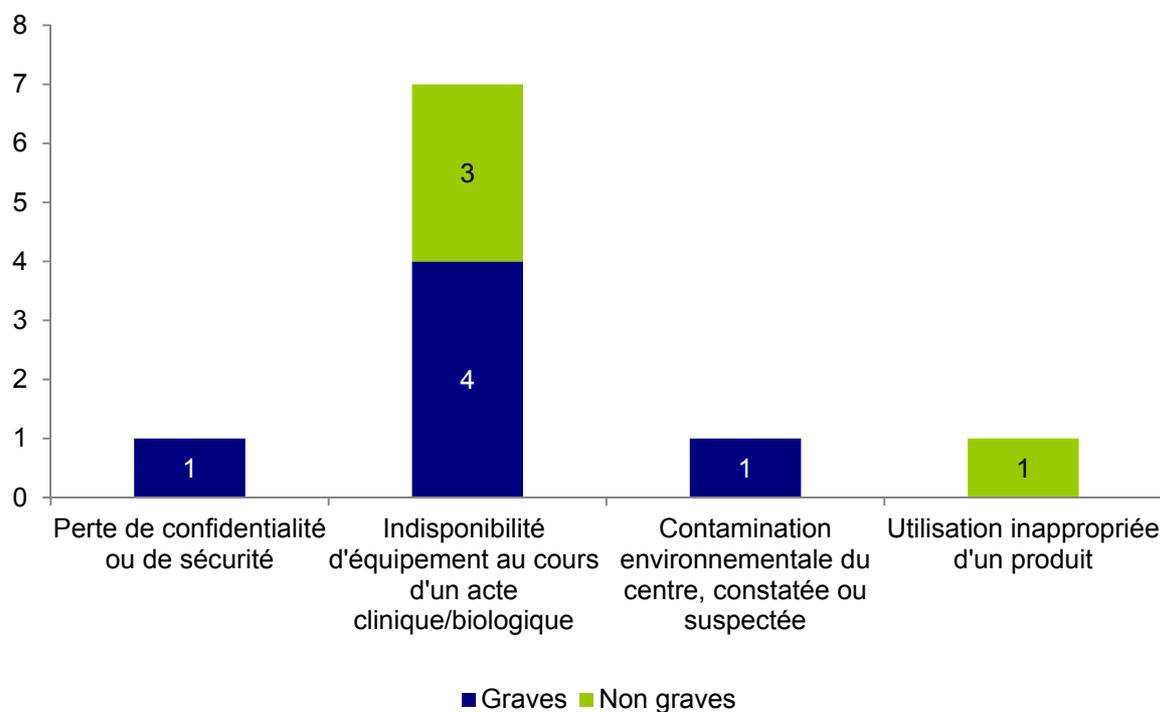
Depuis 2010, on observe une augmentation du nombre de déclarations relatives à des difficultés ou des erreurs liées à la gestuelle technique ou incidents liés à un matériel ainsi qu'une augmentation de leur proportion, passant de 18% en 2010 à 39% en 2014.

On observe également une diminution du nombre de déclarations relatives à des équipements défectueux ainsi qu'une diminution de leur proportion, passant de 56% en 2010 à 19% en 2014.

IV.3.3.4 Incidents relatifs à la structure

La répartition des incidents relatifs à la structure selon leur gravité est présentée à la figure AMPV13a.

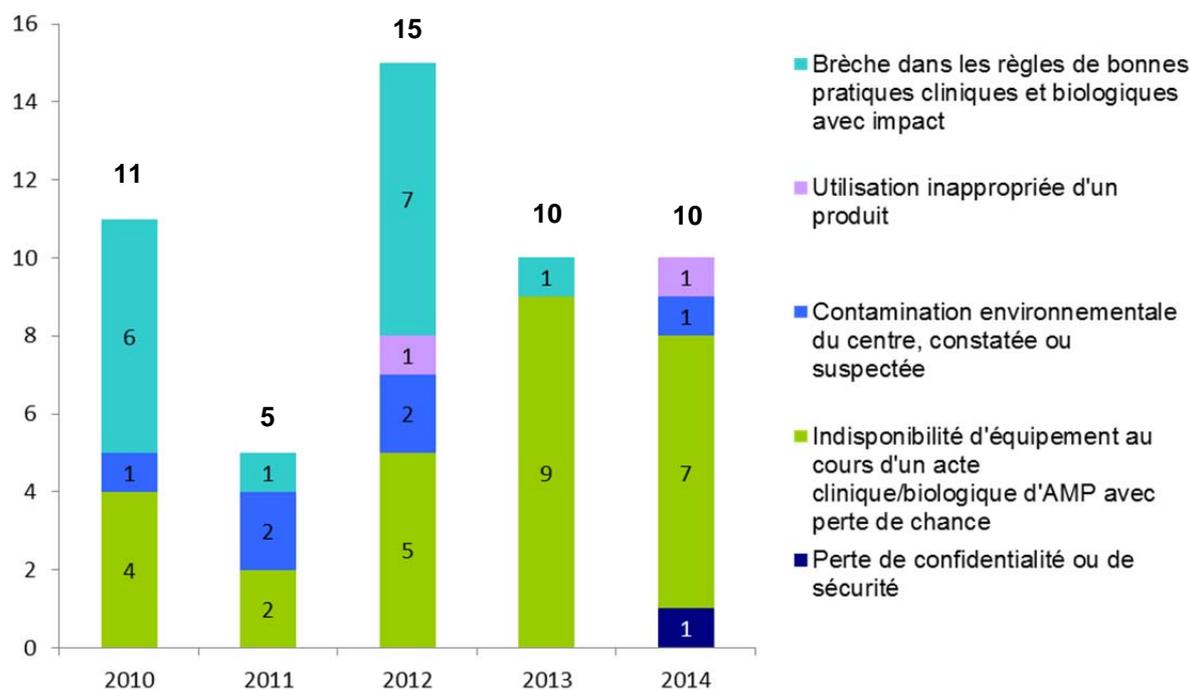
Figure AMPV13a. Répartition des incidents relatifs à la structure selon leur gravité (n=10)



En 2014, 10 incidents relatifs à la structure ont été rapportés. Il s'agit pour plus de la moitié d'incidents graves (60%). La typologie la plus souvent rapportée concerne une indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance.

L'évolution de la répartition des incidents relatifs à la structure est représentée dans la figure AMPV13b.

Figure AMPV13b. Evolution de la répartition des incidents relatifs à la structure



En 2013 et 2014, on observe une légère augmentation du nombre de déclarations relatives à une indisponibilité d'équipement au cours d'un acte d'AMP ainsi qu'une augmentation de leur proportion, passant de 36% en 2010 à 90 et 70% en 2013 et 2014.

On observe également une diminution du nombre de déclarations relatives au non-respect des bonnes pratiques à partir 2013. Cette diminution peut s'expliquer en partie par le reclassement de ces incidents dans d'autres typologies.

IV.3.3.5 Erreurs d'identification

En 2014, 5 erreurs d'identification ont été déclarées. Parmi ces 5 erreurs :

- 2 ont entraîné une erreur d'attribution de sperme lors d'une insémination artificielle. Il s'agissait dans les 2 cas d'une mauvaise vérification de l'identité au moment de la préparation du cathéter et du geste clinique. Un rappel des bonnes pratiques a été effectué et des procédures supplémentaires de vérification de l'identité ont été mises en place. L'Agence a renvoyé aux centres la fiche pratique RETEX sur les erreurs d'attribution.

- 2 concernaient des erreurs d'insémination de sperme lors de FIV. Dans un cas il s'agissait d'une erreur d'étiquetage du tube de dilution du sperme du couple 1 avec une étiquette prise dans le dossier du couple 2. Dans l'autre cas, il s'agissait d'une négligence du professionnel qui n'a pas pris en compte, dans un premier temps, l'alarme du logiciel Witness de sorte que 3 ovocytes sur 11 ont été inséminés à tort. Pour ces 2 cas, des mesures barrières ont permis d'éviter l'attribution erronée des embryons.

- 1 concernant une erreur d'étiquetage d'un prélèvement de sperme. Le prélèvement a été détruit.

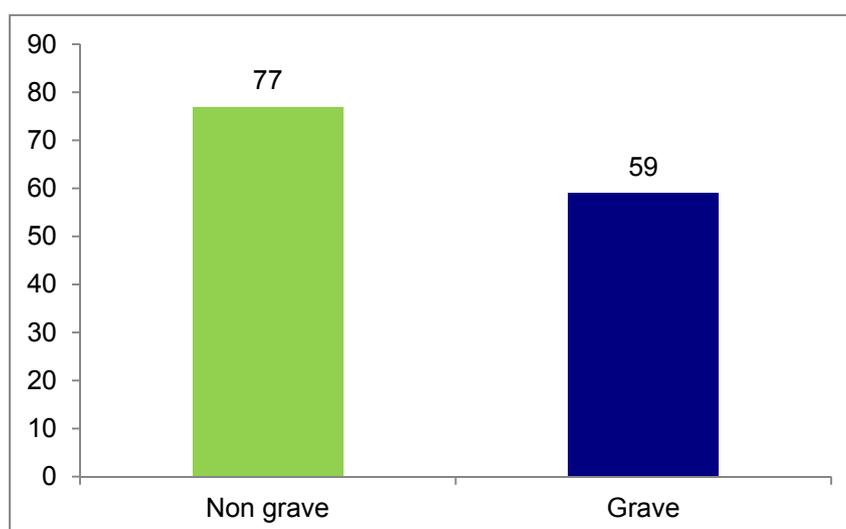
Ces erreurs d'attribution dont certaines ont pu (ou auraient pu) aboutir à l'insémination de sperme ou au transfert d'embryons ne correspondant pas aux caractéristiques du couple font parties des événements à impact fort justifiant, au-delà des mesures correctives prises localement, une réflexion au sein de l'Agence de la biomédecine sur le renforcement des mesures barrières. Celles-ci pourraient se traduire par une révision des bonnes pratiques en ce sens.

IV.3.4 Gravité / Conséquences

Tout comme pour les effets indésirables, la gestion des déclarations d'incidents par l'Agence de la biomédecine est notamment basée sur le niveau de gravité des conséquences des événements rapportés. Pour les incidents, seul le caractère grave ou non grave a été pris en compte.

La distribution des incidents en fonction de la gravité est présentée dans la figure AMPV14.

Figure AMPV14. Gravité des incidents en 2014



Les incidents non graves représentant un peu plus de la moitié des incidents rapportés. En effet, en 2014, 77 incidents, soit 57% des incidents, ont été cotés comme non graves et 43% comme graves. Pour rappel, un incident est considéré comme grave s'il est susceptible d'entraîner des effets indésirables graves ou 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.

L'évolution de la part respective des incidents graves et non graves entre les années 2010 et 2014 est présentée dans le tableau AMPV13.

Tableau AMPV13. Evolution de la répartition des incidents selon leur gravité

	2010		2011		2012		2013		2014	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non grave	53	58,9	48	62,3	53	58,9	82	76,6	77	56,6
Grave	37	41,1	29	37,7	37	41,1	25	23,4	59	43,4
Total	90		77		90		107		136	

On observe, en 2014, une augmentation des déclarations d'incidents graves par rapport aux années précédentes tout en restant à peu près stable au cours du temps quant à la proportion qu'ils représentent par rapport à l'ensemble des incidents (excepté en 2013).

En 2014 :

- parmi les 41 incidents déclarés concernant les gamètes, 28 ont entraîné une perte de gamètes ;
- parmi les 68 incidents déclarés concernant les embryons, 49 ont entraîné une perte d'embryons ;
- un incident a été déclaré concernant les tissus germinaux mais il n'a pas entraîné de perte de tissus.

Ces 77 incidents avec perte de gamètes ou d'embryons ont eu pour conséquences :

- une perte de chance de procréation totale sur la tentative pour 60 couples ou patients ;
- une perte de chance de procréation partielle sur la tentative pour 43 couples ou patients ;
- une perte de chance de procréation potentielle pour 71 couples ou patients.

IV.3.5 Actions entreprises par le centre

Le type d'actions mises en œuvre par le centre concernant les incidents est présentée dans le tableau AMPV14.

Tableau AMPV14. Actions entreprises par le centre concernant les incidents (fiches A et B)

Type d'action		N
Signalement à une autre vigilance par le centre*	Pharmacovigilance	3
	Hémovigilance	0
	Biovigilance	1
	Matérovigilance	11
	Autres	11
	Total	26
Mesures préventives concernant l'organisation**	Mise en place ou modification de procédure	51
	Réparation ou remplacement du matériel défectueux	14
	Autres	23
	Total	88

* 25 incidents ont fait l'objet d'un signalement à au moins une autre vigilance

** 76 incidents intervenus sur 39 centres ont été à l'origine de mesures préventives concernant l'organisation

Globalement, dans 74% des déclarations d'incidents (101/136), au moins une action relative au signalement à une autre vigilance (18%) ou à la mise en place de mesures préventives ou correctives (56%) a été faite.

Les signalements à une autre vigilance ont concerné dans 3 cas la pharmacovigilance (injection du solvant sans la poudre pour le déclenchement de l'ovulation), dans 11 cas la matériovigilance, dans 1 cas la biovigilance et dans autres 11 cas un autre système de vigilance ou de surveillance sanitaire (coordination/pôle des vigilances de l'hôpital, gynerisk, identito-vigilance, OSIRIS).

Les mesures préventives ou correctives concernaient essentiellement la mise en place ou la modification des procédures (58%), la réparation ou le remplacement du matériel défectueux (16%) voire d'autres types de mesures préventives (26%) telles que le rappel des bonnes pratiques dans la majorité des cas. Une partie des mesures cochées comme « Autres » ont été mal renseignées et concernent en réalité des modifications de procédures (n=7).

Pour 48% des incidents (66/136), le centre d'AMP a estimé qu'ils étaient évitables. Il faut noter que pour 43% (58/136) des déclarations, cet item n'a pas été renseigné ou a été renseigné « Ne sait pas ».

IV.3.6 Activité de don

Parmi les 136 incidents, 3 concernaient le don de gamètes. Il s'agissait :

- d'un défaut de fonctionnement des sondes de détection de température des cuves dédiées aux spermatozoïdes de donneurs;
- de la fusion de dossiers dans le logiciel d'AMP– voir descriptif au chapitre IV.3.3
- de la découverte d'une alpha thalassémie chez un donneur d'une banque de sperme étrangère transmise à l'Agence de la biomédecine via le système d'alertes européennes « RATC ». Concernant cette déclaration, il s'agit davantage d'une information post-don (IPD) que d'un réel incident. Outre son intérêt de santé publique, la déclaration des IPD intervient dans la protection du donneur comme du receveur. Toutefois, l'obligation de déclaration des informations post-don n'est pas encore réglementée et, à défaut de pouvoir les enregistrer spécifiquement dans l'outil AMP vigie, ces événements sont comptabilisés parmi les « incidents » bien qu'ils ne répondent pas stricto sensu à leur définition. Par ailleurs, et comme pour les cas mentionnés au chapitre IV.2.3, il n'a pas été possible d'apprécier les mesures mises en œuvre pour la patientèle française en raison des difficultés pour obtenir des informations exploitables de la part de la banque étrangère.

IV.3.7 Activité d'autoconservation

Parmi les 14 déclarations d'incidents qui concernent l'autoconservation, 4 sont relatives à une autoconservation en vue de préservation de la fertilité et 10 à une autoconservation dans le cadre de l'AMP.

Ces 14 incidents concernent principalement des pertes de gamètes/embryons (43%) (difficulté ou erreur liée à la gestuelle technique, transport inapproprié, perte / rupture de paillette). Les autres incidents ont été renseignés comme « Autres » (ex : perte du registre de conservation, dysfonctionnement des cuves des cryobanques, dysfonctionnement des relances pour la conservation d'embryons, ...)

Ces 14 incidents sont répartis en 4 incidents graves et 10 non graves.

IV.4. Répartitions des déclarations par région

La répartition des événements indésirables en fonction de l'activité et des régions est représentée dans le tableau AMPV15.

Tableau AMPV15. Répartition régionale des événements indésirables par activité

Région	AMP		Don		Autoconservation	
	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves	Nombre d'événements	Fréquence des événements graves
Guadeloupe	1	100,0%
La Réunion	10	70,0%
Ile-de-France	110	63,6%	2	100,0%	7	57,1%
Champagne-Ardenne	13	92,3%
Picardie	18	83,3%	.	.	1	0,0%
Haute-Normandie	27	92,6%
Centre	17	82,4%
Basse-Normandie	11	72,7%	.	.	1	0,0%
Bourgogne	40	77,5%
Nord - Pas-de-Calais	16	93,8%
Lorraine	8	100,0%	.	.	1	0,0%
Alsace	17	100,0%	1	100,0%	.	.
Franche-Comté	10	90,0%	1	0,0%	2	0,0%
Pays de la Loire	43	79,1%	.	.	1	0,0%
Bretagne	12	83,3%	1	100,0%	.	.
Aquitaine	26	88,5%
Midi-Pyrénées	22	86,4%
Limousin	7	100,0%
Rhône-Alpes	35	85,7%
Auvergne	1	100,0%
Languedoc-Roussillon	39	82,1%	.	.	1	100,0%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	48	93,8%	.	.	1	0,0%

En 2014, 89 centres d'AMP (centres clinico-biologiques d'AMP ou laboratoires d'IA) répartis dans 22 régions ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance. Dans 3 régions (Corse, Martinique, Poitou-Charentes), les centres d'AMP n'ont fait aucune déclaration d'AMP vigilance. Dans les autres régions, en moyenne près de 25 déclarations d'AMP vigilance ont été faites par région avec des extrêmes allant de 1 déclaration à 110 déclarations.

Le nombre et le pourcentage de centres d'AMP actifs et déclarants en 2014 par région est présenté dans le tableau AMPV16 et dans le tableau AMPV17.

Tableau AMPV16. Nombre de centres clinico-biologiques ayant déclaré au moins un événement indésirable au cours de l'année 2014

Région	Centres clinico-biologiques déclarants en 2014	Nombre* de centres clinico-biologiques pratiquant la FIV	% de centres déclarants	Nombre* de ponctions (ou décongelations pour les TEC) quelle que soit l'origine des gamètes et la technique utilisée
Alsace	2	2	100%	2630
Aquitaine	5	5	100%	3847
Auvergne	1	2	50%	1754
Basse-Normandie	2	2	100%	1076
Bourgogne	1	1	100%	1179
Bretagne	3	5	60%	2891
Centre	4	4	100%	2126
Champagne-Ardenne	2	3	67%	1707
Corse		0	0%	0
Franche-Comté	2	2	100%	856
Guadeloupe	1	1	100%	292
Guyane		0	0%	0
Haute-Normandie	3	3	100%	2076
Ile-de-France	18	21	86%	23587
La Réunion	2	2	100%	1475
Languedoc-Roussillon	4	4	100%	2894
Limousin	2	2	100%	675
Lorraine	4	4	100%	2397
Martinique		1	0%	186
Midi-Pyrénées	4	4	100%	2266
Nord - Pas-de-Calais	5	6	83%	5405
Pays de la Loire	5	6	83%	5315
Picardie	3	3	100%	1747
Poitou-Charentes		2	0%	1055
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5	8	63%	7162
Rhône-Alpes	7	10	70%	9528
Total	85	103	83%	84126

*Ces indicateurs ont été établis à partir des rapports d'activité 2013. Les données d'un centre sont manquantes.

De manière globale, 85 des 103 centres clinico-biologiques (83%) ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2014. Pour 14 régions, la totalité des centres clinico-biologiques de la région ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance 2014.

Tableau AMPV17. Nombre de centres d'AMP ayant déclaré au moins un événement indésirable au cours de l'année 2014 concernant l'activité d'insémination artificielle (IA)

Région	Centres ayant déclaré en 2014 au moins un événement indésirable concernant l'IA		Nombre* de centres pratiquant l'IA		Nombre* d'inséminations artificielles (intraconjugales et avec sperme de donneur)
	Centres clinico - biologiques	Laboratoires d'insémination artificielle	Centres clinico-bio pratiquant l'IA	Laboratoires d'insémination artificielle	
Alsace	.	.	2	9	1860
Aquitaine	.	.	5	6	2520
Auvergne	.	.	2	.	739
Basse-Normandie	.	.	2	3	807
Bourgogne	1	.	1	5	794
Bretagne	.	.	4	7	2194
Centre	.	.	4	2	1131
Champagne-Ardenne	.	1	2	3	1261
Corse				1	93
Franche-Comté	.	.	2	.	351
Guadeloupe	.	.	1	.	7
Guyane					0
Haute-Normandie	.	.	3	.	819
Ile-de-France	2	1	20	16	18235
La Réunion	.	.	2	.	369
Languedoc-Roussillon	1	.	4	4	1139
Limousin	.	.	1	3	219
Lorraine	1	.	4	2	2000
Martinique			1		52
Midi-Pyrénées	1	1	3	5	1457
Nord - Pas-de-Calais	.	.	5	4	3676
Pays de la Loire	.	.	6	6	3339
Picardie	1	.	3	2	1530
Poitou-Charentes			2	3	1090
Provence-Alpes-Côte d'Azur	.	.	8	9	4278
Rhône-Alpes	2	1	10	7	6226

*Ces indicateurs ont été établis à partir des rapports d'activité 2013. Les données d'un centre sont manquantes.

Quatre des 97 laboratoires d'insémination artificielle (4%) ont fait au moins une déclaration d'AMP vigilance en 2014 : un en Champagne-Ardenne pour 3 laboratoires actifs, un en île de France pour 16 laboratoires actifs, un en Midi-Pyrénées sur 5 laboratoires actifs, et un en Rhône-Alpes pour 7 laboratoires actifs.

V. Bilan des actions 2014

A l'Agence de la biomédecine, l'année 2014 a été marquée par les départs de la Directrice générale, du chef de pôle qualité-sécurité, de la correspondante nationale d'AMP vigilance et par l'arrivée d'un responsable des vigilances assurant ses missions à la fois en AMP vigilance et en biovigilance.

V.1 Appui par le groupe de travail AMP vigilance

Le groupe de travail AMP vigilance composé d'experts externes et d'évaluateurs internes s'est réuni 3 fois à l'Agence de la biomédecine en 2014. De plus, ses membres ont été sollicités à dix reprises par le pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine via AMP Vigie 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 2014 sont présentés à l'Annexe II.

V.2 Application AMP Vigie

L'application AMP Vigie dédiée à la déclaration et à la gestion des événements indésirables en AMP vigilance a évolué en 2014. Les évolutions sur le tableau de bord (TDB), initiées depuis novembre 2013, ont été finalisées au 1er semestre 2014. Les changements qui ont été apportés sont les suivants :

- Diminution du nombre d'entrées du TDB : suppression de certains items et remplacement par des notifications par mél ;
- Nouvelle entrée «Mes déclarations» : raccourci pour visualiser l'ensemble des déclarations du centre ;
- Modification du comptage : soit à la consultation de la fiche concernée, soit après une action ;
- Lien direct vers l'onglet concerné au moment de cliquer sur la déclaration (ex : complément d'information) ;
- Envoi d'un mél avec la référence de l'événement et l'édition en pièce jointe.

Un lot d'évolution a démarré fin 2014 pour une mise en production mi-2015 et concernera notamment la possibilité d'imprimer l'ensemble du dossier, la suppression du numéro provisoire d'enregistrement, la modification des états de la fiche et du bandeau résumé de la fiche.

V.3 Renouvellement de la commission nationale d'AMP vigilance

Le mandat de la dernière Commission nationale d'AMP vigilance a pris fin le 8 février 2014. Un arrêté ministériel daté du 30 mai 2014 portant nomination de la nouvelle commission nationale d'AMP vigilance a été publié le 11 juin 2014 pour une durée de 4 ans. La présidente (Pr Rachel Levy) et la vice-présidente (Dr Géraldine Porcu-Buisson) ont été nommées par la ministre chargée de la santé parmi les membres de la commission. La composition de la commission est présentée à l'Annexe II.

Il s'agit du 2ème mandat de cette commission.

La 1^{ère} réunion de ce mandat a eu lieu le 11 juin 2014. Le compte-rendu de cette réunion est présenté à l'Annexe III.

V.4 Amélioration du site internet EPP HSO : Outils d'évaluation des pratiques professionnelles pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne

Au regard du nombre important de déclarations relatives à la stimulation ovarienne et plus particulièrement aux syndromes d'hyperstimulation ovarienne, des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur cette problématique ont été élaborés en 2012 par l'Agence de la biomédecine avec l'appui d'un groupe de travail et sont diffusés aux centres qui en font la demande auprès de l'Agence de la biomédecine. Le site internet mis à disposition des professionnels en 2012 a été largement amélioré en termes d'ergonomie en 2014. Depuis octobre 2014, ces outils sont accessibles pour les professionnels via ce nouveau site : <https://www.eppshos.org/>.

Une information a été faite via le bulletin d'information d'AMP vigilance en novembre 2014 et par message électronique en mars 2015.

V.5 Révision du rapport annuel d'AMP vigilance

Le modèle de ce présent rapport a été révisé en 2014 afin de le simplifier et de faciliter son exploitation. Les principales modifications apportées sont la déclinaison des données par « incidents » et par « effets indésirables », la présentation par activité (AMP, Autoconservation, Don), la séparation des données régionales dans un chapitre spécifique.

V.6 Mise en place d'une enquête sur le panorama des environnements des zones de manipulation des laboratoires d'AMP des centres clinico-biologiques

Suite à la survenue d'un incident grave relatif à une baisse anormale des taux de fécondation observée entre octobre 2013 et janvier 2014 dans un centre d'AMP, l'Agence a souhaité démarrer une réflexion concernant l'impact potentiel de l'environnement sur la qualité ou la sécurité des gamètes et des embryons. Un premier bilan des déclarations d'AMP vigilance a montré plusieurs déclarations soulignant le lien possible entre l'environnement et les événements indésirables observés (altération des gamètes, baisse du taux de fécondation, baisse du pourcentage d'embryons de bonne qualité, baisse du taux de grossesse). Entre 2009 et février 2014, environ 45 incidents de ce type ont été recueillis sur 1983 déclarations (2,3%).

Une enquête destinée à refléter les conditions de travail dans les pièces les plus protégées des laboratoires dans lesquelles se déroulent les activités de préparation ovocytaire, de fécondation in vitro ou de mise en culture des embryons (hors risque viral) a été réalisée entre le 4 juillet et le 18 août 2014. Un questionnaire a été adressé à l'ensemble des correspondants locaux d'AMP vigilance des centres clinico-biologiques. 53% des centres sollicités ont répondu à l'enquête (54/101). Ces centres sont répartis pour 54% en établissements publics et 46% en établissements privés. Trente-huit questionnaires ont été retournés complets et 16 partiellement. Le questionnaire prenait en compte

l'accès et l'environnement de la zone de préparation ainsi que tous les éléments concernant le bionettoyage, le matériel, les équipements et les consommables. Les résultats de cette enquête sont présentés en Annexe IV.

Ce panorama des conditions de travail va être utile pour la révision de l'arrêté du 3 août 2010 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation.

V.7 Poursuite des projets en cours

➤ La formation des correspondants locaux d'AMP vigilance

Dans le cadre des formations organisées par l'Agence, il est prévu d'organiser une formation des correspondants locaux d'AMP vigilance. Cette formation sera organisée en 2 modules :

- Un premier module (M1) qui aura pour objectif de permettre la maîtrise, la connaissance et les enjeux du dispositif ainsi que d'être capable de percevoir la déclaration comme un facteur de qualité et d'amélioration de ses pratiques. Une phase d'analyse des pratiques de saisie des déclarations via des études de cas permettra de compléter la démarche d'appropriation de la déclaration. Le cahier des charges de ce module a été rédigé courant 2014 et sera disponible mi- 2015 en télé-enseignement.

Une phase d'évaluation à distance permettra, via les déclarations des CLA, d'assurer un suivi d'indicateurs de qualité et d'évaluer l'amélioration des pratiques du point de vue individuel et collectif.

- Un deuxième module (M2) qui aura pour objectif de positionner l'apprenant comme un acteur de la gestion des risques de son établissement (ou de son service). Ce module, prévu à plus long terme, sera disponible en télé-enseignement et en présentiel.

Ces 2 modules ont été construits en respectant les exigences des programmes de développement professionnel continu (DPC) :

- 1) Acquisition/approfondissement des connaissances/compétences ;
- 2) Analyse des pratiques ;
- 3) Suivi des actions d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Chaque module peut être suivi individuellement et constituer un DPC à lui seul. On peut aussi suivre le parcours en entier (M1+M2) pour valider un DPC pluriannuel.

Le téléenseignement sera disponible sur une plateforme de formation spécifique : <https://biomedform.elmg.net/ets/>

➤ Evolution de la typologie des incidents

Un travail de révision de la typologie des incidents en AMP a été mené en fin d'année 2014.

La typologie actuelle, élaborée en 2007, ne distingue pas les incidents des effets indésirables et il existe

une confusion entre le type d'événement, les causes et les conséquences, ce qui rend la classification et l'exploitation complexes. L'actuelle typologie va être remplacée par 2 typologies : une pour les incidents et une pour les effets indésirables.

Concernant les incidents, 2 sous-thesaurus permettront de caractériser l'incident mais également d'identifier les étapes de l'AMP plus particulièrement à risque :

- 1) Le thesaurus des étapes de survenue de l'incident (à remplir en Partie B de la déclaration après investigation).
- 2) Le thesaurus des causes de l'incident (à remplir en Partie B de la déclaration après investigation).

Cette typologie des incidents devrait être intégrée dans l'application AMP Vigie début 2016.

La réflexion concernant la typologie des effets indésirables sera menée au cours de l'année 2015.

- protocole d'analyse des données du PMSI : analyse de la fréquence des effets indésirables survenus à la suite d'une ponction d'ovocytes

Le dispositif d'AMP vigilance mis en place n'est pas destiné à réaliser des études épidémiologiques. L'utilisation du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) va permettre de renforcer les missions de surveillance / vigilance de l'Agence, de compléter et de valider les taux de déclaration pour déterminer la prévalence des effets indésirables.

Une analyse de la faisabilité de l'utilisation des données d'hospitalisation du PMSI pour identifier les événements de santé indésirables donnant lieu à hospitalisation après une ponction d'ovocytes a été réalisée. Cette analyse permettrait à terme le suivi annuel de la fréquence des événements indésirables à l'issue de ponctions d'ovocytes.

Pour cette analyse, certains types d'effets indésirables ont été étudiés : décès, syndrome d'hyperstimulation ovarienne sévère, thrombose artérielle ou veineuse, infections, hémorragies, traumatismes liés à l'acte de ponction, torsions d'ovaires et allergies médicamenteuses.

Cette étude montre une incidence des complications dans les 3 mois suivant la ponction de 1,32% (IC95% [1.23-1.41]). En comparant le taux de survenue de certains effets indésirables dans le PMSI aux données de vigilance, cela permet d'avoir une idée de l'exhaustivité des déclarations. A titre d'exemple :

- 559 HSO avec hospitalisation étaient renseignées dans le PMSI alors que 213 avaient été déclarées en AMP vigilance ;
- 29 thromboses étaient renseignées dans le PMSI alors que 14 avaient été déclarées en AMP vigilance.

La fréquence des événements selon l'issue de la ponction a également été étudiée. Pour la plupart des effets indésirables, la fréquence de survenue est augmentée avec l'accouchement, ce qui peut être la

traduction de l'efficacité (et donc du risque) de la thérapeutique mise en œuvre.

Par contre, pour les hémorragies cette fréquence est diminuée (passant de 0,12% à 0,04%). Ceci peut s'expliquer par un taux de transfert embryonnaire plus faible dans ces circonstances.

En étudiant l'effet de l'âge et de l'accouchement, l'analyse montre que le risque d'effet indésirable augmente avec la poursuite de la grossesse et diminue avec l'âge, indépendamment de l'issue de la grossesse.

Cette étude sera réalisée selon un rythme annuel avec comme objectif de restituer ces informations aux centres et induire de leur part une réaction en termes d'incitation à la déclaration.

➤ Participation à la réflexion concernant la réforme des vigilances sanitaires

En 2014, l'Agence de la biomédecine a participé aux différentes réunions pilotées par la Direction générale de la santé (DGS) concernant la réforme des vigilances sanitaires.

Les objectifs de cette mission sont notamment les suivants :

- Faire des patients des acteurs de la politique de santé et de la sécurité sanitaire, en facilitant les signalements qu'ils effectuent ;
- Promouvoir l'implication des professionnels de santé dans le signalement des « événements indésirables » ;
- Préciser le rôle des agences régionales de santé (ARS) dans la gestion des signaux et des alertes sanitaires ;
- Améliorer la coopération entre l'ensemble des acteurs régionaux et nationaux (notamment les agences nationales) concernés.

Dans un objectif de simplification de la déclaration des événements indésirables, la DGS a démarré un projet relatif à la mise en place d'un portail commun de déclarations. Afin de ne pas se superposer au système informatique existant pour l'AMP Vigilance (AMP Vigie), il a été proposé que ce nouveau portail des vigilances permette aux professionnels des établissements qui ne disposent pas de correspondants locaux d'AMP vigilance ou aux professionnels du secteur libéral d'effectuer des déclarations directement auprès de l'Agence de la biomédecine. Pour les établissements qui disposent d'un centre d'AMP et d'un CLA, la déclaration se fera toujours via AMP Vigie et le portail aura vocation à rediriger les professionnels de santé vers leur CLA.

V.8 Diffusion d'information et d'alertes auprès des centres d'AMP

- Suite à la mise en place d'un groupe de travail spécifique sur le thème de la sécurité virale en 2013, un état des lieux des pratiques des centres et un algorithme de la conduite à tenir d'un centre confronté à une erreur de rangement d'une paillette à risque viral ont été envoyés aux centres d'AMP le 31 mars 2014.

- Un courrier du Directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine concernant l'épidémie du virus Ebola et les mesures spécifiques à mettre à œuvre a été envoyé le 29 octobre 2014 à l'ensemble des personnes responsables et des coordinateurs des centres d'AMP.
- Un courrier du Directeur général par intérim de l'Agence de la biomédecine concernant un foyer circonscrit de Dengue à Aubagne a été envoyé, pour information, le 16 octobre 2014 à l'ensemble des personnes responsables et des coordinateurs des centres d'AMP concernés dans la région.
- Un bulletin d'information est diffusé régulièrement aux centres d'AMP. Depuis janvier 2012, l'Agence de la biomédecine fait une rétro-information périodique à tous les centres d'AMP au moyen d'un bulletin spécifique à l'AMP vigilance avec une périodicité de 3 numéros annuels. Cette publication est par ailleurs téléchargeable sur le site internet de l'Agence de la biomédecine : www.agence-biomedecine.fr. Elle s'inscrit dans le cadre du retour d'expérience (RETEX) vers les professionnels.

V.9 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 et la matériovigilance pour les incidents impliquant des dispositifs médicaux et des matériels qui relèvent de la compétence de l'ANSM. Une procédure de partage et d'échanges des données avec l'unité de matériovigilance de l'ANSM est en place depuis 2010 pour gérer les déclarations qui impliquent un dispositif médical.

La coordination a été facilitée par les échanges avec les systèmes de vigilances sanitaires de l'ANSM, mais aussi par la participation aux différentes réunions de coordination (réunions hebdomadaires de sécurité sanitaire pilotées par le directeur général de la santé (DGS), 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 réflexion concernant la procédure d'échanges des données pour les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères mise en place entre l'Agence de la biomédecine et l'ANSM a été poursuivie en 2014 et a fait l'objet de 2 réunions avec l'ANSM qui vont conduire à des évolutions de l'application AMP Vigie afin d'automatiser la transmission des déclarations.

Un des objectifs stratégiques du contrat d'objectifs et de performance (COP) 2012-2015 signé avec la DGS 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 avec l'ANSM qui comprend des actions dans le champ de l'AMP vigilance.

V.10 Formation – Information

➤ Communication sur le dispositif d'AMP vigilance

Une présentation du dispositif d'AMP vigilance français lors du congrès du COGI (Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility) a été faite le 5 décembre 2014 à Paris. L'abstract est présenté en Annexe V.

➤ Participation à des actions de formation

Le dispositif d'AMP vigilance a fait l'objet d'un enseignement dans le cadre de formations universitaires (Master Pro 2 "Vigilance et sécurité sanitaire - Paris 5") en février 2014.

➤ Réunion des CLA

L'Agence de la biomédecine a organisé la réunion des correspondants locaux d'AMP vigilance le 17 septembre 2014 au Palais des congrès à Issy les Moulineaux en marge du congrès annuel de la fédération française d'études de la reproduction (FFER). Cette réunion vise à favoriser les échanges et les discussions entre les professionnels. Au total, 50 personnes ont assisté à cette réunion dont 33 CLA et 1 personne responsable (PR). Certains CLA avaient également le profil de PR ou de coordinateurs. Les retours des participants recueillis au moyen d'un questionnaire de satisfaction ont été positifs. Le programme de cette réunion est présenté en Annexe VI. Il comprend 2 parties, une 1ère consacrée au bilan de l'année, aux faits marquants et aux actualités de l'Agence de la biomédecine, une 2ème partie dédiée aux interventions de la part des professionnels sur la base de leurs expériences. 2 thèmes ont été présentés par les professionnels :

- 1ère partie : En introduction, le Dr Jacques-Olivier Galdbart a souligné les grandes orientations du dispositif d'AMP vigilance pour les années à venir qui comprennent notamment l'amélioration de l'application AMP Vigie, la mise en place d'un Infoservice permettant le retour d'information sous forme de données agrégées, la participation de l'Agence à la réflexion concernant la réforme des vigilances, la mise en place d'une formation en téléenseignement destinée aux CLA. Gaëlle Lemardeley a ensuite présenté le bilan annuel d'AMP vigilance 2013, les faits marquants ainsi que les perspectives de travail pour 2014-2015.
- 2ème partie : Cette session intitulée « la parole aux professionnels » a couvert 2 thèmes sélectionnés du fait de l'actualité des déclarations.
 - La toxicité environnementale : les Drs Lichtblau et Pirrello du centre hospitalier universitaire de Strasbourg ont présenté un retour d'expérience relatif à des échecs de fécondation et d'évolution embryonnaire probablement liés à une toxicité de l'environnement due au schéma aéroulque de la zone. La démarche d'analyse des risques menée dans leur établissement a été présentée et prenait en compte l'ensemble des paramètres notamment au niveau du bloc

opératoire, du traitement des gamètes et embryons, du matériel, de la main d'œuvre, de l'environnement, des méthodes ainsi que les mesures correctives mises en place en termes de traitement de l'air et d'information des patients. Ensuite le Dr Jacques-Olivier Galdbart a présenté le retour d'enquête relatif au panorama des environnements des zones de manipulation des laboratoires des centres clinico-biologique d'AMP (voir détail au chapitre V.6). Ce questionnaire portait sur les éléments suivants : l'accès à la zone de préparation, l'environnement de la zone (conception, contrôle,...), la maîtrise de l'environnement et le bionettoyage, le matériel, les équipements et consommables.

- Infection à *Streptococcus pyogenes* : le Dr Ludo Muylle de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé en Belgique a présenté les investigations menées suite à deux cas d'infections post-insémination à *Streptococcus pyogenes* survenus à l'étranger concernant des patientes françaises. Cette présentation a été complétée par la présentation du Dr Guichard du département des urgences sanitaires (DUS) de la DGS qui a permis d'illustrer le rôle du DUS et des interactions européennes (dispositif RATC) à propos de ce cas.

Un compte-rendu de cette réunion est disponible dans le bulletin de novembre 2014 et les diaporamas ont été mis en ligne sur un site internet de partage (Crypt and Share).

V-11 Guide du Conseil de l'Europe

L'Agence de la biomédecine est impliquée dans la rédaction de 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 ». Dans la prochaine édition prévue en 2015, un chapitre sera consacré à l'AMP vigilance.

VI. Perspectives pour les années 2015 et 2016

Pour les années 2015 et 2016, les perspectives du pôle sécurité-qualité sont notamment les suivantes :

- Finaliser la formation sur l'AMP vigilance destinée aux CLA ;
- Poursuivre l'amélioration des outils de déclaration et d'analyse des déclarations, notamment:
 - la révision de la fiche de déclaration afin de simplifier la Partie A et faciliter l'analyse distincte des incidents et des effets indésirables,
 - la finalisation des typologies « incidents » et « effets indésirables » et leur intégration dans AMP Vigie,
 - la mise en place d'un outil d'évaluation de la criticité d'un événement indésirable,
 - la mise en place d'un outil de marquage (ou « tag ») qui permettrait dans AMP Vigie le repérage d'un mot-clé signifiant afin de classer plus en détail des événements indésirables,
 - la transmission automatique de certaines déclarations à d'autres vigilances,
 - la traçabilité et l'historique des modifications ;
- Dans le cadre du retour d'information, développer un module dans la plateforme « Infoservice » comportant un volet AMP vigilance : cet outil permettra à terme aux professionnels de santé de pouvoir consulter en temps réel les données d'AMP vigilance agrégées et de pouvoir effectuer des requêtes spécifiques sur une période de temps donnée au niveau national mais également au niveau des centres. Cet outil sera disponible sur le portail sécurisé de l'ABM ;
- Réviser le chapitre sur l'AMP vigilance du décret du 19 juin 2008 (décret n° 2008-588) afin d'harmoniser les dispositions avec celles des autres vigilances sanitaires et notamment de la biovigilance. Dans le cadre de la révision des bonnes pratiques en AMP actuellement en cours, renforcer, le cas échéant, les exigences réglementaires au vu des déclarations d'AMP vigilance, notamment en ce qui concerne les chapitres relatifs à l'identitovigilance et à la traçabilité (en lien avec les déclarations d'erreurs d'attribution) et à l'environnement dans les zones de préparation (en lien avec les exigences européennes et les déclarations liées aux contaminations environnementales) ;
- Mettre en place un groupe de travail sur le thème des hémopéritoïnes. En effet, suite à la préoccupation d'un centre devant faire face à un nombre plus important d'hémopéritoïnes et compte-tenu de la criticité de ce type d'événement, il a été convenu avec le groupe de travail AMP vigilance d'élaborer un questionnaire type qui sera adressé lors de chaque déclaration d'hémopéritoïne afin d'identifier les éventuelles défaillances sur la base d'une analyse systémique et d'aider à la mise en place des mesures correctives. Puis, sur cette base, il est

proposé d'élaborer une mise au point incluant une appréciation du risque a priori de survenue d'un hémopéritoine via l'établissement d'un score ;

- Diffuser aux gynécologues un courrier de sensibilisation sur l'appréciation du risque cardio-vasculaire préalablement à la mise en œuvre d'un traitement de stimulation ovarienne (en lien avec la survenue du décès d'une patiente en cours de stimulation – voir détail au chapitre IV.2.4) ;
- Faire un retour d'expérience des déclarations concernant les erreurs d'administration de traitement de stimulation ovarienne dans un journal destiné aux infirmières ;
- Mettre en place un outil d'aide à la décision concernant les risques liés aux voyages pour les donneurs de gamètes ou pour les personnes ayant recours à l'AMP. L'Agence de la biomédecine est tenue informée par la cellule d'aide à la décision de la DGS des mesures à mettre en œuvre dans le cadre des plans anti-disséminations concernant les arboviroses. Ces mesures peuvent s'étendre à d'autres agents pathogènes (virus Ebola, paludisme, maladie de Chagas, bilharziose, etc.) et une réflexion est en cours afin d'évaluer leur risque de transmission via les gamètes. L'accès à une plateforme informatique hébergée par l'Agence de la biomédecine pourrait permettre aux professionnels, en complément des recherches qu'ils peuvent effectuer sur les plateformes existantes (OMS, InVS, ...), de prendre connaissance de ces risques en renseignant les pays dans lesquels le donneur ou les personnes ayant recours à l'AMP ont séjourné.

VII. Discussion et conclusion

Le nombre de déclarations en AMP vigilance a continué d'augmenter en 2014 de près de 20% et l'on n'observe pas de changement majeur par rapport aux années précédentes en ce qui concerne leur distribution. Néanmoins certains signaux tels que le nombre de déclarations en lien avec de potentielles contaminations environnementales dans la zone de préparation des gamètes / embryons ou la persistance d'erreurs d'attribution de gamètes / embryons ont motivé la mise en œuvre d'une réflexion plus globale à l'occasion de la révision des bonnes pratiques.

Le taux global de notification d'effets indésirables pour les activités d'AMP (hors don et autoconservation), tous grades et niveaux d'imputabilité confondus et quel que soit le stade de l'enquête, rapporté au nombre total d'actes d'AMP (incluant les inséminations artificielles) est estimé à 0,3% (soit 1 effet indésirable tous les 333 actes). Ce chiffre est très certainement sous-évalué comme le démontre le travail d'extraction des données du PMSI qui a révélé que près de 50% des hyperstimulations ayant donné lieu à une hospitalisation n'ont pas été déclarées. Néanmoins, cette estimation du taux de survenue de complications post-acte d'AMP est supérieure au taux de survenue de complications post-transfusionnelles (taux estimé à 0,25% en 2013 – cf. rapport d'hémovigilance 2013) et probablement plus proche du taux de complications post-greffes (taux estimé à 0,71% en 2013 – cf. rapport de biovigilance 2013).

Ce constat met en exergue les limites d'un système de surveillance reposant exclusivement sur la notification des événements au cas par cas au fil de l'eau. L'adhésion des professionnels, pour ce qui concerne la déclaration d'événements « attendus », est faible et nombre d'entre eux ne déclarent pas ou très tardivement certaines typologies d'événements (HSO, perte partielle de gamètes...). Le déploiement prochain d'un portail des vigilances devrait permettre, par sa promotion, de pallier pour partie ce déficit en termes de remontées d'événements. Il semble toutefois nécessaire de disposer d'un autre outil afin de permettre aux centres de s'autoévaluer et de réagir précocement lors de l'observation de toute dérive tendancielle défavorable de leur activité. Ce type d'outil doit venir en complément des outils de déclaration et ne peut concerner que la surveillance d'événements sentinelles et donc en partie « attendus ». Il permettra par ailleurs l'établissement de taux réels de survenues de certaines complications, au lieu des indicateurs actuellement disponibles qui ne sont qu'une estimation de la réalité.

Par ailleurs, le repérage de signaux faibles, l'estimation de la criticité des événements, l'exploitation de données tendanciennes, la mise en œuvre d'analyses systémiques, le suivi des mesures correctives sont autant d'activités qui nécessitent une certaine professionnalisation de la fonction du correspondant local d'AMP vigilance. Le déploiement de ces missions nécessite une formation spécifique, à cet effet, l'Agence de la biomédecine a estimé prioritaire le développement d'une plateforme de télé-enseignement à destination des CLA dont le premier module, pouvant s'inscrire dans le cadre d'un DPC, devrait être disponible mi-2015.

Enfin, l'année 2014 a été marquée par le remaniement du pôle sécurité-qualité de l'Agence de la biomédecine.

VIII. 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, 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. 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.

IA : Insémination artificielle

ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde

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

TEC: Transfert d'embryon(s) congelé(s)

Signalement : transmission des informations relatives à un incident ou à un effet indésirable, à un correspondant en charge de la vigilance.

IX. 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 11 juin 2014

Annexe IV - Retour du questionnaire « environnement des zones de manipulation des laboratoires d'AMP des centres clinico-biologiques »

Annexe V - Présentation à un congrès scientifique

Annexe VI - Programme de la réunion des CLA 2014 - Issy les Moulineaux

Annexe I

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

Incident	<input type="checkbox"/>
Effet indésirable	<input type="checkbox"/>
Incident et Effet indésirable liés	<input type="checkbox"/>

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 : Numéro du centre :	Nom : TEL: EMAIL :	Nom: TEL: 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"/> Autoconservation <input type="checkbox"/> Don <input type="checkbox"/> N° du don :	<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: _ _ / _ _ / _ _ _ _

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 ¹ : |_|_|_|_| 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	Autres <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	Si oui, précisez :
Décès <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si oui, date : _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _

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

Décrire :
.....

2.5 GRAVITE (estimation initiale)²



Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine
|_|_|_|_|

2.6 IMPUTABILITE (estimation initiale) ³

exclue / improbable possible probable certaine non évaluable

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine
|_|_|_|_|

¹ Cf. Annexe 1

² Cf. Annexe 2

³ 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

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

N° de signalement :

_____ - 2014 - _____

Date de déclaration |_|_| \ |_|_| \ |_|_|

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

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

Numéro du centre :

Numéro de signalement :

Confirmation de l'événement indésirable : Oui Non

Date de confirmation de l'événement indésirable: |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Changement dans la typologie du signalement : Oui Non

→ Si oui, nouvelle typologie : |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Changement dans la gravité de l'événement : Oui Non

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

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

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

Cadre réservé à l'Agence de la biomédecine

Typologie

Gravité

Imputabilité

RESULTATS DE L'INVESTIGATION ET CONCLUSION FINALE :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

CAUSE DE L'EVENEMENT :

.....

.....

.....

.....

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

Besoin d'expertise extérieure : Oui Non

Préciser :

Signature du signalant

Signature du correspondant local d'AMP vigilance

Annexe 1 – Typologie des événements indésirables

		Intitulé de la classe
A/ Événements relatifs aux membres du couple		
1 - Relatif à une stimulation ovarienne ou au traitement associé	a) Erreur ou anomalie d'administration	A1a
	b) HSO avec hospitalisation	A1b
	c) Accident thromboembolique	A1c
	d) Autres	A1d
2 - Relatif à un acte AMP (insémination, ponction folliculaire, transfert embryonnaire, recueil chirurgical de spermatozoïdes, prélèvement de tissu 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/ Événements relatifs aux gamètes ou embryons ou tissus germinaux		
1 - Attribution	a) Erreur d'identification / d'attribution de gamètes ou d'embryons	B1a
	b) Erreur d'analyse dans le cadre du DPI	B1b
2 - Culture et manipulation des gamètes et embryons	a) Cultures contaminées (en dehors de la contamination liée à une infection de l'un ou l'autre des conjoints concernés)	B2a
	b) Fréquence inhabituelle d'altération des gamètes	B2b
	c) Baisse persistante et inhabituelle du taux de fécondation, du pourcentage d'embryons de bonne qualité, du taux de grossesse	B2c
	d) Fréquence inhabituellement élevée d'anomalies de fécondation ou de développement embryonnaire observées chez plusieurs patients (micro-nuclei, 3pn, blocage à 2pn, multi-nucléation embryonnaire, fragmentation embryonnaire, arrêt de développement, etc.)	B2d
3 – Congélation, décongélation et conservation	Baisse persistante et inhabituelle des résultats de la décongélation des gamètes et/ou des embryons	B3
4 - Perte ou destruction accidentelle partielle ou totale de gamètes ou d'embryons	a) Maladresse ou incident lié à un environnement ou à un matériel particulier	B4a
	b) Conservation / décongélation inappropriée	B4b
	c) Transport inapproprié	B4c
	d) Equipement défectueux	B4d
	e) Perte de paillettes ou rupture de paillettes	B4e
	f) Perte de traçabilité	B4f
	g) Acte de malveillance	B4g
	h) défaut de gamètes, tissus germinaux ou embryons	B4h
	i) Autres	B4i
5 – Autres		B5
C/ Événements relatifs à la structure		
1 - Locaux, équipements, procédures	a) Perte de confidentialité ou de sécurité (perte de registre, vol, perte d'anonymat d'un don)	C1a
	b) Indisponibilité d'équipement au cours d'un acte clinique/biologique d'AMP avec perte de chance	C1b
	c) Contamination environnementale (physique, chimique ou microbiologique) du centre, constatée ou suspectée	C1c
	d) Utilisation inappropriée d'un produit (ex : biocide)	C1d
	e) Brèche dans les règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques (arrêté du 3 août 2010) avec impact.	C1e
D/ Autres		D

2.1 Echelle de gravité

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

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

Annexe 3 – Echelle d'imputabilité

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

Annexe II

Composition de la Commission nationale d'AMP vigilance et du groupe de travail « AMP vigilance »

**Annexe II - Liste des membres de la commission nationale d'AMP
vigilance (2014-2018)**

Mme Françoise ANTONINI

Dr Jean-Philippe AYEL

Dr Sylvie EPELBOIN

Dr Véronique GOULET

Dr Marianne LERUEZ-VILLE

Pr Rachel LEVY (Présidente de la commission nationale)

Dr Vincent MARSALA

Pr Sophie MATHERON

Dr Marie-Françoise MERLIN-BERNARD

Dr Géraldine PORCU-BUISSON (Vice-Présidente de la commission nationale)

Pr Christophe ROUX

Dr Jean-Clément SAGE

Dr Jean-Paul TAAR

Pr Ethel SZERMAN

Membres de droit

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

Le représentant la direction générale de la santé

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

Le directeur 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 du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2014

Experts externes

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 Olivier Pirrello, médecin gynécologue, SIHCUS CHRU Strasbourg
Dr Benoit Schubert, médecin biologiste, Ecully
Cynthia Le Bon, technicienne, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris
Dr Jacqueline Mandelbaum, MCU-PH, hôpital Tenon (AP-HP)
Dr Catherine Morinière, médecin gynécologue, CHU d'Angers
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 Dr Catherine Morinière, médecin gynécologue, CHU Angers

Membres de l'Agence de la biomédecine

Farida Mouka, direction de la communication
Dr Fabienne Pessione, direction générale médicale et scientifique
Audrey Zebina, direction générale médicale et scientifique
Annick Cohen-Akenine, direction générale médicale et scientifique
Dr Hervé Creusvaux, direction générale médicale et scientifique
Dr Jacques-Olivier Galdbart, 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 : 31 janvier 2014, 19 mai 2014, 29 octobre 2014

Annexe III

**Compte-rendu de la réunion de la commission nationale d'AMP vigilance
du 11 juin 2014**

COMMISSION NATIONALE AMP VIGILANCE

Séance du mercredi 11 juin 2014

Sous la présidence du professeur Rachel LEVY

Compte-rendu (version courte)

Liste de présence

Les membres de la Commission nationale d'AMP vigilance

Présidente

Professeur Rachel LEVY

Vice-Président

Docteur Géraldine PORCU-BUISSON

Docteur Vincent MARSALA

Professeur Christophe ROUX

Docteur Jean-Paul TAAR

Docteur Jean-Clément SAGE (par téléphone)

Docteur Marie-Françoise MERLIN-BERNARD

Docteur Jean-Philippe AYEL

Professeur Ethel SZERMAN

Madame Françoise ANTONIONI

Docteur Marianne LERUEZ-VILLE

Étaient excusés :

Docteur Véronique GOULET

Professeur Sophie MATHERON

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Emmanuelle PRADA BORDENAVE

Docteur Karim LAOUABDIA

Professeur Dominique ROYERE

Docteur Jacques-Olivier GALDBART

Gaëlle LEMARDELEY

Docteur Fabienne PESSIONE

Thomas VAN DEN HEUVEL

Samuel ARRABAL

Audrey ZEBINA

Katya TOUAT

Introduction et présentation de l'Agence de la biomédecine

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

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

Règles de fonctionnement de la commission

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

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

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

Présentation du dispositif d'AMP vigilance

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

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

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

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

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

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

Présentation du bilan annuel 2013 - Approbation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Parmi les 469 déclarations, on retrouve 362 effets indésirables (77 %) et 107 incidents (23 %) en 2013. Globalement, 76 % des événements indésirables sont cotés comme graves. Parmi ces événements graves,

91% concernent des effets indésirables. 60,6 % des événements indésirables déclarés concernent la simulation ovarienne, 19,4 % le geste clinique (complications opératoires, infections, etc.), 11,7 % la perte de gamètes ou d'embryons, 2,1 % la structure (locaux, équipements, procédures), 1,9 % la culture et la manipulation des gamètes ou des embryons, et 1,1 % les erreurs d'attribution ou d'identification. Il est proposé de compléter ce graphique en ajoutant le nombre d'événements indésirables en face du pourcentage.

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

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

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

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

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

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

sanitaires.

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

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

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

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

Programmes européens

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

Annexe IV

**Retour du questionnaire « environnement des zones de manipulation
des laboratoires d'AMP des centres clinico-biologiques »**

Enquête : environnement des zones de manipulation des laboratoires d'AMP des centres clinico-biologiques

Cette enquête a été réalisée du 4 juillet au 18 août 2014 suite à une déclaration d'AMP vigilance faisant état d'impacts potentiels de l'environnement sur la qualité ou la sécurité des gamètes et embryons. Elle avait pour objectif de refléter le panorama des diverses conditions de travail dans lesquelles se déroulent les activités de préparation ovocytaire, de fécondation in vitro ou de mise en culture des embryons (hors risque viral).

54 centres (sur 101) ont répondu, totalement ou partiellement, aux 57 questions du questionnaire. Leurs réponses sont résumées ci-dessous :

➤ **Conditions d'entrée en zone :**

- 87% disposent d'une procédure de formation pour l'entrée du personnel externe
- 30% limitent ou interdisent l'utilisation de produits corporels à risque de toxicité environnementale
- 83% accèdent à la zone par l'intermédiaire d'un sas ; sas équipé de portes asservies dans 5% des cas, d'un lave-main dans 74% (alimenté en eau filtrée dans 16%) et en surpression par rapport à l'extérieur dans 32% des cas (surpression avec un $\Delta P > 10\text{Pa}$ dans 28% des cas, $< 10\text{Pa}$ dans 72%)

➤ **Tenues de travail :**

- Dédiées : 94%
- Réutilisables : 72%
- Blouses : 52% (tissées : 80%)
- Pyjamas : 80% (tissés : 71%)
- Surchausses/sabots : 100%
- Charlottes : 68%
- Tyveks/casaques : 14%
- Masques/gants : 40%

➤ **Conception/contrôles de la zone :**

- Zone en surpression par rapport au sas : 46%
- Zone en surpression par rapport à l'extérieur : 67% (surpression avec un $\Delta P > 10\text{Pa}$ dans 83% des cas, $< 10\text{Pa}$ dans 17%)
- Environnement classé dans 50% des cas (ISO6 (classe B) : 12% - ISO7 (classe C) : 32% - ISO8 (classe D) : 56%)
- Contrôle hygrométrie : 7%
- Contrôle température 74% (range : $21^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ dans 74% des cas)
- Contrôle des composés volatils organiques : 14%

➤ **Schéma aéralique**

- | | |
|---|---------------------|
| - Filtre HEPA seul : 68% | CTA dédiée : 63% |
| - Filtre HEPA + filtre charbon : 18% | Armoire/tour : 27% |
| - Filtre HEPA + filtre charbon + filtre chimique : 4% | CTA + armoire : 10% |
| - Filtre charbon seul : 4% | |
| - Filtre EPA seul : 6% | |

➤ **Maitrise de l'environnement et bionettoyage**

- Prise en compte des risques de pollution environnementale dans le schéma aéralique : 59%
- Présence de sources potentielles de contamination de l'environnement : 56%
- Procédure de bionettoyage validée par la personne responsable : 72%
- Choix des agents actifs pour le bionettoyage fonction du risque d'émission de polluants volatils : 65%
- Modification des produits soumis à l'approbation de la personne responsable : 63%
- Décontaminants/détergents stériles pour le bionettoyage des PSM2 ou des hottes à flux : 24%
- Information de la personne responsable préalablement aux démarrages de travaux extérieurs : 20%
- Connaissance des alertes liées à la pollution atmosphériques de la ville : 7%

➤ **Matériel/équipement/consommable**

- Travail sous hotte à flux : 100% (seule 39% ou associée à un PSM 61%)
- Gaz CO2: très grande variabilité dans les réponses (majorité de CO2 médical à 99,5% de pureté, 2 utilisateurs ont opté pour du CO2 ultra-pur avec impuretés maitrisées)
- Gaz N2 : peu d'information, 14 centres ont répondu et seul 1 centre utilise du N2 ultra-pur (>99,9999)
- Eau : stérile (85%), filtrée (13%), non filtrée (2%)
- Consommable : usage unique 100%, unitaire 73%, non unitaire : stocké sous hotte (maximum 8h ou jusqu'à épuisement) ou en dehors (tiroirs, boîtes)

Annexe V

Présentation à un congrès scientifique

Session: Laboratory mistakes and patient safety.

France organisation : ART vigilance. Lemardeley, G.; Galdbart J-O.; Merlet, F.; Royère.D

Introduction

In France, ART (assisted reproductive technology) vigilance is a recent mandatory vigilance system which has been set up to monitor adverse reactions and adverse events in the field of reproductive cells (eggs, sperm) and reproductive tissues, in order to improve safety and quality of the practices. The whole system became fully operational in June 2008 through a ministerial decree, after the transposition of the European directive, i.e. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the council of March 31, 2004 which set standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. The "Agence de la biomedecine" (ABM) is responsible for the management of this system at the national level.

Material and methods

In France, a total of about 200 ART centres are spread all over the country. These centres develop clinical and/or laboratory activities in the field of ART. Each center must appoint a local correspondent for ART vigilance. Up till now, 96 % of the ART centres have appointed one correspondent. The correspondent should carry out specific tasks particularly to report all ART adverse reactions and adverse events to the "Agence de la biomedecine" and to coordinate the investigations.

Each reported incident is analyzed on the basis of its seriousness and frequency. An assessment is carried out by the "Agence de la biomedecine" with ART external experts to evaluate the impact in terms of safety at the national level. Based on the assessment results, the ABM develops specific actions to inform health professionals and recommends corrective measures when necessary.

France took part of the two European projects funded by the European commission, Eustite and Soho whose aim was to define standardization and common tools in the fields of biovigilance, ART vigilance and inspection throughout European countries.

Results

In 2013, a total of 469 notifications have been reported to the "Agence de la biomedecine" by the ART centres. Among these 469 incidents, 107 adverse events and 362 adverse reactions were reported by 86 centres. Nearly 80 % were serious incidents. The average time of notification to the agency is about 2 months.

Most of the adverse reactions were related to an ovarian stimulation. Among reported cases, we observed ovarian hyperstimulation syndrome which accounted for around 50 % of the notifications, thromboembolic accidents, adnexal torsions, surgical or anaesthetic complications, or infectious events.

Most of the adverse events were related to the loss of gametes or embryos at different stages of the process. Those events were most often linked to a human error or an equipment failure (ex: misidentification, fall of the culture dish...) or in some cases, to an environmental problematic (ex: contamination of cultures...).

Part of the reports collected through the ART vigilance system also concerned other vigilance systems (pharmacovigilance, medical devices vigilance, biovigilance).

Conclusion

ART vigilance is a new regulatory vigilance that contributes to enhance the quality of care for patients who need assisted reproductive technology.

This system should be coordinated with other vigilance systems in order to increase its efficiency both at the national and the European levels.

Feedback to the ART professionals is essential to develop the system in a confident way. Further cooperation through EU member states should be developed.

Annexe VI

Programme de la réunion des CLA 2014

Issy les Moulineaux

Horaires	Thématique	Intervenants
09h30 - 10h00	Accueil	
10h00 - 11h00	Actualités de l'Agence de la biomédecine	
10h00 - 10h10	Ouverture & Actualités	Dr Jacques-Olivier Galdbart Agence de la biomédecine
10h10 - 10h30	Bilan AMP vigilance de l'année 2013	Gaëlle Lemardeley Agence de la biomédecine
10h30 - 10h45	Echanges avec la salle	
Pause : 15 minutes		
11h00 - 12h50	La parole aux professionnels Modérateurs : Dr Jacqueline Mandelbaum, membre du groupe de travail AMP vigilance, Paris Dr Géraldine Porcu-Buisson, vice-présidente de la Commission Nationale d'AMP vigilance, Marseille	
11h00 - 12h00 : Toxicité environnementale		
11h00 - 11h20	Retour d'expérience - Echecs de fécondation et d'évolution embryonnaire : A propos d'un cas et méthode d'analyse et gestion de crise	Dr Isabelle Lichtblau Dr Olivier Pirrello CHRU de Strasbourg
11h20 - 11h40	Panorama des environnements des zones de manipulation des laboratoires d'AMP des centres clinico-biologiques : retour d'enquête	Dr Jacques-Olivier Galdbart Agence de la biomédecine
11h40 - 12h	Échanges avec la salle	
12h00 - 12h50 : Infection à streptocoque du groupe A : illustration des interactions européennes à propos d'un cas		
12h00 - 12h15	A propos d'un cas : infection post-insémination à streptocoque du groupe A	Dr Ludo Muylle Agence fédérale belge pour les médicaments et les produits de santé
12h15 - 12h30	Le dispositif d'alerte européen RATC (Rapid Alert Tissues and Cells)	Dr Catherine Guichard Département des urgences sanitaires Direction générale de la Santé
12h30 - 12h50	Échanges avec la salle	
12h50 - 13h00	Conclusion	Pr. Rachel Levy Présidente de la Commission nationale d'AMP vigilance
13h00	Cocktail déjeunatoire	